

<sup>2</sup>А. Ю. Петров, <sup>1</sup>В.М. Сирман, <sup>2</sup>А. И. Гоженко, <sup>3</sup>З. В. Бабенко

## РАННИЕ НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ОТ ЖИВЫХ ДОНОРОВ

<sup>1</sup> Координационный центр трансплантации органов и тканей МЗ Украины, г. Киев;

<sup>2</sup> ГП Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины, г. Одесса

<sup>3</sup> Городская клиническая больница №10, г. Одесса

**Summary.** Petrov A. Yu., Sirman V. N., Gozhenko A. I., Babenko Z. V.. **EARLY NON-SURGICAL COMPLICATIONS AFTER KIDNEY'S TRANSPLANTATION FROM LIVE DONOR.** - SE "Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport" of Ukrainian Ministry of Health Care, Odessa, Ukraine. - e-mail: [nymba@mail.ru](mailto:nymba@mail.ru). Early non-surgical complications after kidney's allotransplantation from a live donor have been analyzed. 16.6% of the persons under examination had different early complications including organ's acute rejection and delayed renal graft function. It has been established that clinical performance at these reactions is less informative and non-specific. The most valuable diagnostic technique is ultrasound - guided needle biopsy.

**Key words:** kidney transplantation, organ's acute rejection, delayed renal graft function, ultrasound-guided needle biopsy.

**Реферат.** Петров А. Ю., Сирман В.М., Гоженко А. И., Бабенко З. В. **РАННИЕ НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ ОТ ЖИВЫХ ДОНОРОВ.** Проанализированы ранние нехирургические осложнения после аллотрансплантации почки от живого донора у 30 пациентов. 16,6% обследованных имели различные виды ранних осложнений – от острого отторжения до отсроченной функции трансплантата. Отмечается, что клиническая картина при данных реакциях малоинформативна и неспецифична. Наиболее информативным диагностическим пособием является пункционная биопсия под контролем ультразвука.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, острое отторжение, отсроченная функция трансплантата, пункционная биопсия под контролем ультразвука.

**Реферат.** Петров А. Ю., Сирман В. М., Гоженко А. И., Бабенко З. В. **РАННІ НЕХІРУРГІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ ВІД ЖИВИХ ДОНОРІВ.** Проаналізовано ранні нехірургічні ускладнення після алотрансплантації нирки від живих донорів у 30 пацієнтів. 16,6% обстежених мали ранні ускладнення - від гострого відторгнення та відстроченої функції трансплантата. Відмічається, що клінічна картина при даних реакціях малоінформативна та неспецифічна. Найбільш інформативним діагностичним посібником є пункційна біопсія під контролем ультразвуку.

**Ключові слова:** трансплантація нирки, гостре відторгнення, відстрочена функція трансплантата, пункційна біопсія під контролем ультразвуку.

**Введение.** На данном этапе развития медицины, трансплантация почки является методом выбора для лечения пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП). По сравнению с диализными методами заместительной терапии, пересадка почки обуславливает лучшую социальную реабилитацию, улучшает качество и длительность жизни [1, 2, 3].

Внедрение современных достижений медицины в хирургическую тактику, в методы консервации донорских органов, наличие новых иммуносупрессивных препаратов,

новейших схем их использования, позволило значительно уменьшить число осложнений и продлить сроки выживаемости реципиентов и их трансплантатов [2].

Все осложнения, происходящие после трансплантации, можно разделить на ранние и поздние, хирургические и нехирургические, почечные и внепочечные, иммунологические, онкологические и т. д. К группе нехирургических осложнений, в раннем послеоперационном (п/о) периоде, можно отнести синдром сверхострого и острого отторжения пересаженного органа, отсроченную функцию трансплантата. Основными причинами данных осложнений являются донорские причины (сопутствующая патология, возраст и т.д.), ишемия, синдром ишемии/реперфузии, иммунологические конфликты, нефротоксичность иммуносупрессоров [6, 8].

