

Трансплантация почки

Возвратный ANCA-ассоциированный васкулит после аллотрансплантации почки (клиническое наблюдение)

Л.Ю. Артюхина, Н.А. Томилина, Е.С. Столяревич, О.Л. Подкорытова, Л.С. Бирюкова, И.А. Скрябина
ГБУЗ «ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. ANCA-ассоциированный васкулит (ААВ) относится к числу заболеваний, которые могут рецидивировать после трансплантации почки (ТП). Частота рецидивов относительно невысока и составляет 17–19%, а по данным последних лет – не более 10%. Сроки рецидива в среднем составляют 30,9 (диапазон 4–89) мес. после операции. Поражение ренального трансплантата (РАТ) при этом наблюдается в 55–40% случаев, что у 7,7% пациентов приводит к потере его функции к 10 годам после ТП. Но в целом отдаленная выживаемость РАТ при ААВ сопоставима с таковой при ХБП другой природы.

Вероятность рецидива гранулематоза Вегенера и микроскопического полиангиита (МПО) одинакова. Она не зависит от титра и типа антител (р- либо с-ANCA) и длительности ремиссии до ТП, хотя быстрый возврат заболевания описан в основном при высоком титре антител на момент ТП. Рецидивы ААВ наблюдаются чаще у пациентов, имевших хотя бы один рецидив заболевания до ТП ($p < 0,001$). Отмечено также, что летальность от ААВ после ТП несколько выше, если операция выполняется на первом году лечения гемодиализом (ГД).

Опыт лечения возвратного ААВ ограничен. Сообщается об эффективности высоких доз кортикостероидов в комбинации с циклофосфаном, Ритуксимаба, а также плазмафереза при тяжелой дисфункции РАТ и/или легочных кровотечений.

Ниже мы приводим единственное в нашей практике клиническое наблюдение возврата ААВ.

Результаты. Больная С., 29 лет, жительница Костромской области, до 17 лет считала себя здоровой, когда после неясной причины развились артериальная гипертензия, протеинурия и гематурия. Лечилась в местной больнице. Биопсия почки и подробное обследование не проводились. В течение 6 месяцев развилась терминальная ХПН, и был начат программный ГД. Спустя примерно 10 мес., 06.04.2002 года выполнена ТП. Функция трансплантата немедленная. Кризов отторжения не было. Иммуносупрессия включала неорал, преднизолон, азатиоприн. В течение последующих 10 лет, до мая 2012 г., функция РАТ была удовлетворительной: уровень креатинина в сыворотке крови не превышался, протеинурия отсутствовала (исследовалась редко). АД было нормальным. Концентрацию циклоспорина в крови не контролировала в течение последних 2 лет, а в августе 2012 г. был зафиксирован ее низкий уровень с одновременным повышением креатинина крови до 0,16 ммоль/л. Состояние резко ухудшилось в середине августа 2012 г., когда на фоне ОРВИ появились слабость, кашель, одышка, тошнота и рвота. Появились отеки ног. Госпитализирована в местную больницу, где развилось маточное кровотечение с падением Hb

до 60 г/л, что потребовало гемотрансфузий и инфузий свежезамороженной плазмы. Одновременно быстро повысился креатинин крови до 0,62 ммоль/л и выявились протеинурия (1,0 г/л) и микрогематурия (эритроциты более 100 в п/зр.). Симптоматическое лечение не давало эффекта, и 07.09.2012 г. переведена в отделение нефрологических проблем трансплантации почки ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова на базе отделения нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «ГКБ № 52».

При поступлении состояние тяжелое. Жалобы на слабость, одышку, отеки голеней, повышение АД, сопровождающееся головной болью и тошнотой. При осмотре: кожные покровы и слизистые бледные. Отеки голеней. Множество подкожных кровоизлияний разной степени давности. Одышка при минимальной физической нагрузке. В легких дыхание везикулярное, в нижних отделах ослабленное, хрипов нет. Тоны сердца отчетливые, ритм правильный. АД 190/100 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Почечный трансплантат безболезненный, плотный. Дизурии нет. Макрогематурии нет. Диурез 1,2 л/сут.

Лабораторные данные: клинический анализ крови – Hb 66 г/л, лейкоциты 3600, п/я 2%, с/я 95%, лимфоциты 4%, тромбоциты 196 000. СОЭ – 59 мм/ч. При биохимическом исследовании крови: креатинин 0,61 ммоль/л; мочевины 25,0 ммоль/л; общий белок 64 г/л, альбумин 32 г/л, холестерин 5,5 ммоль/л, билирубин 11,3 мкмоль/л, АСТ 12,3, АЛТ 21,4, СРБ – 10,7 мг/л; глюкоза 5,5 ммоль/л; К 4,4 ммоль/л, Na 125 ммоль/л, Ca 2,2 ммоль/л. Ферритин 291; насыщение трансферрина 18,6%. Циклоспорин крови (C_0) 111 нг/мл.

Анализ мочи: белок – 3 г/л (4,3 г/сут), лейкоциты – все п/зр., эритроциты – все п/зр.

Антитела к ДНК и АНФ – отрицат. р-ANCA 123, с-ANCA 0,7.

КТ органов грудной клетки: картина наиболее соответствует проявлениям интерстициального поражения легочной ткани при системном васкулите. Двусторонний гидроторакс.

УЗИ: почечный трансплантат размерами 13,1×5,4 см, паренхима 1,2 см, умеренно повышенной эхогенности. ЧЛС не расширена.

С 11.09.12 г. начат интермиттирующий ГД с УФ, и 13.09.12 г. выполнена биопсия РАТ.

По данным биопсии: экстракапиллярный гломерулонефрит трансплантата с 40% полулуний.

Гистологическая картина (пауци-иммунный некротизирующий гломерулонефрит), характерная для ААВ. Диффузно-очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев площадью до 40–50% почечной паренхимы.

Диффузно-очаговая интерстициальная инфильтрация преимущественно в зонах склероза с незначительными явлениями тубулиты.

На основании клинической картины и данных обследования диагностирован системный ААВ с поражением почек и легких, быстропрогрессирующий гломерулонефрит (БПГН), ТХПН.

На фоне продолжавшегося ГД и ЭПО-терапии начата патогенетическая терапия: трижды внутривенно введен метипред по 500 мг, и начата терапия преднизолоном внутрь по 60 мг/с. Болюсно введен циклофосфан в дозе 400 (50% от полной дозы 13 мг/кг веса ввиду диализ-потребной функции РАТ).

Несмотря на проведенную индукционную терапию (циклофосфан, пульс-терапия метипредом, преднизолоном 60 мг внутрь), появилось кровохарканье, в связи с чем начаты сеансы плазмафереза с объемом замещения СЗП 2,0 л/сеанс.

В то же время в связи с обострением хронического гастродуоденита и эрозивным эзофагитом, что могло быть связано с побочным действием преднизолона, его доза была снижена до 20 мг/с.

На фоне лечения состояние несколько улучшилось, кровохарканье купировано, получена положительная динамика по КТ легких. Однако спустя 5 дней возобновилось кровохарканье, выросла дыхательная недостаточность, в связи с чем была начата инсуффляция увлажненным кислородом. Заподозрено присоединение пневмонии, и начата антибактериальная терапия.

25.10.12 г. развился генерализованный судорожный припадок. При КТ выявлены ишемические очаги в головном мозге. Неврологом диагностирован ишемический инсульт в бассейне СМА с умеренным правосторонним гемипарезом. Учитывая, что указанная симптоматика развилась на фоне высокой активности ААВ (ANCA в это время – 93), она была расценена как проявления цереброваскулита в рамках системного васкулита.

В связи с этим, учитывая отсутствие эффекта от проводившейся патогенетической терапии, по жизненным

показаниям с 19.10.2012 г. начато введение мабтеры в режиме 500 мг 1 раз в неделю № 4 на фоне продолжавшегося приема преднизолона (20 мг/с) и циклоспорина 3 мг/кг в сутки.

В течение 10 дней состояние больной стабилизировалось и далее улучшилось. Исчезла слабость, стойко прекратилось кровохарканье, полностью регрессировали изменения в легких и полностью купированы явления цереброваскулита. Уровень р-ANCA снизился со 123 до 48. Однако сохранялась диализ-потребная почечная недостаточность, олигоанурия, при том что микрогематурия полностью исчезла, протеинурия составляла 4 г/сутки.

23.11.12 г. в удовлетворительном состоянии больная выписана для продолжения ГД по месту жительства.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует случай тяжелого течения ААВ с БПГН в РАТ и жизнеугрожающими поражениями легких и ЦНС, который развился через 10 лет после ТП. Анализ дебюта и развития заболевания собственных почек пациентки позволяет полагать, что именно ААВ явился в данном случае причиной ТХПН и обусловил необходимость ТП. Хотя на предтрансплантационном этапе заболевание не было диагностировано, тем не менее мы полагаем, что описанный нами случай демонстрирует именно рецидив ААВ. Его особенностями являются более позднее, чем в наблюдениях других авторов, развитие – через 10 лет вполне удовлетворительного и стабильного течения, и крайне высокая активность. Традиционная индукционная терапия ААВ оказалась малоэффективной, и только введением мабтеры удалось устранить опасные для жизни пациентки поражения легких и ЦНС. Поражение почек при этом оказалось необратимым, что можно было прогнозировать уже по данным биопсии РАТ, выявившей распространенный тубулоинтерстициальный склероз и гломерулосклероз. Мы полагаем, что в данном случае по прошествии 2–3 лет ГД при отсутствии указаний на активность ААВ может обсуждаться вопрос о повторной ТП.

Влияние методов экстракорпоральной гемокоррекции на концентрацию такролимуса в крови у реципиентов почечного трансплантата

Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Курчатова А.Н.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

У реципиентов почечного трансплантата постоянство концентрации компонентов иммуносупрессии в крови – один из ключевых факторов, определяющих длительность функционирования органа.

В настоящее время для терапии различных состояний широко применяются различные методы афереза.

