

Выбор метода заместительной почечной терапии у больных с отсроченной функцией трансплантата почки в раннем послеоперационном периоде

Э.И. Первакова, И.В. Александрова, А.Г. Балкаров
 НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва
 Контакты: Эльза Ибрагимовна Первакова, P-elza@yandex.ru

Проведен анализ результатов лечения 78 реципиентов с отсроченной функцией трансплантата (ОФТ) почки, что составило 35,3 % всех оперированных больных (из них 41 реципиенту в раннем послеоперационном периоде проводили продленную веновенозную гемодиализацию, 37 – стандартный гемодиализ).

Установлено, что проведение продленной веновенозной гемодиализации в 1-е сут после операции оказывает более выраженное корригирующее влияние на функциональное состояние почечного трансплантата. Более позднее начало заместительной почечной терапии (ЗПТ) выявило не только достоверное удлинение периода олигоанурии, но и увеличение частоты развития острых реакций отторжения у больных, которым проводили стандартный гемодиализ.

Ключевые слова: трансплантация почки, ишемически реперфузионный синдром, отсроченная функция трансплантата, плазмаферез, продленная веновенозная гемодиализация, гемодиализ.

The choice of renal replacement therapy in patients with a delayed renal graft function in the early postoperative period

E.I. Pervakova, I.V. Alexandrova, A.G. Balkarov
 Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

The treatment outcome of 78 renal transplant recipients with a delayed graft function has been reviewed that accounts for 35.3 % of all operated patients. In the early postoperative period, 41 of them received a continuous venovenous hemodiafiltration, and 37 received a standard hemodialysis.

A continuous venovenous hemodiafiltration in the initial 24 hours after surgery appeared to make a more pronounced corrective effect on the renal graft function recovery. A later initiation of renal replacement therapy (RRT) was associated with a significantly longer oligoanuria period, and also with an increased incidence of acute rejection in the patients who received a standard hemodialysis.

Key words: kidney transplantation, ischemia-reperfusion syndrome, delayed graft function, plasmapheresis treatment, continuous venovenous hemodiafiltration, hemodialysis.

Введение

Благодаря совершенствованию диализных технологий, улучшению подготовки реципиентов, оперативной технике, ранней диагностике и лечению посттрансплантационных осложнений значительно улучшились показатели выживаемости реципиентов и трансплантата почки. С введением новых протоколов иммуносупрессивной терапии значительно снизилось количество острых реакций отторжения, однако существенного увеличения длительности жизни почечных трансплантатов не наблюдается

[1, 2]. По мнению ряда авторов, обеспечить оптимальную функцию почечного аллотрансплантата в течение первого года можно путем сокращения времени холодовой ишемии, подбора оптимальной пары донор – реципиент, применением противоишемической и антирадикальной защиты во время операции [3, 4]. Показано, что результаты трансплантации трупной почки и длительность ее функционирования во многом определяются течением раннего послеоперационного периода [5]. Характерные для этого периода осложнения: тубулоинтерстициальные повреждения, острый тубулярный некроз, острое отторжение и нефро-

токсичность ингибиторов кальциневрина на фоне предрасполагающих повреждений донорской почки – обуславливают задержку начальной функции трансплантата [6]. Наличие ОФТ снижает показатели 50 % выживаемости трансплантатов с 12,9 до 8,0 лет, а годовой показатель выживаемости с 91 до 75 % [7].

В большинстве случаев развитие ОФТ является показанием к продолжению ЗПТ. При выборе последнего большинство специалистов отдает предпочтение гемодиализу [8], встречаются также рекомендации по продолжению перитонеального диализа реципиентам, получавшим этот вид ЗПТ на предтрансплантационном этапе [9–12]. При этом у больных с ОФТ не учитываются механизмы повреждения почечного трансплантата, в частности ишемически реперфузионный (ИР) синдром. Известно, что трансплантированная трупная почка, включенная в кровоток, выделяет в сосудистое русло реципиента продукты ишемического и реперфузионного повреждения, способствующие образованию свободных радикалов, изменению антиоксидантных свойств крови, что негативно сказывается на течении раннего послеоперационного периода. ИР синдром признан самым важным фактором, влияющим на развитие ОФТ [13]. Картина острого канальцевого некроза (ОКН) в большинстве случаев также связана с острым ИР повреждением и клинически проявляется ОФТ. Полагают также, что существенная роль в патогенезе ИР повреждения принадлежит циркулирующим факторам, таким как IL-1, IL-6, TNF- α [14] и эндотеллинам [15]. Существует мнение, что первоначальная травма почечного трансплантата, обусловленная собственно процессом изъятия и пересадки органа, главным образом ИР повреждение, абсолютно необходима для начала процесса отторжения [16–18]. Ключевыми молекулами, регулирующими процесс проникновения лейкоцитов в травмированный орган, считают хемокины, цитокины и молекулы адгезии [19]. Огромное количество клинических данных говорит о прямой связи между послеоперационным ОКН и отторжением. Различие во встречаемости отторжения было существенным у больных с ОКН и без него (57 и 40 % соответственно, $p < 0,004$) [20]. Тот факт, что ИР повреждение запускает отторжение, предполагает, что лечение, направленное на ослабление ИР травмы, должно приводить к снижению иммуногенности трансплантата (уменьшению экспрессии трансплантационных антигенов, молекул адгезии, провоспалительных цитокинов) [21]. В клини-