Сверхострая реакция отторжения, развивается в первые минуты, часы, дни и представляет собой наиболее выраженную и прогностически худшую реакцию иммунной системы реципиента на донорский орган. Ведущую роль в развитии этой реакции играют иммуноглобулины класса G, обладающие специфичностью к антигенам донора, в результате чего происходит разрушение эндотелия сосудов трансплантата [6, 8]. Данная реакция развивается при несовместимости донора и реципиента по группе крови. Однако, при внедрении в рутинную практику трансплантологии методики определения перекрестной пробы (Cross-match), сверхострое отторжение наблюдается гораздо реже [12, 13].

Тем не менее, ни один из применяемых протоколов иммуносупрессии не исключает развития реакций острого отторжения, которое развивается, как правило, до 3 месяцев после операции. Выделяют такие типы реакций: острую клеточную (ACR- реакцию), развивающуюся, чаще всего, после 5-ти суток с момента трансплантации и хорошо поддающуюся лечению пульс-терапией кортикостероидов и острую гуморальную (AHR-реакция), которая протекает более агрессивно. Эту реакцию сложнее диагностировать и она трудно поддается лечению, что усугубляет прогноз [8, 12, 13].

**Цель работы.** Изучить основные осложнения нехирургического характера после аллотрансплантации почки в ранний послеоперационный период, определить терапевтическую тактику и возможные профилактические меры.

**Материалы и методы.** Истории болезни 30-ти пациентов, прооперированных в отделении трансплантации и диализа Одесской областной клинической больницы с 2011 по 2014 г. г., а также амбулаторные карты, сыворотка крови, моча, пункционные биопсии, патологогистохимические результаты. Всем реципиентам трансплантация выполнялась от живых здоровых родственных доноров. Консервация почек проводилась во всех случаях раствором «Кустодиол». Время тепловой ишемии не превышало 190 сек., а время холодовой ишемии - 2,5 часа.

При подборе доноров почки мы руководствовались основными требованиями к живым родственным донорам согласно закона Украины №1007 -XIV от 16.07.1999 "О трансплантации органов и других анатомических материалов человеку». Во всех случаях донорами почек являлись лица, которые находятся в родственных отношениях с реципиентами и предъявили добровольное информированное согласие на изъятие органа. Донорами во всех случаях были лица практически здоровые, что оценивалось по клиническому, биохимическому, морфологическому и функциональному показателям.

Иммунологические исследования проводились во всех парах «донор-реципиент» при помощи лимфоцитотоксического теста реакции Cross-match (оценка предсуществующих антител реципиента к лимфоцитам донора) и во всех случаях не достигали 25% (N - до 25%).

Групповая совместимость между донорами и реципиентами соответствовала общепринятым правилам подбора.

Среди пациентов было 13 женщин и 17 мужчин, что составило 43,3% и 56,6% соответственно; средний возраст составил  $38,3 \pm 4,5$ . ХБП развилась вследствие хронического гломерулонефрита у 19 пациентов или 63,3%; диабетической нефропатии – 5 (16,6%), хронического пиелонефрита - 4 (13,3%) и поликистозной болезни почек в 2-х случаях или 6,6% от общего количества реципиентов. 4 реципиента (13,3%) находились на заместительной почечной терапии методом перитонеального диализа, с длительностью последнего от 0,8 до 1,7 года, соответственно. 26 пациентов или 86,6% от общей выборки

реципиентов, получали заместительную терапию методом программного гемодиализа. В 18-ти случаях (69,2%) с целью подготовки к трансплантации пациенты получали сеансы гемодиализа (от 2 до 8 сеансов, в среднем 4,6 сеанса); 8 реципиентов (30,7%) находились на гемодиализе от 2 до 6 лет (в среднем - 2,5 года). Из всех реципиентов, находящихся на гемодиализе, 15 человек (57,6%) в качестве сосудистого доступа имели центральный венозный катетер, 11 реципиентов (42,3%) - нативную артерио - венозную фистулу.