Известно, что такролимус – основа большинства современных протоколов базисной иммуносупрессии – в крови в значительной степени связывается в белками, в основном – с альбумином, а также эритроцитами. В связи со сродством к альбумину в результате плазмафереза концентрация этого препарата может быть снижена.

В составе контура для сочетанной плазмофильтрации и адсорбции (Coupled Plasma Filtration and Adsorption) применяется картридж для сорбции цитокинов – Mediasorb. Однако известно, что этот картридж также способен сорбировать и некоторые антибиотики, в частности гентамицин и ванкомицин. Такролимус также может быть отнесен к группе природных макролидов. Степень влияния CPFA на динамику концентрации такролимуса не известна.

Нам встретились единичные публикации о влиянии различных методов экстракорпоральной гемокоррекции на концентрацию компонентов иммуносупрессии в крови, что и явилось основанием для настоящего исследования.

Цель исследования: оценить влияние плазмафереза и сочетанной плазмофильтрации, адсорбции и гемофильтрации на концентрацию такролимуса в крови у больных после трансплантации почки в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы исследования. Обследовано 4 реципиента, у которых проводились сеансы плазмафереза с целью лечения отторжения почечного трансплантата – группа ПА; 6 реципиентов, у которых мы применили CPFA и гемофильтрацию с целью снижения тяжести реперфузионного повреждения почечного трансплантата – группа ГФ. В группе ПА мы проводили фильтрационный плазмаферез с заменой 50–60% объема циркулирующей плазмы, замещение проводилось кристаллоидными и коллоидными растворами, свежезамороженной плазмой, раствором альбумина. Отторжение развилось в срок от 2 недель до двух лет после трансплантации, диагноз был подтвержден гистологически. У каждого больного проведено 3–4 процедуры.

Сочетанную плазмофильтрацию и адсорбцию мы проводили у больных группы ГФ на аппарате Lynda (Bellco) с применением картриджа Mediasorb в течение 6–8 часов непосредственно после трансплантации (т. е. через 2–4 часа после реперфузии). Поскольку в контуре предусмотрен гемофильтр, одновременно проводили гемофильтрацию в режиме постдилюции. У каждого больного проведена одна процедура. Кровь для анализа забирали из магистралей «in» и «out» на различных этапах лечения.

Пациенты обеих групп получали в качестве базовой иммуносупрессии такролимус, микофенолаты и преднизолон, индукционная терапия включала метилпреднизолон и базиликсимаб. У пациентов с острым оттор-

жением в одном случае применили антитимоцитарный глобулин, в двух случаях – ритуксимаб.

Результаты исследования. У больных группы ПА после удаления 50–60% объема циркулирующей плазмы мы не отметили значимого снижения концентрации такролимуса в крови. Снижение концентрации такролимуса в магистрале «in» (т. е. фактически в системном кровотоке) было не более 5% по сравнению с исходным уровнем. Также мы отметили увеличение концентрации такролимуса в магистрале «out» (по отношению к концентрации в магистрале «in») как на начальных этапах, так и перед завершением плазмафереза, что было вызвано гемоконцентрацией.

В группе ГФ общее снижение концентрации такролимуса в крови в магистрале «in» было 12% через 6–8 часов процедуры по сравнению с исходным уровнем. При этом разница между концентрациями в магистралах «in» и «out» на каждом из этапов была менее 1%. Таким образом, вероятно, происходит незначительная сорбция такролимуса в картридже Mediasorb или на мембране гемофильтра. В то же время концентрация все равно находилась в пределах терапевтического окна у всех больных.

Ни у одного из пациентов обеих групп мы не отметили осложнений, связанных с гепаринизацией. В одном случае потребовалась ревизия брюшинного пространства, но данное осложнение носило «хирургический» характер – источником кровотечения была вена мочеточника.

Выводы. Процедуры плазмафереза, сочетанной плазмофильтрации, адсорбции и гемофильтрации могут быть безопасными у реципиентов почечного трансплантата и не оказывают значимого влияния на концентрацию такролимуса в крови.

Возможности комбинированной плазмофильтрации и сорбции цитокинов в коррекции синдрома системной воспалительной реакции у реципиентов почечного трансплантата

Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Крстич М.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

В случае развития сепсиса, септической полиорганной недостаточности и шока фильтрационные методики обладают большим потенциалом в коррекции нарушений гомеостаза. При применении этих методов возможно не только эффективное удаление циркулирующих токсинов, вазоактивных веществ и воспалительных медиаторов, но и коррекция волемиических и метаболических нарушений гомеостаза. При этом терапевтическое действие опосредуется не только конфекционным механизмом: некоторые мембраны, используемые для заместительной почечной терапии, имеют значительную адсорбирующую возможность. Однако сорбционная емкость таких мембран недостаточно высока. Эффективность удаления цитокинов может быть повышена за счет применения специальных сорбентов, обладающих высокой сорбционной емкостью и темпом сорбции. Комбинированная плаз-

мофильтрация с селективной сорбцией цитокинов (ПФ + ССЦ) является высокоэффективным методом удаления циркулирующих медиаторов, потенциально участвующих в патогенезе сепсиса.

Цель исследования: оценить эффективность ПФ + ССЦ в лечении гнойно-септических осложнений у реципиентов почечного трансплантата.

Материалы и методы исследования. Оценены результаты применения селективной сорбции цитокинов у 10 больных с гнойно-септическими осложнениями после трансплантации почки: урологическими осложнениями, тяжелой раневой инфекцией, бактериальной или вирусно-бактериальной внебольничной пневмонией, пиелонефритом трансплантата. Пятеро больных требовали искусственной вентиляции легких, шестеро – вазопрессорной поддержки. У двух больных в результате стабильного нарушения

функции трансплантата потребовались сеансы гемодиализа.

Плазмофильтрацию с сорбцией цитокинов проводили на аппарате Lynda (Bellco) с плазмофильтром и сорбентом «Mediasorb-Selecta». Также в экстракорпоральный контур был включен гемофильтр. Доза гемофильтрации подбиралась индивидуально и в среднем составила 35 мл/кг/ч. Проведено по 2 процедуры длительностью 7–12 часов с интервалом в сутки.

Исследовали концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α до проведения экстракорпоральной терапии на первые и на пятые сутки после последней процедуры. Также мониторировали основные клинические параметры. Летальность оценивали на 28-е сутки.

Результаты исследования. Исходная концентрация исследуемых провоспалительных цитокинов была повышена у всех больных. Сорбция цитокинов закономерно приводила к снижению их концентрации в крови после сеанса. У всех выживших больных и на первые, и на пятые сутки после второй процедуры отмечено выраженное снижение концентрации цитокинов. У умерших больных на первые сутки после второй процедуры концентрация цитокинов была вновь повышена практически до исходной величины. На пятые сутки концентрация цитокинов превысила исходный порог.

Уже во время первой процедуры доза вазопрессорной поддержки была снижена у 4 больных и прекращена к концу процедуры у 1 больного. У больных,

гипотония которых не требовала вазопрессорной поддержки, мы также отметили тенденцию к нормализации среднего АД.

Соотношение PaO $_2$ /FiO $_2$ увеличилось у 3 больных. У 2 из них ИВЛ была прекращена на 2-е сутки после второй процедуры. Мы не отметили ни одного случая ухудшения состояния пациента во время или сразу после лечения. Также мы не отметили осложнений, связанных с недостаточным или избыточным введением антикоагулянта (болосные введения гепарина в контур).

Из 10 больных умерло 4. Несмотря на положительную динамику у большинства пациентов, у 2 умерших больных динамика состояния на фоне проведения процедур была крайне невыраженной: на фоне снижения концентрации цитокинов не отмечено улучшения показателей гемодинамики и газообмена в легких. Еще у двух реципиентов смерть наступила в результате прогрессирования инфекции при невозможности полного контроля за очагом инфекции.

Выводы. Селективная сорбция цитокинов показала себя эффективной и безопасной процедурой при развитии системной воспалительной реакции на фоне гнойно-септических осложнений. Вместе с тем у целого ряда больных положительный клинический эффект был слабо выражен либо отсутствовал, что диктует необходимость дальнейшего изучения вопросов применения селективной сорбции цитокинов при сепсисе у реципиентов почечного трансплантата.

Комбинированная плазмофильтрация и сорбция цитокинов в коррекции синдрома ишемии/реперфузии при трансплантации почки

Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Василенко И.А., Артемов Д.В., Крстич М.
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Синдром ишемии/реперфузии представляет собой сложный многокомпонентный патологический процесс, обусловленный как ишемическим повреждением трансплантата на этапах кондиционирования донора, тепловой и холодовой ишемии, так и поступлением в кровотоки реципиента накопленных в трансплантате продуктов нарушенного метаболизма.

Ишемия почечного аллотрансплантата (ПАТ) сопровождается активацией множества транскрипционных факторов: NF- κ B, белка теплового шока, гипоксия-индуцируемого фактора. Транскрипционный ответ на острую ишемию приводит к выделению провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α , интерферона- γ . Цитокины играют важную роль как в местных, так и системных процессах у донора и реципиента.

Перспективной с практической точки зрения является концепция, согласно которой патогенез синдрома ишемии–реперфузии включает в себя не только непосредственную гибель или повреждение определенного количества нефронов, но и последующие неадекватные реакции, которые могут усугублять травму оставшихся нефронов и во многом определять дальнейшую функциональную состоятельность органа. При таком подходе

де очевидно, что путем эффективной, патогенетически обоснованной терапии можно значительно снизить тяжесть повреждения.

Цель исследования: оценить влияние сорбции цитокинов на функцию трансплантата в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы исследования. Мы исследовали динамику концентрации цитокинов в раннем послеоперационном периоде у 45 реципиентов. Из них у 17 мы проводили сорбцию цитокинов (основная группа) на аппарате Lynda (Bellco, Италия) с гемофильтром и сорбентом «Mediasorb-Selecta» сразу же после окончания операции. Концентрацию цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α) определяли в крови до операции, после пуска почки в кровоток, а также через 6, 12 и 24 часа.