ческой практике для борьбы с последствиями реперфузионной травмы предлагались различные мероприятия противоишемической и антирадикальной защиты трансплантата: маннитол, аллопуринол, верапамил, супероксиддисмутаза [22, 23], триметазидин [24], витамин Е [25], моноклональные антитела против молекул адгезии [26–30], а в последнее время — плазмаферез [31–33]. Положительный эффект плазмафереза связывают с удалением из кровеносного русла не только продуктов перекисного окисления липидов, но и со снижением экспрессии трансплантационных антигенов. С целью минимизации ишемических, реперфузионных, иммунологических осложнений сторонники метода рекомендуют проведение плазмафереза *a priori* всем реципиентам интраоперационно или не позднее 3–5 ч после реперфузии трансплантата в комбинации с лекарственной иммуносупрессивной терапией [32, 33]. Тогда как ОФТ, по данным литературы, встречается у 10–50 % реципиентов [8, 34] и еще меньшее количество больных нуждается в проведении методов ЗПТ, достигая 25 % при трансплантации трупных почек и 5 % при трансплантации почек от живых доноров [13].

Итак, конечной целью всех лечебных мероприятий, направленных на уменьшение воздействия реперфузионной травмы, является профилактика отторжения, однако все перечисленные мероприятия, особенно плазмаферез, являются неселективными, дорогостоящими, не лишены побочных эффектов и недостатков. Исследование с неспецифическими маркированными антителами показало, что при проведении плазмафереза происходит полное удаление циркулирующих антител, однако практически не изменяется количество фиксированных в тканях антител [31]. В настоящее время предложенные методы коррекции ИР синдрома, кроме использования моноклональных антител против молекул адгезии и индукции иммуносупрессии, не получили широкого применения в трансплантационных центрах. Вместе с тем, получены убедительные теоретические и клинические данные, позволяющие считать, что гемофильтрационные методы эффективны при реперфузионном синдроме в сосудистой и реконструктивной хирургии, способствуют удалению продуктов перекисного окисления липидов, медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов [35–37]. В ряде работ показано, что положительный эффект гемофильтрационных методов ассоциировался как с уменьшением тяжести по АРАСНЕ II, так и со снижением

уровня С-реактивного белка (СРБ), сокращением сроков госпитализации [35, 38], а у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН) – не только ограничением воспалительной реакции и окислительного стресса, но и существенным (35 %) снижением риска смерти в сравнении со стандартным гемодиализом [39]. В последнее время два ретроспективных когортных исследования подтвердили равные результаты для смертности, но показали лучшее восстановление почечной функции у больных с острой почечной недостаточностью (ОПН), получавших продленную ЗПТ [40, 41]. В исследовании SHARF отмечена та же тенденция: при выписке из стационара СКФ менее 15 мл/мин имели 28 % пациентов, получавших интермиттирующий гемодиализ (ИГД), по сравнению с лишь 18 % пациентов, получавших постоянные методы ЗПТ [42].

При выборе метода ЗПТ у больных в ранние сроки после трансплантации почки нельзя также не учитывать и негативные стороны того или иного метода, в частности интрадиализную артериальную гипотензию. Основным механизмом которой считается обеднение внутрисосудистого объема на фоне агрессивного удаления жидкости. Исследования, проведенные с применением мониторов для оценки относительного объема крови, показали значительное снижение этого показателя в ходе гемодиализа (ГД) (более 10 % в большинстве исследований) [43, 44]. Проведение ГД больным в ранние сроки после трансплантации почки приводило к изменению ОЦК от 8,9 до 19 % и гемодинамическим нарушениям (интрадиализная гипо- и гипертензия в 41,2 %) [12]. Тогда как продленные методы ЗПТ (ПЗПТ), не предлагая какую-либо выгоду с точки зрения выживания по сравнению с интермиттирующими методами [45-48], имеют другие потенциальные преимущества, такие как гемодинамическая стабильность, улучшение переносимости ультрафильтрации и постоянное очищение организма от растворенных веществ [49], и могут являться методом выбора у больных с ОФТ в раннем периоде после пересадки почки.

В литературе мы не нашли данных по изучению влияния посттрансплантационной ЗПТ в зависимости от режимов (интермиттирующих, продленных) на сроки восстановления функции аллотрансплантата почки и развитие осложнений у больных с ОФТ. Имеющиеся данные по эффективности продленных методов ЗПТ в лечении реперфузионной травмы, сеп-

сиса, тяжелого острого панкреатита, а также отрицательное влияние гемодиализа на водный баланс и показатели центральной гемодинамики стали предпосылками для использования нами этого метода у реципиентов почечных трансплантатов.

Цель исследования: сравнительная характеристика влияния различных режимов ЗПТ на сроки восстановления функции аллотрансплантата почки, динамику ИР синдрома и частоту развития острых реакций отторжения у больных с ОФТ.

Материал и методы

Материалом исследования послужили больные с ТХПН, перенесшие операцию аллотрансплантации трупной почки (АТТП) с развитием ОФТ в раннем послеоперационном периоде. В исследование включено 78 больных с ОФТ, что составило 35,3 % всех оперированных пациентов, находившихся в отделении лечения острых эндотоксикозов с мая 2007 г. по октябрь 2010 г. Лечение больных проводилось в условиях единой лечебно-диагностической тактики. Схемы иммуносупрессивной терапии были однотипными. Клинический диагноз ОКН был подтвержден данными лабораторного и инструментального исследования, а у 17 больных подтвержден гистологически. Из исследования исключены 9 (4 %) пациентов с осложнениями, не связанными с проведением методов ЗПТ: первично инфицированный трансплантат с развитием сепсиса, первично нефункционирующий трансплантат, разрыв почечного аллотрансплантата, тромбоз почечной вены, в связи с невозможностью адекватной оценки эффективности методов ЗПТ.