По времени восстановления диуреза функцию трансплантата оценивали как немедленную и отсроченную. Пункционные биоптаты изучали макро- и микроскопически методом световой микроскопии. Биоптаты получали в стерильных условиях под контролем ультразвука с использованием абдоминальных конвексных датчиков частотой от 3,5 до 5 МГц. Всем реципиентам проводили стандартные клиническо - лабораторные и инструментальные методы исследования. Всем пациентам, в качестве индукционной и поддерживающей иммуносупрессивной терапии была назначена 3-х компонентная схема, включающая: ингибитор кальциневрина (сандимун неорал или програф), микофенолат (селлсепт или мифортик) и кортикостероид (медрол) в стандартных терапевтических дозах с дальнейшим мониторингом их концентрации в крови.

### **Результаты и их обсуждение**

По нашим данным ранние осложнения у реципиентов аллотрансплантатов, возникли у 5 пациентов или в 16,6% случаев. Из хирургических осложнений можно выделить: инфекцию мочевых путей у 1 (3,3%) пациента, лимфоцеле и несостоятельность неоцистоуретероанастомоза вследствие некроза дистального отдела мочеточника также отмечены по 1 разу. Осложнения удалось купировать, в последнем случае потребовалось urgentное оперативное вмешательство.

Из нехирургических осложнений были диагностированы острое отторжение трансплантата в 1 случае (3,3%) и отсроченная функция трансплантата у 1 пациента (3,3%). Реакции острого отторжения, по данным разных авторов, возникают с частотой до 60% после трансплантации трупных почек, в отличие от трансплантации от живых доноров, когда отторжение имеет место до 25% случаев. Основными факторами, влияющими на возникновение иммунных реакций и эффективность терапии можно считать молодой возраст реципиента, пожилой возраст донора, время холодовой ишемии более 24 часов, степень сенсibilизации к HLA-антигенам, степень их несоответствия, наличие в анамнезе случаев отторжения, вирусные инфекции (CMV) и погрешности иммуносупрессивной терапии [6, 8, 9, 11, 15]. В нашем случае, криз отторжения развился на 5-е сутки после операции и сопровождался увеличением уровня креатинина, уменьшением диуреза, повышением температуры тела до 38,7° С, повышением АД, лейкоцитозом (Табл.1). При пальпации - увеличением и болезненностью в проекции трансплантата. По данным УЗИ увеличение в размерах трансплантата составило 12,8/7,3 см (10,6/5,9 см исходно), кроме того имело место утолщение коркового слоя, снижение эхогенности мозгового слоя, снижение артериального кровотока, при сохранении проходимости артерии и вены. Следует иметь в виду, что применение кальциневрина может сглаживать клиническую картину кризов, вероятно, за счет нефротоксического действия, и наиболее трудным в данном случае будет диагностика отторжения на фоне острого канальцевого некроза (ОКН).

Таблица 1.

### **ПОКАЗАТЕЛИ РЕЦИПИЕНТА С ОСТРЫМ ОТТОРЖЕНИЕМ ПОЧКИ**

<b>Показатели</b>	<b>1-е сутки</b>	<b>5-е сутки</b>	<b>8-е сутки</b>
АД, мм рт.ст.	130/85	160/100	130/80
Температура тела, гр.С	36,9	38,7	36,7
Лейкоциты кр., 10/9/л	7,2	15,6	6,9
Гемоглобин кр., г/л	109	103	112
Креатинин кр., мкмоль/л	143	289	128
Мочевина кр., ммоль/л	8,6	12,2	7,4
Диурез/сут, мл	2700	500	1600
Протеинурия, г/л	0.6	1,5	0,1