Результаты исследования. Наиболее перспективный этап использования сорбции цитокинов – это первые 12 часов после реперфузии. Все реципиенты имели исходно нормальный уровень исследуемых цитокинов. У больных основной группы на фоне проведения процедуры мы не наблюдали значительного повышения концентраций ИЛ-6, ИЛ-8 или ФНО- α . Концентрация этих цитокинов не превысила патоло-

гического порога, а через 12 часов после реперфузии была снижена в среднем на 30% от исходного значения. После завершения процедуры, через 24 часа после реперфузии, концентрация этих цитокинов также осталась в пределах нормы. Концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10 была несколько иной. Концентрации этих цитокинов в течение процедуры оставались стабильными с тенденцией к снижению. После завершения процедуры, через 24 часа после реперфузии, снижение концентрации ИЛ-4 продолжилось, а концентрация ИЛ-10 несколько увеличилась.

У большинства реципиентов группы сравнения отмечен пик выброса ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α через 6 часов после реперфузии. Далее концентрация этих цитокинов имела тенденцию к снижению. Концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10 постепенно возростала к 24 часам после реперфузии.

В обеих группах нефункционирующих трансплантатов не было. В основной группе у 12 из 17 реципиентов отмечена первичная функция ПАТ, в группе сравнения – у 16 из 28. В группе сравнения отмечалась выраженная зависимость продолжительности олиго-

анурии от длительности консервации, чего не было в основной группе. Вероятно, в результате сорбции цитокинов возможно уменьшение повреждающего воздействия ишемии и реперфузии на ПАТ.

Исследование профиля цитокинов показало, что происходит снижение их концентрации с относительным увеличением активности ИЛ-10 – цитокина с плейотропным действием. В результате действия ИЛ-10 происходит снижение активности воспалительной реакции, уменьшение экспрессии антигенов МНС II класса и костимулирующих молекул на макрофагах. ИЛ-10 также обладает способностью ингибировать синтез провоспалительных цитокинов, таких как интерферон- γ , ИЛ-2, ИЛ-3, ФНО- α и ГМ-КСФ.

Выводы. Мы с определенной долей осторожности можем заключить, что полученные нами данные свидетельствуют в пользу того, что сорбция цитокинов в раннем послеоперационном периоде способствует снижению тяжести ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата. Первые результаты можно признать удовлетворительными. Исследование продолжено.

Опыт применения эверолимуса у больных с ренальным трансплантатом

Ватазин А.В., Щербакова Е.О., Прокопенко Е.И.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Трансплантация почки (ТП) является наиболее эффективным методом лечения терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) как в плане медицинской, так и социальной реабилитации пациентов. Однако иммуносупрессивная терапия с использованием ингибиторов кальциневрина (ИКН) способствует развитию ряда осложнений. В данном исследовании мы хотели бы обратить внимание на такие из них, как нефротоксичность и онкологические заболевания. Нефротоксичность ИКН сокращает продолжительность функционирования, а онкологические заболевания занимают 3-е место среди причин смерти больных с работающим трансплантатом.

В течение последних 15 лет под наблюдением центра трансплантации МОНКИ находился 381 больной с пересаженной почкой. Период полужизни трансплантата 8,5 года, средний возраст больных $37,6 \pm 3$ года. Режимы иммуносупрессии представлены в таблице.

На рубеже веков в практику лечения больных с ренальным трансплантатом стали включать ингибиторы пролиферативного сигнала – **m TOR**. Было показано, что, используя **m TOR** (эверолимус), можно уменьшить дозу ИКН и их нефротоксичность и обеспечить предупреждение онкологических осложнений.

Среди наших больных эверолимус получали 25 пациентов: 13 больных – с целью снижения дозы ЦиА и уменьшения его нефротоксичности, 12 реципиентов – на фоне онкологических заболеваний.

Из 13 больных с почечной дисфункцией, получавших сочетание эверолимуса и циклоспорина А, осложнения имели место у двух. У них через 2 и 6 месяцев ухудшилась функция и удвоилась протеинурия. Пульс

Таблица
Особенности иммуносупрессии

Препараты	Анти CD 25/АТГ	ЦиА/такролимус	ММФ/АЗА
Больные	65/11%	46/54%	94,4/5,6%

метилпреднизолона эффекта не имел. При биопсии диагностировано острое отторжение 2А и 2В. Оба больных переведены на такролимус с хорошим эффектом.

При онкологических показаниях **m TOR** пришлось отменить также у 2 пациентов. У одного больного с инфильтративным туберкулезом в анамнезе имел место рецидив инфильтрата через 3 месяца лечения эверолимусом. Еще у одной больной с хроническим панкреатитом наблюдалась тяжелая диарея. КФ была стабильна, протеинурия – менее 1 г/сутки.

Среди больных с онкологическими заболеваниями пять получали только эверолимус, пять в сочетании с такролимусом и два с циклоспорином А.

Все больные за исключением двух продолжают наблюдение. Один из больных в группе «с нефротоксичностью» вернулся на гемодиализ и умер от ССО. Одной из женщин с раком молочной железы эверолимус был назначен при рецидиве после повторной операции. Больная погибла на фоне метастатического поражения костной системы.

Существует группа больных, для которых своевременное назначение блокаторов пролиферативного сигнала позволяет повысить выживаемость трансплантатов, а также выживаемость и качество жизни пациентов.

Десенсибилизация реципиентов почечного трансплантата путем применения каскадного плазмафереза

Зулькарнаев А.Б., Ватазин А.В., Кантария Р.О., Синютин А.А., Пасов А.С.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Аллотрансплантация трупной почки (АТП) неизбежно сопровождается тяжелым иммунологическим конфликтом, клиническим проявлением которого является острая или хроническая реакция отторжения.

Лимфоцитарная и нейтрофильная инфильтрация паренхимы почечного аллотрансплантата (ПАТ), развивающиеся при отторжении, регулируются различными медиаторами (цитокинами, интегринами, хемокинами и др.), поэтому даже неселективное удаление этих медиаторов при помощи экстракорпоральных методик может ослабить активность воспалительной реакции.

Многих отрицательных сторон, свойственных «классической» противокризисной терапии, лишен метод селективного удаления циркулирующих иммунных комплексов путем двойной каскадной плазмафильтрации (КПФ) – каскадного плазмафереза, о чем имеются немногочисленные сообщения зарубежных исследователей.

К сожалению, отечественный опыт применения этой методики небольшой, что и послужило поводом для настоящего исследования.

Цель исследования: оценить эффективность десенсибилизации больных с высоким риском развития иммунологических осложнений посредством каскадного плазмафереза.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 15 больных основной группы и 15 больных группы сравнения. Все эти больные относились к группе повышенного риска развития иммунологических осложнений: повторная трансплантация, совпадение только по одному HLA или полное отсутствие совпадений, наличие предрасполагающих антител. КПФ мы проводили у реципиентов основной группы на аппарате OctoNova с плазмафильтром и сепаратором компонентов плазмы до достижения устойчивого снижения титра антител. Как правило, потребовалось 3–4 сеанса у каждого реципиента.

Результаты исследования. Каждая процедура сопровождалась выраженным снижением концентрации в крови антител класса IgM и IgG. После КПФ их уровень снижался на 40–65% от исходного. В связи с тем что у больных применялся внутривенный иммуноглобулин,

правильно оценить динамику иммуноглобулинов на следующие сутки не представлялось возможным. Тем не менее у ряда больных отмечено увеличение концентрации указанных иммуноглобулинов на 1–2-е сутки после первой процедуры со стойким и выраженным снижением их титра после 2–3 процедур. На 10-е сутки после операции снижение титра антител было значительно более выражено в основной группе. Однако, вероятно из-за недостаточного объема выборки, различия между группами не достигли необходимого уровня статистической значимости. Тем не менее исследование продолжается.

В течение 3 месяцев наблюдения функция трансплантата у всех больных основной группы оставалась стабильной. В основной группе ни у одного из больных не было зафиксировано клинических, лабораторных или морфологических признаков отторжения. У 2 больных группы сравнения наблюдались клинические признаки острого отторжения с нарушением функции трансплантата. Еще у двух реципиентов группы сравнения диагноз субклинического отторжения был поставлен в результате морфологического исследования материала транскутанной пункционной биопсии трансплантата.

Помимо этого у всех больных после проведения сеансов КПФ отмечено выраженное снижение общего холестерина (в среднем на 40%) и триглицеридов (в среднем на 65%), что можно расценивать как один из положительных эффектов процедуры.

Нежелательных явлений при проведении КПФ мы не отметили. Во всех случаях возмещение ОЦК проводилось коллоидными и кристаллоидными растворами без применения гемокомпонентов. Переносимость процедуры хорошая.

Выводы. КПФ позволяет эффективно и безопасно снизить высокие титры циркулирующих антител, что сопровождается уменьшением активности гуморального звена иммунитета реципиента. Применение КПФ позволяет улучшить результаты трансплантации почки путем уменьшения риска развития острого отторжения и повышения эффективности лечения иммунологических осложнений.

Диагностическое значение антител к HLA при хроническом и позднем остром и хроническом отторжении трансплантированной почки

Иванова Е.С., Столяревич Е.С., Томилина Н.А., Баранова Ф.С., Куренкова Л.Г., Федорова Н.Д.
ФГБУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова», Московский городской нефрологический центр ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗ г. Москвы», кафедра нефрологии ФГБОУ «МГМСУ им. И.А. Евдокимова», Москва, Россия

Позднее острое и хроническое отторжение ренального аллотрансплантата (РАТ) – главные причины его потерь в поздние сроки после трансплантации почки (ТП). В механизме их развития важную роль играет гуморальный компонент иммунного ответа, в качестве признаков которого в настоящее время рассматриваются циркулирующие антитела против трансплантационных антигенов донора (анти-HLA АТ) и свечение С4d-компонента комплемента на перитубулярных капиллярах. При этом вопрос о диагностическом и прогностическом значении каждого из этих признаков и их сочетания является предметом дискуссии. В частности, особенно обсуждается вопрос о диагностической роли и прогностической значимости анти-HLA АТ, особенно при отсутствии свечения С4d.