Первичная трансплантация выполнялась у 75, повторные АТТП у троих больных (табл. 1).

Исследование проведено в два этапа в зависимости от первого (стартового) метода ЗПТ в раннем периоде после АТТП. На 1-м этапе, с целью оценки влияния различных режимов ЗПТ на сроки восстановления функции аллотрансплантата почки и частоту развития острых реакций отторжения, больные были разделены на 2 группы. В I группе ПЗПТ больному проводилась продленная веновенозная гемодиализация, продолжительностью от 6 до 14 ч (в среднем $9,4 \pm 2,3$ ч). Во II группе ИГД проводился стандартный 4-часовой ГД. На 2-м этапе, для оценки влияния методов ЗПТ на динамику ИР синдрома и дальнейшую функцию аллотрансплантата

почки, каждая группа была разделена на больных, которым методы ЗПТ проводили в первые 24 ч и спустя 24 ч после АТТП.

Функция трансплантата расценивалась как отсроченная, если в течение первой недели после трансплантации больному проводилось не менее двух сессий ЗПТ. Всего проведено 504 сессии ЗПТ (от 2 до 18 на 1 больного, в среднем $6,5 \pm 5,9$).

Продленная веновенозная гемодиализация проводилась на аппарате Prisma (GAMBRO-HOSPAL), комплект Prisma M 100 Pre, скорость кровотока 130–180 мл/мин, поток замещающего раствора в среднем 35–55 мл/кг ч, поток диализирующего раствора 35–40 мл/кг/ч, скорость ультрафильтрации 5–7 мл/кг/ч. В качестве замещающего раствора использовались стандартные растворы на бикарбонатной основе. ИГД проводили на аппарате «Integra» фирмы «Hospal» с интервалом в 1–3 дня.

Всем больным выполнялись стандартные клинико-лабораторные исследования: гемоглобин (Hb), эритроциты (эр.), лейкоциты (л.), тромбоциты (тр.), общий белок, креатинин, мочевины, уровень электролитов и КЩС до и после проведения ЗПТ, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – по общепринятым методикам. Всем больным осуществляли мониторинг гемодинамических показателей со своевременной коррекцией изменений, рентгенологические и ультразвуковые исследования, динамическую нефросцинтиграфию. Для оценки адекватности проводимой иммуносупрессивной терапии определялась концентрация ЦсА или уровень такролимуса в цельной крови 2–3 раза в неделю.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы «Biostat». Показатели с нормальным распределением представлены в виде средних значений и стандартного отклонения. Различия между средними значениями для признаков с нормальным распределением оценивали по критерию Стьюдента, для признаков, распределение которых отлично от нормального, по критерию Манна – Уитни. При значениях $p < 0,05$ результаты считались статистически достоверными.

Результаты и обсуждение

Исследуемые группы статистически не различаются по полу, возрасту, модальности предтрансплантационного диализа. Среди причин ТХПН в обеих группах преобладает хронический гломерулонефрит (34,6 %), при этом в группе ПЗПТ этих больных больше, чем в группе ИГД, так же как и больных высокого иммунологического риска. Это указывает на большую вероятность развития осложнений у больных в группе ПЗПТ. В 1-е сут после АТТП больные обеих групп имели практически одинаковые лабораторные показатели. Не отмечалось также различий по показателям гемодинамики, суточному диурезу, по количеству больных с олигоанурией (табл. 2). В группе больных ПЗПТ отмечалась статистически незначимая гипопропротеинемия. Группы также были идентичны по характеристикам доноров (табл. 3). Минимальный срок консервации донорской почки составил 3 ч, максимальный 28,5 ч.

Известно, что чем менее выражена степень реперфузионной травмы, тем скорее восста-

Таблица 1. Характеристика реципиентов по демографическим и клиническим параметрам

Показатель	Число реципиентов			p
	всего (n=78)	в I группе (ПЗПТ) (n=41)	во II группе (ИГД) (n=37)	
Пол, м/ж	41/37	20/21	21/16	
Возраст, лет	49,9±5,9	46,1±4,7	46,8±5,9	>0,05
Генез ТХПН	27 (34,6 %)	17 (41,5 %)	10 (27 %)	0,043
ХГН				
Поликистоз	8 (10,25 %)	2 (4,8 %)	6 (16,2 %)	0,03
СВ и СКВ	6 (7,7 %)	3 (7,3 %)	3 (8,1 %)	>0,05
СД	8 (10,25 %)	5 (12,2 %)	3 (8,1 %)	>0,05
ХрП МКБ	12 (15,3 %)	7 (17,1 %)	5 (13,5 %)	>0,05
Прочие нефропатии	12 (15,3 %)	5 (12,2 %)	7 (18,9 %)	>0,05
ВАРМС	5 (6,4 %)	2 (4,8 %)	3 (8,1 %)	>0,05
Повторные АТТП	3	3 (7,3 %)	0	0,00
ГД до АТТП	61 (78,2 %)	31 (75,6 %)	30 (81,1 %)	>0,05
ПД до АТТП	17 (21,8 %)	10 (24,4 %)	7 (18,9 %)	>0,05

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика реципиентов с ОФТ в 1-е сут после АТПП