Цель исследования: оценить диагностическое значение выявления антител к HLA I и II классов при позднем остром и хроническом отторжении трансплантата.

Материалы и методы. Проанализированы данные обследования 67 реципиентов с дисфункцией РАТ в поздние (более 12 мес.) сроки после ТП. Наряду с общеклиническим обследованием методом ELISA (Gene-Probe) определяли присутствие антител к HLA I и II классов, уровень которых оценивался по оптической плотности образца. Во всех случаях дисфункция РАТ верифицировалась морфологически по данным световой микроскопии и иммунофлюоресцентного исследования с определением С4d. Патология РАТ диагностировалась по Banff 2007 г. Участие гуморального звена иммунитета при позднем остром отторжении (ОКО) констатировали при выявлении микроциркуляторного воспаления в виде гломерулита и/или присутствия воспалительных клеток в перитубулярных капиллярах, которые могут наблюдаться как изолированно (гуморальное отторжение), так и в сочетании с признаками клеточного отторжения (смешанное, гуморальное + клеточное отторжение). Хроническое отторжение трансплантата (ХОТ) диагностировали при выявлении хронической трансплантационной гломерулопатии (ХТГ) или хронической васкулопатии.

Результаты. По результатам биопсии РАТ были выделены 3 группы. К 1-й группе (33 чел.) отнесены случаи ХОТ, ко 2-й группе (18 чел.) – ОКО с признаками микроциркуляторного воспаления. В 3-ю группу включены случаи (16 чел) патологии РАТ, не обусловленной аллоиммунным ответом (контрольная группа). Частота выявления антител к HLA I и II классов в выделенных группах и их количественный уровень представлены в таблице. Анти-HLA АТ выявлялись в целом у 2/3 пациентов 1-й и 2-й групп, причем резко доминировали АТ к HLA II класса. АТ к HLA II класса определялись одинаково часто как при ХОТ, так и при ОКО, и наблюдались значимо чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,01$), чему соответствовали также и более

высокие значения медианы их уровня. Одновременно антитела к обоим классам HLA I определялись только в 1-й группе у 3 человек (9,1%).

Свечение С4d выявлялось только в 1-й и 2-й группах, при этом в 1-й группе оно выявлялось в 81,2% случаев (26 чел.), во 2-й группе – в 56% (10 чел.). В контрольной группе свечение С4d отсутствовало, при том что анти-HLA АТ к HLA выявлялось у них суммарно в 37,5% случаев (в основном у реципиентов повторной трансплантации), хотя и в более низком, чем в 1-й и 2-й группах, титре (табл.).

Распределение реципиентов по наличию обоих признаков гуморального отторжения в каждой из групп представлено на рисунке. Их сочетание определялось у 59,4% (19 чел.) 1-й группы и у 50,0% (9 чел.) 2-й группы. Признаки гуморального отторжения отсутствовали у 6,3% пациентов (2 чел.) в 1-й группе и у 22,2% (4 чел.) во 2-й группе. В 3-й группе сочетание обоих признаков отсутствовало у 62,5% (10 чел.).

Таблица
Частота выявления АТ к HLA и С4d в группах

		1-я группа (ХОТ)	2-я группа (ОКО)	3-я группа (контроль)
АТ к HLA	I класс	12,1%	0,0%	6,3%
	II класс	66,7%*	61,1%*	25,0%
АТ к HLA II класса (медиана)		0,69 (0,28; 1,03)	0,75 (0,23; 1,2)	0,22 (0,1; 0,5)
С4d		81,2%*	56,0%*	0,0%

* – $p < 0,01$ в сравнении с контрольной группой.

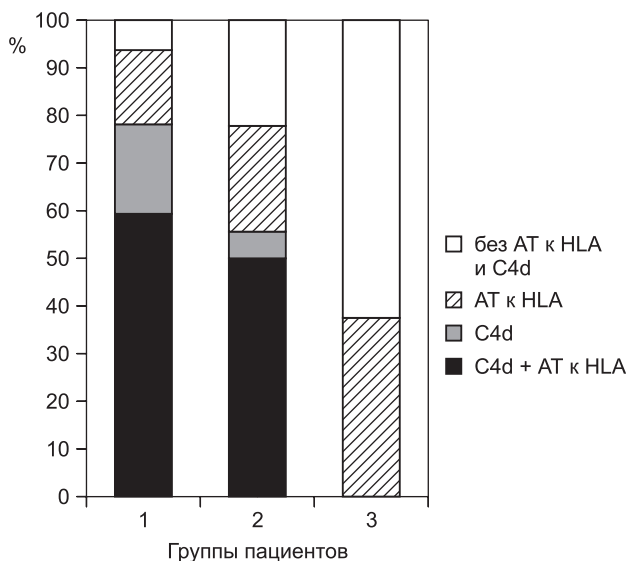


Рис. Распределение пациентов по наличию признаков гуморального отторжения

Выводы. Полученные результаты согласуются с международными данными и подчеркивают важную роль контроля АТ к HLA в мониторинге и диагностике хронического и позднего острого отторжения транс-

плантата. Однако, учитывая возможность их выявления и в отсутствие отторжения, окончательная верификация диагноза требует морфологического и иммуногистохимического подтверждения.

Состояние костно-минерального обмена у детей после аллотрансплантации трупной почки

Молчанова М.С., Петросян Э.К.

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Целью настоящего исследования явилась оценка динамики костно-минерального обмена у детей, перенесших аллотрансплантацию трупной почки (АТПП).

Обследовано 25 детей (17 мальчиков, 8 девочек) до и после трансплантации почки. Средний возраст детей составил $14,1 \pm 3,15$ (7,5–18,0) года. Средняя длительность заболевания до проведения АТПП – $11,0 \pm 4,1$ (2,0–16,0) года. У детей исследовались показатели креатинина, общего белка, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы (ЩФ) и паратгормона (ПТГ) крови и СКФ в первые дни и через 1, 3 и 12 месяцев после операции.

В результате исследования выявлено значимое снижение ПТГ уже через месяц после АТПП ($576,9 \pm 519,5$ пг/мл до АТПП *vs.* $115,5 \pm 95,4$ пг/мл после, $p < 0,05$), но потом в течение года после операции ПТГ практически не менялся (через 1 мес. $115,5 \pm 95,4$; через 3 мес. $116,8 \pm 93,3$; через 1 год $105,1 \pm 85,9$). Даже через год ПТГ оставался повышенным у 56% детей. Показатели кальция в крови оставались достоверно повышенными через 3 месяца после АТПП ($2,36 \pm 0,17$ ммоль/л, $p < 0,05$).

Сразу после трансплантации у детей было отмечено значимое снижение фосфора крови ($2,19 \pm 0,68$ *vs.* $1,32 \pm 0,5$ ммоль/л, $p < 0,05$), вплоть до развития гипофосфатемии у 16% детей. Показатели ЩФ значимо не менялись после АТПП, зато СахР, как и фосфор, значимо

снижалось уже в первые дни после операции ($4,93 \pm 1,78$ *vs.* $2,65 \pm 0,9$, $p < 0,05$).

Отмечалась зависимость уровней ПТГ и ЩФ после АТПП от длительности заболевания до нее (ПТГ $44,0 \pm 38,2$ пг/мл при длительности < 5 лет *vs.* $111,4 \pm 95,7$ пг/мл при длительности > 10 лет; ЩФ $88,5 \pm 23,3$ ЕД/л при длительности < 5 лет *vs.* $124,3 \pm 56,9$ ЕД/л при длительности > 10 лет).

Не было отмечено зависимости показателей ПТГ после АТПП от скорости клубочковой фильтрации и от его значений до операции.

Полученные данные свидетельствуют о том, что после АТПП средние показатели ПТГ, фосфора, СахР и ЩФ значительно снижаются уже через 1 месяц ($p < 0,05$), но тем не менее у многих больных показатели ПТГ остаются повышенными, а затем в течение года практически не меняются. У 56% детей через 1 год после АТПП сохраняется гиперпаратиреоз. У 16% детей сразу после АТПП развивается гипофосфатемия. Показатели ПТГ после АТПП зависят от длительности заболевания, а не от функции трансплантата или уровня ПТГ до операции, т. е. уровень ПТГ после АТПП в большей степени зависит от выраженности гиперплазии ПЩЖ, чем от других показателей. Даже через год после трансплантации дети нуждаются в контроле и коррекции костно-минерального обмена.

Динамика протеинурии и скорости клубочковой фильтрации после трансплантации почки на фоне применения такролимуса в сравнении с циклоспорином А

Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О., Ватазин А.В., Янковой А.Г., Пасов С.А., Степанов В.А., Гулимова С.Ю., Кантария Р.О.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Основным препаратом в большинстве современных протоколов иммуносупрессии после трансплантации почки является ингибитор кальциневрина – циклоспорин А или такролимус. Состояние почечной функции и суточная протеинурия в первый год после операции являются наряду с частотой кризов отторжения важными маркерами эффективности иммуносупрессивной терапии и предикторами отдаленных результатов трансплантации.

Целью исследования было сравнение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и протеинурии через

6 мес. и через 12 мес. после трансплантации почки у реципиентов, получающих поддерживающую иммуносупрессию на основе такролимуса или циклоспорина А.

В исследование были включены 306 пациентов с трансплантированной почкой: 177 больных получали такролимус (группа такролимуса), 129 – циклоспорин А (группа циклоспорина). Все пациенты принимали также препарат из группы микофенолатов и кортикостероиды. У больных определялись в динамике уровень сывороточного креатинина, суточная протеинурия, рассчитывалась СКФ по формуле Кокрофта–Голта.

Таблица 1

Показатели почечной функции и протеинурии в группах такролимуса и циклоспорина (межгрупповое сравнение)

Показатель		Группа такролимуса	Группа циклоспорина	р
Через 6 мес. после ТП	Креатинин, мкмоль/л	0,144 ± 0,056	0,144 ± 0,052	0,946
	СКФ, мл/мин	59,7 ± 21,1	55,8 ± 20,7	0,115
	Протеинурия, г/сут	0,310 [0,173; 0,570]	0,300 [0,170; 0,640]	0,389
Через 12 мес. после ТП	Креатинин, мкмоль/л	0,142 ± 0,629	0,140 ± 0,047	0,842
	СКФ, мл/мин	64,6 ± 25,9	59,4 ± 21,1	0,076
	Протеинурия, г/сут	0,260 [0,130; 0,485]	0,300 [0,160; 0,730]	0,221

Таблица 2

Динамика креатинина, СКФ и протеинурии в группах такролимуса и циклоспорина (внутригрупповое сравнение)

Показатель	Группа такролимуса			Группа циклоспорина		
	Через 6 мес. после ТП	Через 12 мес. после ТП	р	Через 6 мес. после ТП	Через 12 мес. после ТП	р
Креатинин, мкмоль/л	0,144 ± 0,056	0,142 ± 0,629	0,303	0,144 ± 0,052	0,140 ± 0,047	0,281
СКФ, мл/мин	59,7 ± 21,1	64,6 ± 25,9	0,007	55,8 ± 20,7	59,4 ± 21,1	0,073
Протеинурия, г/сут	0,310 [0,173; 0,570]	0,260 [0,130; 0,485]	0,002	0,300 [0,170; 0,640]	0,300 [0,160; 0,730]	0,574

Группы не различались по возрасту, полу пациентов, структуре диагнозов, виду заместительной почечной терапии до операции, доле реципиентов с повторной трансплантацией. Отмечалась тенденция к меньшей продолжительности диализа в группе такролимуса по сравнению с группой циклоспорина – 17,2 мес. [7,1; 37,8] против 24,7 мес. [13,1; 38,1], $p = 0,061$. Уровень креатинина сыворотки, СКФ и суточная протеинурия через 6 мес. и через 12 мес. достоверно не различались между группами такролимуса и циклоспорина, хотя имелась тенденция к более высокой СКФ у пациентов группы такролимуса как через 6 мес., так и через 1 год после трансплантации (табл. 1).

При сравнении показателей через 6 и 12 мес. после операции внутри каждой группы оказалось, что уровень креатинина в обеих группах достоверно не изменялся. В группе циклоспорина СКФ и суточная протеинурия через 6 и 12 мес. не различались, а в группе такролимуса отмечался значимый рост СКФ и снижение протеинурии к 12 мес. после трансплантации (табл. 2).

Таким образом, реципиенты почечного трансплантата, получающие такролимус, в отличие от больных, принимающих циклоспорин, демонстрируют достоверный рост СКФ и снижение суточной потери белка к 12 мес. после трансплантации.

Результаты профилактики цитомегаловирусной инфекции валганцикловиром у реципиентов ренального трансплантата

Прокопенко Е.И., Щербакова Е.О., Ватазин А.В., Янковой А.Г., Степанов В.А., Гулимова С.Ю., Кантария Р.О.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция) оказывает выраженное негативное влияние на результаты трансплантации почки. В настоящее время стандартом ведения больных после трансплантации почки стала профилактика активной ЦМВ-инфекции валганцикловиром.

Целью исследования было сравнение частоты осложнений, выживаемости реципиентов и трансплантатов у пациентов с трансплантированной почкой, получавших и не получавших профилактику ЦМВ-инфекции валганцикловиром.

В ретроспективное исследование включены 349 реципиентов ренального трансплантата: 171 пациент получал валганцикловир 6 мес. после трансплантации в рекомендуемых дозах с учетом состояния почечной функции – группа 1 (группа профилактики), все больные оперированы после 2009 г.), 178 больных не получали валганцикловира или получали очень короткий срок – группа 2 (группа сравнения, трансплантации выполнены в 2003–2009 гг.). В качестве поддерживающей иммуносупрессии все пациенты принимали ингибитор кальциневрина (циклоспорин или такролимус) и

микофенолат, а также преднизолон (за исключением 13 пациентов группы 1, получавших бесстероидную иммуносупрессию). У всех больных исследовалась кровь на ДНК ЦМВ, вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа, варицелла-зостер, Эпштейна–Барр, герпеса 6-го и 7-го типа с интервалом 1–2 мес. в течение первых 6 мес. после операции и 1 раз в 2–3 мес. в течение второго полугодия после трансплантации. При выявлении бессимптомной репликации ЦМВ пациентам, не получавшим профилактики, назначалась превентивная терапия ганцикловиром или валганцикловиром.

Группы не различались по полу, возрасту, структуре диагнозов, виду заместительной почечной терапии до операции, доле больных, у которых трансплантация была повторной. В силу того что группа сравнения была исторической, между группами имелись достоверные различия по продолжительности диализа до трансплантации (в гр. 1 – 16,3 [6,5; 38,0] мес., в гр. 2 – 24,6 [13,0; 39,2] мес., $p = 0,007$), срокам наблюдения после операции (гр. 1 – 25,8 [12,5; 40,6] мес., в гр. 2 – 65,4 [50,6; 97,4] мес., $p < 0,001$), доле больных, получавших такролимус (в гр. 1 – 91,8%, в гр. 2 – 23,6%, $p < 0,001$).

В группе профилактики частота активной ЦМВ-инфекции в целом (бессимптомная репликация, ЦМВ-синдром и ЦМВ-болезнь) в течение 12 мес. после трансплантации была достоверно ниже, чем в группе сравнения – 7,0% против 22,6%, $p < 0,001$. Частота репликации всех герпетических вирусов, кроме ЦМВ, в течение 12 мес. также была значимо ниже в группе 1 по сравнению с группой 2 – 2,3% и 16% соответственно, $p < 0,001$. Отмечена также тенденция к снижению час-

тоты развития пневмонии любой этиологии в течение первого года после трансплантации в группе профилактики – 9,7% против 16%, $p = 0,11$.

Не выявлено межгрупповых различий по частоте смерти с функционирующим трансплантатом от любой причины и смерти от пневмонии за первый год наблюдения: 3,7% (гр. 1) и 5,3% (гр. 2), $p = 0,51$; 3 и 4,2%, $p = 0,59$.

Однолетняя выживаемость реципиентов составила 97,1% в группе профилактики и 95,5% в группе сравнения, $p = 0,45$; двухлетняя выживаемость реципиентов аналогична – 97,1 и 95,5% соответственно, $p = 0,45$. Однолетняя выживаемость ренальных трансплантатов – 94,2% (гр. 1) и 89,9% (гр. 2), $p = 0,16$, а двухлетняя выживаемость – 93 и 88,8% соответственно, $p = 0,24$. Однолетняя и двухлетняя бессобытийная выживаемость реципиентов (событием считались потеря трансплантата, смерть реципиента, криз отторжения трансплантата, ЦМВ-синдром и ЦМВ-болезнь, пневмония любой этиологии, сердечно-сосудистое осложнение) была достоверно выше в группе профилактики, чем в группе сравнения: 78,4% против 65,2%, $p = 0,006$, и 76,6% против 63,5%, $p = 0,009$. Следует отметить, что свой вклад в повышение бессобытийной выживаемости мог внести и такролимус, поскольку в группе профилактики было значимо больше пациентов, получавших иммуносупрессию на основе такролимуса.

Таким образом, у реципиентов ренального трансплантата профилактика ЦМВ-инфекции валганцикловиром в течение 6 мес. после трансплантации достоверно снижает частоту репликации цитомегаловируса и других герпетических вирусов, повышает одно- и двухлетнюю бессобытийную выживаемость больных.

Антибиотикорезистентность у возбудителей бактериальных инфекций после трансплантации почки

Русанова Е.В., Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Палиенко А.В., Крстич М.
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Известно, что лечение бактериальных инфекций у реципиентов почечного трансплантата представляет собой крайне сложную задачу, что обусловлено постоянным приемом иммуносупрессивной терапии. Данная проблема приобретает еще большую актуальность ввиду роста резистентности нозокомиальной микрофлоры в трансплантологических центрах из-за необходимости частого назначения антибиотиков группы резерва на фоне комплексной иммуносупрессии и большего «стажа» применения антибиотиков у больных, ожидающих трансплантацию почки на гемодиализе перитонеальном диализе.

Цель исследования: изучить резистентность к антибиотикам у возбудителей гнойно-септических осложнений после трансплантации почки.

Материалы и методы исследования. Были проанализированы результаты исследований 142 пациентов после трансплантации почки с подтвержденной инфекцией. Антибиотикочувствительность определяли дискосиффузионным методом. Чувствительность к ряду

антибиотиков – линезолиду, ванкомицину, линкомицину определялась только у грамположительных бактерий.

Результаты исследования. Наиболее часто встречаемая грамположительная флора, а именно *Enterococcus spp.* и *Staphylococcus spp.*, обладали высокой чувствительностью к ванкомицину, линезолиду, доксициклину и умеренной – к амоксиклаву. Стафилококки обладали более высокой чувствительностью к антибиотикам, чем другие часто встречаемые в нашем исследовании микроорганизмы. *Klebsiella spp.* и *E. coli spp.* обладали высокой чувствительностью к имипенему, эртапенему, умеренной чувствительностью к амоксиклаву, офлоксацину и кларитромицину. К большинству цефалоспоринов с разной степенью выраженности была высоко устойчива вся флора.

Подбор эмпирической антибактериальной терапии, как правило, основывается на выявлении предполагаемого первичного очага инфекции. В этой связи для практического применения может быть полезным анализ чувствительности не конкретных возбудителей,

а микрофлоры в целом в различных биологических средах.