Характеристика	I группа (ПЗПТ) (n=41)	II группа (ИГД) (n=37)	p
О. белок, г/л	58,1±8,36	62,9±6,96	>0,05
Креатинин, мк моль/л	772±282,8	782±196,54	>0,05
Мочевина, ммоль/л	20,39±7,2	20,1,1±5,68	>0,05
Калий, моль/л	5,2±1,07	5,1±0,95	>0,05
Натрий, моль/л	137,7±7,99	135,1±6,44	>0,05
Нв, г/л	103,55±18,78	110,9±13,77	>0,05
Л x10 ⁹ , /л	13,9±5,16	14,7±5,29	>0,05
Диурез, мл/сут	701±701,4	784,4±806,8	>0,05
АД сис., мм рт. ст.	145±12,25	149±16,3	>0,05
АД диас., мм рт. ст.	86±9,1	87±8,3	>0,05
Олигоанурия в 1-е сут после АТПП	19 (46 %)	16 (42,3 %)	>0,05
Диурез 1-е сут	701,4±701,4 (медиана 500)	784,4±806,83 (медиана 510)	>0,05

Таблица 3. Характеристика доноров

Показатель	Всего (n = 78)	I группа (ПЗПТ) (n = 41)	II группа (ИГД) (n = 37)	p
Возраст донора	43 ±5,9	43,5±9,4	40,9±7,9	>0,05
Смерть мозга	31 (39,7 %)	17 (41,5 %)	14 (37,8 %)	>0,05
Асистолия	47 (60,3 %)	24 (58,5 %)	23 (62,2 %)	>0,05
Сроки консервации, ч	13,6 (от 3 до 28,5)	13,45 (от 3 до 25,5)	14 (от 4 до 28,5)	>0,05

Таблица 4. Динамика показателей у реципиентов с ОФТ в зависимости от режимов ЗПТ

Показатель	Группа ПЗПТ (n=41)	Группа ИГД (n=37)	p
Концентрация креатинина 10-е сут после АТПП	Медиана 565 (интерквартильный размах 197; 965)	Медиана 692 (интерквартильный размах 179; 1136)	0,043
Число процедур на 1 больного	6,18±3,73 (медиана 5) (2 – 18)	7,16 ±3,4 медиана 7 (2 – 16)	0,24
Проведение ЗПТ к 10-м сут. (число больных)	9 (21,9 %)	14(37,8 %)	0,047
Количество ОКО	8 (20 %)	13 (35 %)	0,045
Длительность олигоанурии	11,86±6,96 медиана 10,5(от 3 до 35дн.)	16,5±7,5 медиана 18 (от3 до 31 дн.)	0,02
Длительность стационарного лечения	34±3,2(мин. 19, макс. 46)	38,6±5,5 (с 23 до 101)	0,054
СКФ при выписке	47,5±23,14	46,2±10,3	>0,05

навливается функция пересаженной почки. Первичная функция трансплантата и нормализация уровня креатинина крови в течение первой недели после операции является показателем хорошей выживаемости пересаженного органа. Cosio F.G. с коллегами было показано, что у пациентов с более высоким уровнем сывороточного креатинина на 10-й день после операции чаще встречается отторжение [50]. Исходя из этого для сравнительной оценки влияния различных режимов ЗПТ в раннем послеоперационном периоде на функциональное состояние аллотрансплантированной почки нами были выделены следующие критерии:

снижение уровня креатинина крови к 10-м сут исследования, длительность олигоанурии, количество процедур ЗПТ на одного больного, количество больных, продолжающих ЗПТ к 10-м сут после операции, количество острых кризов отторжения в каждой группе, длительность стационарного лечения, СКФ при выписке из стационара.

Исследование динамики уровня креатинина (табл. 4) выявило, что уже к 9-м сут у больных I группы, в отличие от больных II группы, отмечается статистически значимое снижение этого показателя по сравнению с исходными (в 1-е сут после операции АТПП) данными



Рис. 1. Динамика креатинина и суточного диуреза у больных с ОФТ в зависимости от режимов ЗПТ

($p = 0,019$). К 10-м сут наблюдения: уровень креатинина во II группе (ИГД) $646,5 \pm 228,9$ мкмоль/л достоверно был выше, чем в I группе (ПЗПТ) $578 \pm 258,1$ мкмоль/л. Также в группе больных, которым проводили ПЗПТ, отмечено достоверное увеличение диуреза к 10-м сут – $1158,6 \pm 1053,2$ мл (медиана 850, мин. 50, макс. 3750), по сравнению с 1-ми сут после АТПП – $701,4 \pm 701,42$ мл (медиана 500, мин. 0, макс. 2400), $p = 0,027$, в группе ИГД в эти сроки различия незначимы ($p = 0,372$) (рис. 1).

Корреляционный анализ показал статистически достоверную зависимость в обеих группах между уровнем креатинина и длительностью олигоанурии ($r = 0,67$, $p = 0,036$ для больных ПЗПТ и $r = 0,79$, $p = 0,04$ для больных ИГД). Выявлено также, что частота развития характерного для раннего периода АТПП острого криза отторжения (ОКО) в группе ПЗПТ достоверно меньше, чем в группе ИГД (рис. 2), что отразилась, хотя и недостоверно, на сокращении длительности стационарного лечения ($p = 0,054$) (рис. 3). По количеству проведенных методов ЗПТ на 1 больного группы существенно не различа-

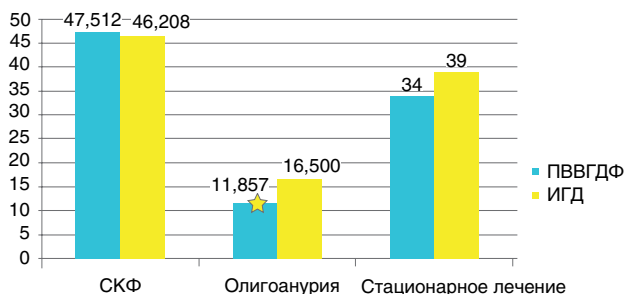


Рис. 3. Динамика СКФ, длительности олигоанурии и стационарного лечения у больных с ОФТ в зависимости от режимов ЗПТ