Грамположительная флора, выявленная в крови, была устойчива ко всем поколениям цефалоспоринов, высокочувствительна к эртапенему и доксициклину. Все грамположительные бактерии были чувствительны к ванкомицину и линезолиду. Примерно половина возбудителей в крови были чувствительны к амоксиклаву и кларитромицину, меропенему и имипенему.

В лечении раневой инфекции весьма эффективными препаратами были карбапенемы и доксициклин, офлоксацин и кларитромицин. Грамположительная флора имела умеренную чувствительность к ванкомицину и высокую – к линезолиду, а половина возбудителей была чувствительной к линкомицину.

Возбудители респираторных бактериальных инфекций были наиболее чувствительны к антибиотикам по сравнению с микроорганизмами в моче, крови и раневом отделяемом. В том числе чувствительность к цефалоспорином была выше, чем при инфекциях других локализаций. Высокая чувствительность возбудителей наблюдалась к карбапенемам, фторхинолонам, защищенному пенициллину – амоксиклаву. Грамположительные бактерии были высокочувствительны

к линезолиду и ванкомицину, а менее половины из них – к линкомицину.

В лечении урологических инфекций после трансплантации почки цефалоспорины обладали невысокой эффективностью. Примерно половина возбудителей была чувствительна к карбапенемам, а также офлоксацину, амоксиклаву и доксициклину. Грамположительная флора обладала чувствительностью к ванкомицину и линезолиду. Большая часть грамположительных бактерий была устойчива к линкомицину.

Таким образом, к цефалоспорином и ципрофлоксацину, самым часто применяемым антибиотикам для эмпирической терапии, чувствительны не более 20% всех выделенных микроорганизмов. Практически все грамположительные бактерии были высокочувствительны к ванкомицину и линезолиду. К карбапенемам чувствительны не более 50% возбудителей. Умеренную чувствительность возбудители имеют к офлоксацину, амоксиклаву и доксициклину.

Выводы. Специфичность резистентности флоры к антибиотикам в значительной степени зависит от локализации очага инфекции, что необходимо обязательно учитывать при выборе эмпирической антибактериальной терапии.

Особенности спектра возбудителей бактериальных инфекций у больных после трансплантации почки

Русанова Е.В., Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Палиенко А.В., Крстич М.
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Своевременность и эффективность лечения гнойно-септических осложнений после трансплантации почки во многом определяет дальнейшую судьбу как трансплантата, так и реципиента. Эта задача не может быть эффективно решена без постоянного анализа спектра бактериальной флоры, вызывающей гнойно-септические осложнения.

Цель исследования: проанализировать микрофлору, выделенную из различных видов биоматериала у реципиентов почечного трансплантата.

Материалы и методы исследования. Были проанализированы результаты микробиологических исследований мочи, крови, раневого отделяемого и мокроты 153 пациентов после трансплантации почки с подозрением на инфекцию на основании клинических и лабораторных данных.

Результаты исследования. В 61,1% всех образцов были обнаружены бактерии или грибы. В моче рост микрофлоры наблюдался в 70% случаев. В 14% случаев выделялась ассоциативная флора. Среди ассоциаций в 62% случаев это были ассоциации грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в 23% – грамотрицательных и грибов, в 15% – грамположительных и грибов. Доля встречаемости в монокультуре составила 47% для грамотрицательных и 43% для грамположительных микроорганизмов, 10% – для грибов рода *Candida*. Среди грамположительных бактерий преобладали энтерококки – 35%, а из грамотрицательных – энтеробак-

терии, которые составили 36%. Энтеробактерии были представлены 3 видами: *Klebsiella spp.* – 21%, *E. coli* – 10%, *Enterobacter spp.* – 5%.

При исследовании раневого отделяемого рост наблюдался в 42% случаев. В пробах с ростом 88% составили монокультуры, из которых в половине случаев высевались грамположительные, в 45% – грамотрицательные микроорганизмы, а грибы составили 5%. Среди грамположительных кокков преобладали стафилококки. Ведущими среди энтеробактерий были *Klebsiella pneumoniae*, а среди неферментирующих грамотрицательных бактерий – *Acinetobacter spp.*

Высеваемость патогенов в крови составила 5%, которые были представлены коагулазонегативными стафилококками и энтерококками.

Во всех исследуемых образцах мокроты был отмечен рост флоры, при этом 20% проб были обсеменены монокультурами, представленными в 6% грамотрицательной флорой, в 10% грамположительной и в 4% грибами рода *Candida*. Среди ассоциаций 39% составили 3-компонентные ассоциации, сформированные грамотрицательными, грамположительными бактериями и грибами. Далее по частоте встречаемости следуют грамположительные микроорганизмы в ассоциации с грибами – 34% и грамотрицательные с грамположительными бактериями, составившие 19%. В единичных пробах определялись грамотрицательные микроорганизмы в ассоциации с грибами. Анализируя частоту

встречаемости отдельных видов, следует отметить, что наибольший процент выделения приходится на грибы рода *Candida* – 62% с преобладанием вида *C. albicans*. Стафилококки встречались в 54% случаев, немного реже – стрептококки (в 38%), а также энтерококки (22%). Энтеробактерии в 20% случаев были представлены клебсиеллами, в 8% – кишечной палочкой и в 6% – энтеробактером. Неферментирующие грамотрицательные бактерии составили 10%.

Выводы. Таким образом, анализируя микрофлору, выделенную из различных видов материала у пациентов после трансплантации почки, мы установили, что в моче и в раневом отделяемом грамотрицательные и

грамположительные микроорганизмы выделялись примерно с равной частотой, с небольшим преобладанием грамположительных микроорганизмов. Полученные данные расходятся с научными публикациями ряда авторов, по мнению которых основной причиной инфекций мочевой системы являются грамотрицательные бактерии.

Также обращает на себя внимание высокая степень кандидозной инвазии респираторного тракта.

Ежегодный мониторинг и анализ спектра бактериальной микрофлоры в трансплантологическом центре может способствовать улучшению результатов трансплантаций почек.

Влияние ТХПН и заместительной почечной терапии на тяжесть ишемической болезни сердца и функциональное состояние миокарда у реципиентов почечного трансплантата

Рядовой И.Г., Томилина Н.А., Ким И.Г., Тутубалин В.Н.

ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»

Минздрава России

МГУ им. Ломоносова, механико-математический факультет, Москва, Россия

Целью исследования явилась оценка влияния трансплантационных факторов риска ИБС на характер поражения коронарных артерий, тяжесть клинических проявлений заболевания и функциональное состояние миокарда у реципиентов почечного трансплантата.

Материалы и методы. В исследование включено 56 реципиентов почечного трансплантата (45 мужчин и 10 женщин в возрасте от 31 до 71 года, средний возраст $54,5 \pm 7,3$ года), которым была выполнена ангиопластика со стентированием коронарных сосудов по поводу ИБС через 1–15 лет (в среднем $84,2 \pm 52$ мес.) после трансплантации почки (ТП) (всего 75 эндоваскулярных вмешательств с учетом повторных реваскуляризаций). При анализе факторов риска посттрансплантационной ИБС принимали во внимание жалобы больного, анамнестические данные о начале ТХПН и длительности лечения диализом, сроках после ТП, о функциональном состоянии почечного трансплантата, данные ЭКГ, Эхо-КГ, КАГ. Функцию трансплантата оценивали по уровню креатинина в плазме крови. В качестве объединенного показателя, наиболее полно характеризующего влияние ЗПТ (ОПЗПТ), была принята величина, равная сумме продолжительности диализного лечения и посттрансплантационного периода до выявления ИБС и 1/4 уровня креатинина крови. Для оценки тяжести ИБС применялся комплексный показатель, исчисляемый в баллах: по баллу присваивали каждому перенесенному инфаркту миокарда (ИМ), по 0,25 балла – функциональному классу стенокардии, по 1 баллу – поражению одной коронарной артерии и по баллу за диффузное поражение или выраженный кальциноз коронарных артерий. По тяжести ИБС пациенты условно были разделены на 2 группы: 1-я – среднетяжелые больные и 2-я – тяжелые. В 1-ю группу были включены пациенты со стенозом не более двух коронарных артерий без инфарктов миокарда в анамнезе, а также без диффуз-

ного поражения и кальциноза коронарных артерий. Во всех остальных случаях пациенты включались во 2-ю группу с тяжелой ИБС, в том числе и при отсутствии ОИМ у больных со стенозом трех и более коронарных артерий, их диффузном поражении и кальцинозе. ОПЗПТ у пациентов 2-й группы обычно превышал 4–5 баллов.

Результаты. Анализ факторов риска посттрансплантационной ИБС показал, что у пациентов 2-й группы с тяжелой ИБС суммарное время длительности гемодиализа и жизни почечного трансплантата было вдвое больше, чем у больных первой группы ($125,3 \pm 9,3$ и $65,2 \pm 25,8$ мес., $p < 0,048$). ОПЗПТ во 2-й и 1-й группах составил соответственно $162,4 \pm 9,77$ и $96,66 \pm 12,45$ ($p < 0,001$). Полученные результаты нашли свое подтверждение и при более углубленном анализе. У пациентов с высоким ОПЗПТ (более медианы 130) выявлялось стенотическое поражение большего числа сосудов ($2,77 \pm 0,1$ и $2,24 \pm 0,15$ соответственно, $p < 0,003$), чаще наблюдалось их диффузное поражение (86 ± 7 и $62 \pm 11\%$ соответственно, $p < 0,029$) и кальциноз сосудов ($70 \pm 0,15$ и $30 \pm 15\%$ соответственно, $p < 0,045$) в сравнении с больными, у которых ОПЗПТ был менее медианы 130. Частота ОИМ и функциональный класс стенокардии также были выше в группе больных с высоким ОПЗПТ, однако эти различия оказались статистически не достоверными. Выяснилось, что длительность ЗПТ и функция почечного трансплантата влияют не только на степень выраженности посттрансплантационной ИБС, но и на функциональное состояние миокарда. Фракция изгнания (ФИ) у пациентов с высокими значениями ОПЗПТ оказалась достоверно ниже, чем у пациентов с меньшим ОПЗПТ ($40,2 \pm 2,4$ и $67 \pm 0,89$ соответственно, $p < 0,001$). Причем у пациентов со сниженной функцией миокарда отмечалась и более выраженная диастолическая дисфункция ($E/A = 0,72 \pm 0,04$ против $0,89 \pm 0,08$ при сохранной ФИ, $p < 0,03$), вызываемая прежде всего

гипертрофией миокарда левого желудочка. Кроме того, обращало на себя внимание, что больные со сниженной ФИ имели достоверно большее число ОИМ в анамнезе ($0,59 \pm 0,17$ и $1,6 \pm 0,21$ случаев на одного пациента соответственно, $p < 0,001$) в сравнении с реципиентами, у которых функция миокарда была сохранена. В то же время по другим критериям тяжести ИБС сравниваемые группы не различались.