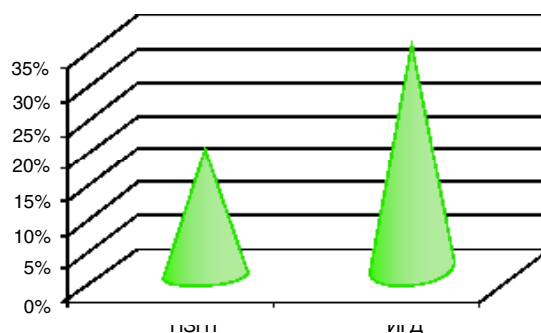


Рис. 2. Частота развития ОКО у больных с ОФТ в зависимости от режимов ЗПТ

лись, корреляционный анализ также не выявил статистически достоверной зависимости между количеством проведенных методов ЗПТ и сроками восстановления функции трансплантата почки в обеих группах. Тогда как по количеству больных, продолжающих ЗПТ к 10-м сут после АТПП, группа ПЗПТ достоверно различалась с группой ИГД (табл. 4).

В отличие от данных, полученных авторами [40–42] относительно лучшего восстановления почечной функции у пациентов с ОПН, получавших ПЗПТ, в своем исследовании нам не удалось найти различий между группами с ПЗПТ и ИГД по скорости клубочковой фильтрации при выписке из стационара, $p > 0,05$ (рис. 3).

В ходе исследования мы обнаружили, что у пациентов I группы (ПЗПТ), начиная уже с 3-х сут после АТПП по сравнению с 1-ми сут, имеется отчетливая тенденция к повышению уровня общего белка сыворотки крови, достигающая статистической значимости при выписке из стационара ($58,1 \pm 8,36$ и $63,13 \pm 6,16$ соответственно, $p = 0,002$). Во II группе (ИГД) отмечается тенденция к снижению уровня общего белка, начиная со 2-х сут лечения, не достигая исходных значений вплоть до выписки из стационара. Такая же динамика выявлена относительно Нв, уровень которого в группе ПЗПТ к 3-м сут был достоверно выше, чем в 1-е сут после операции ($103,75 \pm 18,8$ и $106,1 \pm 15,4$ г/л соответственно); в группе ИГД к 3-м сут отмечается достоверное снижение уровня Нв (со $110,3 \pm 13,71$ до $103,54 \pm 14,16$ г/л). У нас нет пока объяснения полученным данным, возможно, это связано с техническими особенностями различных режимов ЗПТ (лучшим отмыванием экстракорпорального контура при проведении ПВВГДФ), однако для детальной интерпретации необходимы дальнейшие исследования.

Таблица 5. Характеристика реципиентов с ОФТ в зависимости от сроков начала ЗПТ

Показатель	Группа ПЗПТ		Группа ИГД	
	< 24 ч после АТТП (n=19)	> 24 ч после АТТП (n=22)	< 24 после АТТП (n=17)	> 24 ч после АТТП (n=20)
Пол, м/ж	9/10	12/10	9/8	12/8
Возраст	44,36	48,1	47,5	46,25
Генез ТХПН	*8 (42 %)	*9 (40 %)	*5 (29 %)	*4 (20 %)
ХГН				
Поликистоз	2		4	2
СВиСКВ	2	1	2	2
СД		5	2	1
ХрП МКБ	3	4	1	3
Прочие нефропатии				
ВАРМС	1	1		2
Повторные АТТП	*3(15,8 %)	0	0*	0
Возраст донора	42	45,7	39,41	42,54
Смерть мозга	8 (42,1 %)	8 (36,4 %)	7 (41,2 %)	7 (35 %)
Асистолия	11 (57,9 %)	14 (63,6 %)	10 (58,8 %)	13 (65 %)
Сроки консервации, ч	12,84	13,77	12,46	15,225
ГД до АТТП	17 (89,5 %)	14 (63,6 %)	15 (88,2 %)	15 (75 %)
ПД до АТТП	2 (10,5 %)	8 (36,4 %)	2 (11,8 %)	5 (25 %)
Анурия 1-е сут после АТТП	17 (89,5 %)	4 (18,2 %)	13(76,5 %)	4 (20 %)

* $p < 0,05$ – «ранним» или «поздним» началом ЗПТ между разными группами (ПЗПТ и ИГД).

Таким образом, проведение продленных режимов ЗПТ оказывает более выраженное корригирующее влияние на показатели азотемии, сокращает период олигоанурии, стационарного лечения, способствует снижению количества острых кризов отторжения и, как показало наше исследование, способствует более быстрому восстановлению уровня общего белка и гемоглобина.