Выводы. Таким образом, длительность ЗПТ и функция почечного трансплантата оказались значимыми факторами посттрансплантационной ИБС, влияющими на степень выраженности коронарного поражения и тяжесть клинических проявлений заболевания. Предикторами дисфункции миокарда у реципиентов почечного трансплантата являются прежде всего перенесенные инфаркты миокарда.

Возможности плазмафереза в коррекции нарушений функции почечного трансплантата в ближайшем послеоперационном периоде

Синютин А.А., Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Кантария Р.О., Крстич М.
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Экспериментальные работы многих исследователей доказывают, что реперфузионная травма всегда сопровождается активацией свободно-радикальных процессов и снижением антиоксидантной активности вплоть до отрицательных значений, причем отсутствие восстановления обоих показателей через 4 часа ведет к необратимым изменениям в органе.

Цель исследования: оценка влияния плазмафереза (ПА) на функцию почечного трансплантата и внутриорганной гемодинамики в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы исследования. Обследовано 80 реципиентов аллогенных почек. Операция трансплантации выполнялась по стандартной методике. Всех пациентов разделили на две группы. Первую группу составили 40 реципиентов, которым проводили сеанс ПА не позднее трех часов после реперфузии трансплантата; вторую – 40 больных, которым были пересажены парные почки без применения ПА.

Сеанс ПА проводили на аппарате фирмы Haemopetetics MCS+ в течение 1,5–5 часов. За сеанс ПА удаляли 38–56 мл плазмы/кг массы тела больного) со скоростью 600–1200 мл/ч.

Результаты исследования. У пациентов 1-й группы немедленная функция трансплантата наблюдалась в 90%, и только в 10% случаев потребовалось проведение ГД. Во 2-й группе количество реципиентов с отсроченной функцией трансплантата было значительно выше (17 против 4 в 1-й группе).

Все трансплантаты на первые сутки после операции имели сниженную клубочковую фильтрацию (СКФ) по сравнению с нормальной.

Количество трансплантатов с СКФ более 20 мл/мин в 1-й группе было в 2 раза больше, чем во 2-й группе, а с СКФ менее 6 мл/мин – всего лишь 10% по сравнению с 42,5% во 2-й группе.

Выживаемость трансплантатов в течение одного года после операции в 1-й группе составила 95%, во 2-й группе – 87,5%.

В случае легкой степени повреждения при цветном доплеровском картировании в каждом сегменте трансплантата визуализировались несколько междолевых и дуговых артерий с хорошо выраженным диастолическим кровотоком. Тяжелая степень ишемического повреждения трансплантата наблюдалась у пациентов

с отсроченной функцией пересаженной почки. В этих случаях при цветном доплеровском картировании визуализировались единичные междолевые и практически не определялись дуговые артерии трансплантата. Перфузия почки была неравномерной. По данным спектральной доплерографии отмечалось снижение, а в некоторых случаях и полное отсутствие диастолического кровотока.

Найдена положительная взаимосвязь между СКФ и линейной скоростью кровотока в междолевых артериях в первые сутки послеоперационного периода ($r = 0,54$; $p < 0,05$). Также отмечена обратная зависимость между выделительной функцией трансплантата и величиной индекса сопротивления ($r = 0,49$; $p < 0,01$).

В нашем исследовании в 1-й группе пациентов с ПА не было первично не функционирующих трансплантатов, в то время как среди реципиентов парных почек без ПА (2-я группа) было 3 первично не функционирующих трансплантата (7,5%).

Высокий индекс сопротивления ($R_i > 0,9$) при низкой скорости кровотоков в междолевых артериях в первые сутки после операции является информативным критерием диагностики острого канальцевого некроза и указывает на неадекватное кровоснабжение почки. СКФ менее 6,0 мл/мин в первые сутки после операции всегда сопряжена с высоким индексом сопротивления. Проведенные исследования позволили констатировать, что исходная величина клубочковой фильтрации с учетом начальной фазы мочеиспускания может быть использована для экспресс-диагностики ишемического повреждения и прогнозирования функции трансплантата.

Выводы

1. Процедура плазмафереза, проведенная непосредственно в раннем послеоперационном периоде, не позднее 3–5 часов после реперфузии трансплантата, улучшает функциональное состояние пересаженной почки: начальную функцию, состояние внутриорганного кровотока и выживаемость трансплантатов.
2. Динамический контроль за внутриорганным кровообращением пересаженной почки с помощью дуплексной сонографии является высокоинформативным методом диагностики посттрансплантационных осложнений.

Коррекция нарушений оксидативного статуса в раннем периоде после трансплантации почки

Синютин А.А., Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б., Кантария Р.О., Крстич М.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Почечный аллотрансплантат (ПАТ), включенный в кровоток, выделяет в сосудистое русло реципиента продукты ишемического и реперфузионного повреждения. С одной стороны, это способствует увеличению антигенной экспозиции и обуславливает рост напряженности иммунологического конфликта между реципиентом и трансплантированным органом, а с другой – приводит к нарушениям метаболизма, в частности, активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и изменению антиоксидантных свойств крови реципиента, что негативно сказывается на течении послеоперационного периода. Поэтому для коррекции подобных нарушений непосредственно в посттрансплантационном периоде в течение 3–5 часов после включения донорской почки в кровоток проводили сеанс плазмафереза (ПА).

Цель исследования: изучение нарушений метаболизма, возникающих во время операции, и оценка эффективности их коррекции посредством ПА в раннем посттрансплантационном периоде у реципиентов почечного трансплантата.

Материалы и методы исследования. Обследовано 16 реципиентов в возрасте $38 \pm 10,2$ года, перенесших аллотрансплантацию трупной почки. Непосредственно в посттрансплантационном периоде проводили сеанс ПА длительностью от 1,5 до 5 часов с заменой от 1,25 до 3,5 литра плазмы реципиента.

Результаты исследования. На начальных этапах операции интенсивность хемилюминесценции (ХЛ), отражающая генерацию свободных радикалов кислорода, и скорость ее гашения, характеризующая антиоксидантную активность, практически не менялись. Через 1 час после пуска кровотока выявлен некоторый рост интенсивности ХЛ в артериальной крови (на 13,8% по сравнению с этапом общей анестезии), затем отмечено выраженное снижение этого показателя (на 26% в артериальной и 19,5% в венозной крови по сравнению с предыдущим этапом) к началу ПА и возвращение практически к нормальному уровню после сеанса ПА.

Содержание малонового диальдегида (МДА) в артериальной и венозной крови постепенно и равномерно нарастало (на 20,4 и 12,1% соответственно) до начала сеанса ПА, после проведения которого практически возвращалось к исходному.

На основании полученных данных можно полагать, что на протяжении всей операции вплоть до начала сеанса ПА в организме реципиента происходило на-

копление токсических продуктов ПОЛ. Снижение интенсивности свободнорадикальных процессов и повышение активности антиоксидантной защиты к моменту начала процедуры ПА свидетельствовали, по нашему мнению, о нарушениях метаболизма, обусловленных изменением антиоксидантных защитных свойств, и о продолжавшемся накоплении недоокисленных продуктов, токсичных для организма.

Применение ПА способствовало коррекции гомеостаза: подавлялась активность свободных радикалов кислорода, и существенно снижалось содержание токсических продуктов, что подтверждалось неизменной интенсивностью ХЛ и значительным падением уровня МДА.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что во время операции по трансплантации почки на фоне нарушения аэробного метаболизма, проявляющегося гипоксией и ацидозом, в организме реципиента имеет место стимуляция свободнорадикальной активности и, как следствие, процессов ПОЛ. В этих условиях ПАТ, ослабленный гипотермической консервацией и последующим согреванием, подвергается обратимому реперфузионному повреждению. Накопление во время операции токсических средних молекул и высокий уровень перекисидации существенно затрудняют восстановление функции трансплантата, что проявляется в ухудшении утилизации кислорода. Сеанс ПА, проводимый сразу после операции, нивелировал негативное воздействие токсических недоокисленных продуктов, способствовал нормализации процессов ПОЛ и, как следствие, состояния клеточных мембран, что способствует более быстрому восстановлению работы трансплантированной почки и улучшению общего состояния реципиента.

Выводы

1. Реперфузионное ПАТ проявляется дефицитом кислорода на фоне уже имеющейся в организме гипоксии, интенсификацией процессов перекисного окисления липидов, снижением антиоксидантной активности крови и накоплением недоокисленных продуктов.
2. Применение ПА в раннем послеоперационном периоде способствует эффективной коррекции некоторых нарушений метаболизма, в частности, нормализации кислотно-основного статуса, снижению содержания токсических продуктов метаболизма, подавлению активности свободных радикалов кислорода.

АВО-несовместимая трансплантация почки от родственного донора

Сушков А.И., Мойсюк Я.Г.

**ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздрава России, Москва, Россия**

Цель. Провести анализ результатов АВО-несовместимых трансплантаций почки от живого донора и сравнить с результатами трансплантаций почки от живого совместимого по группе крови донора и от трупного донора.