На 2-м этапе для оценки влияния методов ЗПТ на динамику ИР повреждения и дальнейшую функцию аллотрансплантата почки каждая группа была разделена на больных с «ранним» началом ЗПТ (ПЗПТ и ИГД проводили в течение первых 24 ч после операции) и «поздним» началом ЗПТ (ПЗПТ и ИГД от 24 ч до 6 сут после АТТП). Группы не различались по возрасту, полу, характеристикам доноров, срокам консервации трупной почки. Группа «раннего» ПЗПТ отличалась большим количеством больных высокого иммунологического риска: хронический гломерулонефрит (более 40 %), повторные АТТП (15,8 %). Больным с «ранним» началом ЗПТ в обеих группах на предтрансплантационном этапе проводился преимуще-

ственно программный ГД (89,5 % в группе ПЗПТ и 88,2 % в группе ИГД), а с «поздним» началом ЗПТ около трети больных получали перитонеальный диализ (ПД) (36,4 % в группе с ПЗПТ и 25 % в группе ИГД). У пациентов с «ранним» началом ЗПТ преобладали нарушения водовыделительной функции трансплантата почки (анурия у 89,5 % в группе ПЗПТ и 76,5 % в группе ИГД). В группе больных с «поздним» началом ЗПТ анурия имела место у 18,2 % в группе ПЗПТ и у 20 % в группе ИГД (табл. 5).

Таким образом, «раннее» начало ЗПТ связано преимущественно с нарушением водовыделительной функции, а «позднее» ЗПТ – с нарушением концентрационной функции трансплантата почки.

В группе ПЗПТ время от начала лечения («раннее» или «позднее») не оказывало влияния на сроки восстановления диуреза, уровень креатинина к 10-м сут, длительность стационарного лечения, а также на частоту развития ОЖО.

У реципиентов с «ранним» началом ИГД отмечена тенденция к сокращению длительности оли-

Таблица 6. Динамика показателей у реципиентов с ОФТ в зависимости от сроков начала ЗПТ

Показатель	ПЗПТ < 24 ч после АТПП (n=19)	ПЗПТ >24 ч после АТПП (n=22)	ИГД < 24 ч после АТПП (n=17)	ИГД > 24 ч после АТПП (n=20)
Креатинин на 10-е сут после АТПП	Медиана**565 (интерквартильный размах 189; 894)	Медиана 567 (интерквартильный размах 200; 965)	Медиана**715 (интерквартильный размах 215; 1136)	Медиана 595 (интерквартильный размах 145; 599)
ОКО	4 (20 %)	**5 (22,7 %)	*4 (23 %)	***9 (45 %)
Количество методов на 1 больного	6,03 ± 2,1	5,2 ± 3,14	7,5 ± 3,3	6,8 ± 4,3
Количество больных с ЗПТ к 10-м сут	**4 (21 %)	**5(22,7 %)	**7 (41,2 %)	**7 (35 %)
СКФ	50,6±8,7	42,9±14,17	50±21,8	42,7±17,0
Длительность олигоанурии	11,7±4,17	12,2 ±4,1**	14,5±7,8	19,8±4,8**
Длительность стационарного лечения к/д	31±3,4 ** (-22- 56)	37±8,4 (24-93)	41±18,6** (23-101)	36±11,9 (20 -70)

* p < 0,05 – «ранним» и «поздним» началом ЗПТ в одной группе.

** p < 0,0 – «ранним» и «поздним» началом ЗПТ между разными группами (ПЗПТ и ИГД).

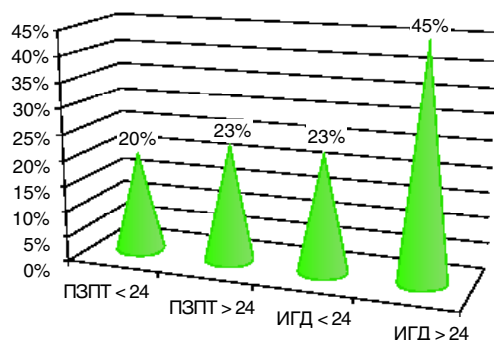


Рис. 4. Частота развития ОКО в группах ПЗПТ и ИГД в зависимости от сроков проведения ЗПТ менее и более 24 ч

гоанурии, улучшению СКФ при выписке из стационара и достоверное уменьшение количества ОКО по сравнению с «поздним» началом ИГД ($p < 0,05$) (рис. 4).

В группе больных с «ранним» началом ПЗПТ по сравнению с «ранним» началом ИГД отмечается достоверное снижение концентрации сывороточного креатинина к 10-м сут после операции ($p < 0,05$) (рис. 5) и сокращение длительности стационарного лечения ($p < 0,05$) (табл. 6). У больных с «поздним» началом ПЗПТ и ИГД выявлены достоверные отличия по длительности олигоанурии, количеству больных, получающих ЗПТ к 10-м суткам после операции, и по частоте развития ОКО.

Таким образом, в группе пациентов, получивших в 1-е сут после АТПП продленные методы ЗПТ, наблюдается наиболее быстрое восстановление функционирования почечного трансплантата, причем такой показатель, как снижение

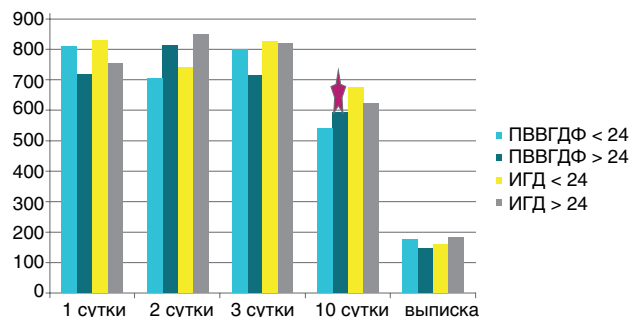


Рис. 5. Концентрация креатинина в группах ПЗПТ и ИГД в зависимости от сроков проведения ЗПТ, менее и более 24 ч

уровня креатинина к 10-м суткам, коррелирует с уменьшением длительности олигоанурии, стационарного лечения, а также с уменьшением частоты развития ОКО. Более позднее начало ЗПТ выявило не только достоверное удлинение периода олигоанурии у больных, которым проводили ИГД по сравнению с ПЗПТ, но и увеличение частоты развития ОКО.

Механизмы положительного влияния ПЗПТ известны и реализуются благодаря выведению из организма продуктов перекисного окисления и анаэробного метаболизма, т.е. в результате непосредственного снижения интенсивности реперфузионной травмы. Это способствует, по всей видимости, уменьшению воспалительной инфильтрации аллотрансплантата почки, а элиминация цитокинов и хемокинов приводит с большой долей вероятности к модуляции иммунного ответа организма и снижению интенсивности процессов, приводящих к остро-

му отторжению трансплантата. Однако остается много не до конца понятных механизмов, влияющих как на начальную функцию, так и на выживаемость почечных трансплантатов, а значит, далека от совершенства схема лечения таких пациентов. Все это диктует необходимость продолжения исследований по разработке терапии, которая позволит не только успешно лечить, но и способствовать профилактике развития подобных осложнений.

Проведение продленной веновенозной гемодиализации в ранние сроки после АТПП оказывает более выраженное корригирующее влияние на показатели азотемии, сокращает период олигоанурии, способствует снижению количества острых кризов отторжения и может являться методом выбора ЗПТ у больных с ОФТ в раннем периоде после пересадки почки.

Литература

1. Colvin, R.B. Chronic Allograft Nephropathy / R.B. Colvin // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 2288–2290.
2. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent years / H.U. Meier-Kriesche [et al.] // Am. J. Transplant. – 2004. – Vol. 4. – P. 378–383.
3. Halloran, P.F. Delayed Graft Function: State of the Art / P.F. Halloran, L.G. Hunsicker // Am. J. Transplant. – 2001. – Vol. 1. – P. 115–120.
4. Delayed graft function in kidney transplantation / N. Perico [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 364, № 9447. – P. 1814–1827.
5. Does subclinical rejection contribute to chronic rejection in renal transplant patients? / D.N. Ruch [et al.] // Clin. Transplant. – 1999. – Vol. 13. – P. 441–446.
6. Nankivell, B.J. Chronic allograft nephropathy current concepts and future directions / B.J. Nankivell, J.R. Chapman // Transplantation. – 2006. – Vol. 81(5). – P. 643–654.
7. Shoskes, D.A. Deteriorous effects of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection / D.A. Shoskes, J.M. Cecka // Transplantation. – 1998. – Vol. 66. – P. 1697.
8. Аменд, В.Дж. Первые два месяца после трансплантации почки / В. Дж. Аменд, Ф. Винченти, С. Дж. Томланович // Рук-во по трансплантации почки / под ред. Г.М. Данович ; пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. – 3-е изд. – М.: Триада, 2004. – С. 192–213.
9. Трансплантация почки у больных, находящихся на перитонеальном диализе / В.Г. Казимиров [и др.] // Сборник трудов XIII ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. – СПб.: [Б. и.], 2004. – С. 78–80.
10. Dialysis modality and delayed graft function after cadaveric renal transplantation / A.J. Bleyer [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 1999. – Vol. 10. – P. 154–159.
11. Lamiere, N. Impact of peritoneal dialysis on patient and graft outcomes after kidney transplantation / N. Lamiere, W.V. Biesen, R. Vanbolder // Contributions to nephrology. Peritoneal dialysis today / C. Ronco (eds). – Karger. – 2003. – Vol. 140. – P. 226–241
12. Влияние модальности посттрансплантационного диализа на течение острого канальцевого некроза почечного трансплантата / О.Н. Ветчинникова [и др.] // Нефрология и диализ. – 2006. – т. VIII, № 1. – С. 43–48.
13. Outcomes of non-heart beating donor allografts to expand the donor pool / D.A. Geller [et al.] // Program and abstracts from the First Joint Annual Meeting of the American Society of Transplant Surgeons and the American Society of Transplantation. May 2000. 13–17, Abstract 985. – Chicago : Illinois, 2000.
14. Four-year experience with cyclosporine for heart and heart-lung transplantation / J.A. Macoviak [et al.] // Transplant. Proc. – 1985. – № 17, (suppl. 2). – P. 97–101.
15. The cytokine-adhesion molecule cascade in ischemia/reperfusion injury of the rat kidney. Inhibition by a soluble P-selectin ligand / M. Takada [et al.] // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 1, № 99(11). – P. 2682–2690.
16. Hypothesis: Is renal allograft rejection initiated by the response to injury sustained during the transplant process? / C.Y. Lu [et al.] // Kidney International. – 1999. – Vol. 6 (55). – P. 2157–2168.
17. Muramatsu, M. Baseline glomerular sclerosis influences morphological changes, but not level of serum creatinine / M. Muramatsu [et al.] // Transplant. Proc. – 2005. – Vol. 37, N 2. – P. 709–711.
18. Траилин, А.В. Морфологические предикторы функции почечного аллотрансплантата (ПАТ) в первый год после операции / А.В. Траилин [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – № 1. – С. 21–26.
19. Porter, K.A. Renal Transplantation, in Pathology of the Kidney / K.A. Porter; ed. R.H. Heptinstall. – Boston : Little, Brown & Co., 1992. – P. 1799–1934.
20. Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaveric renal transplantation: The multivariate analysis / C. Troppmann [et al.] // Transplantation. – 1995. – Vol. 59. – P. 962–968.
21. Коробейникова, Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э.Н. Коробейникова // Лаб. дело. – 1989. – № 7. – С. 8–9.
22. A randomized double blind trial of the use of human recombinant superoxide dismutase in renal transplantation / R. Pollak [et al.] // Transplantation. – 1993. – Vol. 55. – P. 57–60.
23. Land, W. Prevention of reperfusion-induced, free radical-mediated acute endothelial injury by superoxide dismutase as an effective tool to delay/prevent chronic renal allograft failure: a review / W. Land, J.L. Zweker // Transplant. Proc. – 1997. – Vol. 29(6). – P. 2567–2568.
24. Trimetazidine prevents renal injury in the isolated perfused pig kidney exposed to prolonged cold ischemia /