Материалы и методы. В анализ включено 279 последовательно выполненных трансплантаций почки в период с 01.01.2011 г. по 01.06.2013 г. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от типа донора: АВО-несовместимая трансплантация почки от родственного донора (наВО, n = 15), АВО-совместимая трансплантация почки от родственного донора (РТП, n = 114), трансплантация почки от трупного донора (ТТП, n = 150). В группе наВО реципиентам проводили предоперационную подготовку по схеме: ритуксимаб + иммуноадсорбция / плазмаферез + сывороточный человеческий иммуноглобулин в высокой дозе. В посттрансплантационном периоде все реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (ингибитор кальциневрина + препараты микофеноловой кислоты + кортикостероиды).

Результаты. Медиана длительности наблюдения за пациентами после трансплантации в группах наВО,

РТП и ТТП составила 13, 15 и 12 месяцев соответственно. В группах РТП и наВО смертей реципиентов не было, в группе ТТП на разных сроках после трансплантации умерли 5 пациентов (3,3%). Частота острого отторжения трансплантата в группе наВО составила 13,3%, что достоверно не отличалось от групп РТП – 6,1% (p = 0,3040) и ТТП – 9,3% (p = 0,6177). Одно- и двухлетняя выживаемость трансплантатов составила 91,7 и 91,7% – в группе наВО; 97,3 и 93,1% – в группе РТП; 87,5 и 87,5% – в группе ТТП. Выживаемость трансплантатов в группе наВО достоверно не отличалась от выживаемости в группах РТП (log-rank test, p = 0,6938) и ТТП (log-rank test, p = 0,4868).

Заключение. Выполнение несовместимых по группе крови трансплантаций почки является перспективным направлением трансплантологии и позволяет расширить пул родственных доноров, а также увеличить доступность трансплантации для ряда пациентов. Результаты несовместимых по группе крови трансплантаций при комплексном, индивидуальном подходе не уступают результатам совместимых по группе крови пересадок почки от родственного донора.

Трехлетний опыт лечения острого гуморального отторжения у детей после аллотрансплантации трупной почки

Халикова Д.В.², Румянцев А.Л.¹, Петросян Э.К.², Валов А.Л.¹, Байдун Л.В.¹, Грачева Л.А.¹, Молчанова Е.А.¹, Столяревич Е.С.³

¹ ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России

² ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

³ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова»
Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Острое гуморальное отторжение трансплантата (ОГОТ) – одна из самых сложных и тяжелых форм отторжения, которая не поддается лечению стандартной иммуносупрессивной терапией. ОГОТ проявляется поражением трансплантата с характерной гистологической картиной и, как правило, появлением донор-специфических антител (ДСА) в крови. Выживаемость трансплантатов у взрослых и детей, перенесших ОГОТ, несмотря на различные подходы к лечению, остается низкой.

Материалы и методы. За период с 2009-го по 2012 год в отделении по пересадке почки ФГБУ «РДКБ» наблюдалось 4 девочки 10, 13, 15 и 16 лет, у которых после АТПП развилось ОГОТ. У всех детей на момент трансплантации «кросс-матч» был отрицательным, количество несовпадающих антигенов варьировало от 3 до 6. У одной больной АТПП была повторная. У 3 детей функция трансплантата была первичной, у одной отсроченной. Индукционная иммуносупрессивная терапия при трансплантации трупной почки проводилась поликлональными антителами и метил-преднизолоном. После этого поддерживающая иммуносупрес-

сивная терапия проводилась препаратами: такролимус, преднизолон, микофеноловая кислота. У 2 детей ОГОТ возникло в раннем послеоперационном периоде и сочеталось с высоким титром предсуществующих антител на момент АТПП (27 и 51% соответственно), у остальных через 1 и 1,5 года после АТПП. Клинически у всех больных наблюдался резкий рост креатинина и снижение диуреза. Во всех случаях ОГОТ было доказано морфологически и сопровождалось снижением функции трансплантата. Лечение ОГОТ включало пульс-терапию метипредом, поликлональными антителами (трех больным), введение ритуксимаба (375 мг/м²), внутривенного иммуноглобулина (2 г/кг). В одном случае проведено 5 сеансов плазмообмена с введением альбумина и свежесамороженной плазмы. Ритуксимаб вводился до достижения уровня CD20+ менее 1%. Иммуноглобулин вводился однократно перед введением ритуксимаба, и повторное введение производилось через 30–60 дней. Введение препаратов производилось согласно рекомендациям StenleyCJordanetall (2010). Функция трансплантата оценивалась по креатинину крови и скорости клубочковой фильтрации, мониторировался

уровень донор-специфических антител, субпопуляций лимфоцитов. Все пациенты с целью профилактики цитомегаловирусной и пневмоцистной инфекции получали валганцикловир и бисептол в течение 6 месяцев.

Результаты. Уровень креатинина у детей на момент развития ОГОТ составлял 483 ± 256 мкмоль/л. Функция трансплантата восстановилась у всех больных на фоне лечения: уровень креатинина снизился до 121 ± 28 мкмоль/л. После введения ритуксимаба у всех детей уровень CD20+ лимфоцитов снизился до <1% и оставался сниженным на протяжении 3–6 месяцев с последующим восстановлением уровня. На фоне лечения отмечалось снижение ДСА антител, однако это снижение статистически не значимо. Через 1 год после лечения трансплантат функционировал у всех детей (СКФ ≥ 60 мл/мин и лишь у 1 девочки СКФ на уровне 22 мл/сут в результате некомплаентности и многочисленных последующих эпизодов клеточного отторжения). Двухлетняя выживаемость составила 75% в результате

потери трансплантата у подростка, не соблюдавшего и отказывавшегося от приема иммуносупрессивных препаратов.

Выводы. Таким образом, лечение ОГОТ с использованием метипреда, ритуксимаба и внутривенного иммуноглобулина после АТПП как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде позволило добиться 100% годичной выживаемости больных и трансплантатов. Однако отсроченные результаты не так хороши. В настоящее время один ребенок потерял трансплантат после многочисленных эпизодов отторжения (как следствие некомплаентности) и сейчас находится на гемодиализе. Из остальных 3 пациентов: у 1 ребенка значительно снижена функция (СКФ 34 мл/мин/м²) с тенденцией к дальнейшему ее снижению в результате развития ВКВ-нефропатии через 17 месяцев после трансплантации, у 2 других пациентов – функция слегка снижена, но стабильна (СКФ 62 и 89 мл/мин/м²). Двухлетняя выживаемость составила 75%.

Острое отторжение почечного трансплантата у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями

Шмарина Н.В., Доронина Н.В., Загородникова Н.В.

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы», Москва, Россия

Цель исследования: проанализировать частоту и характер острого отторжения у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями после трансплантации почки (ТП) в раннем послеоперационном периоде, оценить эффективность лечения.

Методы и материалы. Под нашим наблюдением находились 25 реципиентов почечного аллотрансплантата (ПАТ) (мужчин – 28%, женщин – 72%). Основными заболеваниями, приводящими к тХПН, были: системный васкулит – 44% (n = 11), системная красная волчанка – 40% (n = 10), периодическая болезнь, первичный антифосфолипидный синдром, болезнь Бехтерева, ревматоидный артрит – по 4% (4n = 4x1). Средний возраст реципиентов составил $33 \pm 10,8$ года. ТП пациентам была выполнена: впервые – 84% (n = 21), повторно – 16% (n = 4). Предсуществующие антитела к антигенам HLA не определялись у 32% (n = 8), выявлялись у 16% (n = 4) пациентов, из которых трое пациентов рассматривались на повторную ТП, были отрицательные у 52% (n = 13). Совместимость по антигенам HLA-системы составила $2,24 \pm 1,13$. Все пациенты получали комплексную иммуносупрессию: ингибиторы кальциневрина (циклоsporин – 36%, такролимус – 64%) + микофенолаты + стероиды. Индукция химерными моноклональными антиCD25-антителами проводилась у 84% пациентов (n = 21). У всех пациентов с предсуществующими антителами к HLA-антигенам выполнялся плазмаферез непосредственно перед трансплантацией, у пациентов с повторной ТП для профилактики отторжения применялись поликлональные антитела.

Методы исследования. Использовали стандартные методы оценки функции ПАТ (определение концентрации креатинина и ингибиторов кальциневрина в крови, скорость клубочковой фильтрации, анализ

мочи), ежедневно выполняли УЗДГ ПАТ, еженедельно – ДНСГ. При дисфункции трансплантата выполняли биопсию ПАТ, КТ с в/в контрастным усилением.

Результаты. У 24% (n = 6) пациентов развилось острое отторжение ПАТ. У четверых (16%) пациентов наблюдалось гормонорезистентное отторжение, у одного (4%) пациента – гормоночувствительное. Еще у одной (4%) пациентки было отмечено развитие гормоночувствительного отторжения ПАТ на 18-е сутки и гормонорезистентного – на 47-е сутки после ТП. В трех (12%) случаях гормонорезистентное отторжение развилось у пациентов, имеющих высокие предсуществующие антитела к HLA-антигенам. При лечении острого отторжения ПАТ у пациентов без высокого иммунологического риска использовалась пульс-терапия глюкокортикоидами, при отсутствии эффекта применялись поликлональные антитела и плазмаферезы. У пациентов с высоким иммунологическим риском (имеющих предсуществующие антитела и ТП в анамнезе) и уже получивших плазмаферез перед ТП или получающих профилактическую дозу поликлональных антител, увеличивалась доза поликлональных антител до лечебной, удлинялся срок лечения, и проводились курсы плазмафереза под контролем динамики антител к HLA.

В одном случае у пациентки с развившимся отторжением ПАТ на 5-е сутки после ТП, несмотря на проводимую терапию плазмаферезами и поликлональными антителами, произошел разрыв трансплантата и его утрата.

Выводы. Частота острого отторжения у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями составила 24%. Частота потеря нефротрансплантата по причине острого отторжения – 4%. Использование курсов плазмафереза и поликлональных антител эффективно при лечении острого гормонорезистентного отторжения нефротрансплантата.