- T. Hauet [et al.] // Transplantation. – 1997. – Vol. 15, 64(7). – P. 1082–1086.
25. Antioxidative vitamins in prevention of ischemia/reperfusion injury / E. Nagel [et al.] // Int. J. Vitamin. Nutr. Res. – 1997. – Vol. 67 (5). – P. 298–306.
26. Land, W. The impact of ischemia/reperfusion injury on specific and non-specific? Early and late chronic events after organ transplantation / W. Land, K. Messmer // Transplant. Rev. – 1996. – Vol. 10. – P. 108–127.
27. Antibody to intercellular adhesion molecule 1 protects the kidney against ischemic injury / K.J. Kelly [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1995. – Vol. 91. – P. 812–816.
28. Specific acceptance of cardiac allograft after treatment with antibodies to ICAM-1 and LFA-1 / M. Isobe [et al.] // Science. – 1992. – Vol. 255. – P. 1125–1127.
29. A randomized multicenter trial comparing leukocyte function-associated antigen-1 monoclonal antibody with rabbit antithymocyte globuline as induction treatment in first kidney transplantation / M. Hourmant [et al.] // Transplantation. – 1996. – Vol. 62. – P. 1565–1570.
30. A phase I trial of immunosuppression with anti-ICAM-1 (CD54) mAb in renal allograft recipients / C.E. Haug [et al.] // Transplantation. – 1993. – Vol. 55. – P. 766–773.
31. Лечение реперфузионного синдрома при трансплантации почки путем проведения плазмафереза / М.М. Каабак [и др.] // Нефрология и диализ. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 106–108.
32. Каабак, М.М. Использование плазмафереза для коррекции реперфузионной травмы при пересадке почки / М.М. Каабак, В.А. Горяинов, И.В. Дьяченко // Нефрология и диализ. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 345–353.
33. Синютин, А.А. Влияние послеоперационного плазмафереза на функцию и внутриорганный кровоток почечного аллотрансплантата : дис. ... канд. мед. наук / А.А. Синютин. – М., 2005. – 134 с.
34. Траилин, А.В. Исходное состояние донорской почки и риск развития отсроченной и замедленной функции почечного аллотрансплантата / А.В. Траилин, Т.Н. Никоненко, А.С. Никоненко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2008. – № 3(41). – С. 13–18.
35. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis / L Cole. [et al.] // Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30. – P. 100–106.
36. Nikou, G.C. Effect of octreotide administration on serum interleukin-6 (IL-6) levels of patients with acute edematous pancreatitis / G.C. Nikou, E.J. Giamarellos-Bourboulis, P. Grecka // Hepatogastroenterology. – 2004. – № 51(56). – P. 599–602.
37. Edelman, G. Treatment of acute necrotizing pancreatitis through the early surgical ablation of necrotic portions / G. Edelman, P. Boutelier // Chirurgie. – 1974. – Vol. 100. – P. 155–167.
38. Ohmoto, K. Serum interleukin-6 and interleukin-10 in patients with acute pancreatitis: clinical implications / K. Ohmoto, S. Yamamoto // Hepatogastroenterology. – 2005. – № 52(64). – P. 990.
39. Vaslaki, L. The Impact of Convection in Online Haemodiafiltration on Blood Concentration of Advanced Glycation End Products / L. Vaslaki [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17, (Suppl. 1) (M383). – P. 154.
40. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure / M. Bell [et al.] // Intensive Care Med. – 2007. – Vol. 33. – P. 773–780.
41. Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury / S. Uchino [et al.] // Int. J. Artif. Organs. – 2007. – Vol. 30. – P. 281–292.
42. Monique, M. Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with acute kidney injury / M. Monique [et al.] // Critical. Care. – 2010. – Vol. 14. – P. 221.
43. Charra, B. Volume control, blood pressure and cardiovascular function. Lessons from hemodialysis treatment / B. Charra, C. Chazot // Nephrol. Physiol. – 2003. – Vol. 93. – P. 94–101.
44. Schroeder, K.L. Continuous haematocrit monitoring during intradialytic hypotension: precipitous decline in plasma refill rates / K.L. Schroeder, J. Sallustio E., E.A. Ross // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004. – Vol. 19. – P. 652–656.
45. Palevsky, P.M. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury: The VA/NIH Acute Renal Failure Network / P.M. Palevsky [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 7–20.
46. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial / R.L. Lins [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24. – P. 512–518.
47. Influence of dialysis dose on outcome in AKI patients: results of SHARF4 study. Abstracts of the ASN Renal week 2005. November 8–13 / R.L. Lins [et al.]. – Philadelphia : [S. i.], 2005.
48. Intensities of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis / M. Jun [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 5. – P. 956–963.
49. Does continuous veno-venous hemodiafiltration therapy reduce mortality due to acute renal failure as compared to intermittent hemodialysis? / V. Barrio [et al.] // Nefrologia. – 2007. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. 8–42.
50. Impact of acute rejection and early allograft function on renal allograft survival / F.G. Cosio [et al.] // Transplantation. – 1997. – Vol. 63. – P. 1611–1615.