Золотым стандартом в диагностике иммунных реакций является пункционная

биопсия, выполнение которой обязательно. В нашем случае результаты биопсии по международной классификации Banff соответствовали типу 1В острого клеточного отторжения. Как известно, наиболее частым первым эпизодом острого отторжения есть клеточное, развивающиеся, как правило, на 4 - 6 сутки послеоперационного периода и соответствует 1 - 2 степени по Banff. В лечении первых эпизодов острого отторжения используют антимочетарные антитела, эффективность которых достигает 95%, однако методом выбора все еще является пульс-терапия кортикостероидами, которая и была использована у нас в клинике на протяжении 3-х суток [4, 5, 7 - 11]. Данный реципиент, после нормализации всех показателей и корректировки иммуносупрессии, был выписан из стационара на 42-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Еще одним осложнением в нашем случае явилась отсроченная функция трансплантата (ОФТ), которая является проявлением острой почечной недостаточности аллографта или острого канальцевого некроза. Основной причиной данного осложнения можно считать тяжелое ишемическое повреждение, связанное с перфузией у донора, хирургической техникой и временем тепловой ишемии, а также методом консервации и сроком холодовой ишемии (так, согласно данных [11] при увеличении времени холодовой ишемии на каждые 6 часов, вероятность ОФТ возрастает на 23%). Частота острой коронарной недостаточности (ОКН) варьируется от 29% до 78% при трансплантации от трупных доноров (эксплантация на небиющемся сердце), до 8% при трансплантации от живых доноров [ 9, 15 ]; частота не восстановления функции трансплантата составляет 8% - 10%, что связывают как с тяжелым ишемическим повреждением и переходом в острый кортикальный некроз, так и с наслоением на ОКН реакции острого криза отторжения, что, само по себе, ухудшает прогноз и уменьшает среднюю выживаемость аллографта. По некоторым данным, наличие в анамнезе ОФП может негативно влиять в будущем на функционирование пересаженного органа, однако это остается предметом дискуссии [11, 12, 15, 16]. В нашем случае, сразу после подключения органа к кровотоку реципиента мочеотделения не наблюдалось и к концу первых суток диурез составил 200 мл при адекватном инфузионном обеспечении, отсутствии обструкции мочевого катетера, нормальной концентрации иммуносупрессивных препаратов и отсутствием других осложнений.

По данным лабораторных анализов отмечали отсутствие падения уровней шлаков крови (нормализация показателей в течение 7 - 12 суток - при нормальной функции), анемия, гиперкалиемия, незначительная протеинурия (Табл. 2); по данным УЗИ

Таблица 2.

**ПОКАЗАТЕЛИ РЕЦИПИЕНТА С ОТСРОЧЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА**

<b>Показатели</b>	<b>1-е сутки</b>	<b>5-е сутки</b>	<b>14-е сутки</b>
АД, мм рт.ст.	160/100	160/100	140/90
Температура тела, гр.С	36,8	38,7	36,7
Лейкоциты кр., 10 <sup>9</sup> /л	8,4	9,1	7,5
Гемоглобин кр., г/л	97	105	104
Креатинин кр., мкмоль/л	425	287	152
Мочевина кр., ммоль/л	17,8	13,9	8,5
Диурез/сут, мл	200	700	1800
Протеинурия, г/л	0,7	0,09	0,12
Калий кр, ммоль/л	6,2	4,2	3,9

трансплантата: размеры в динамике без изменений (12,5/6,2 см), снижение артериального кровотока, утолщение коркового слоя, увеличения индекса резистентности. Как и для кризов отторжения, пункционная биопсия остается наиболее информативным методом диагностики, в нашем случае диагноз был подтвержден морфологически. Особого лечения, как правило, ОФТ не требует, в большинстве случаев процесс обратим, может потребоваться несколько сеансов гемодиализа и постоянный контроль: волеического статуса, электролитного баланса, биохимических анализов крови, системы свертывания крови [12, 13, 16]. В нашем случае, длительность ОФТ составила 15 суток, проведено 6 сеансов гемодиализа, что сходится с литературными данными (средний срок 20,5 суток, сеансов ГД

7 - 8). На 56-е сутки п/о периода пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

### **Выводы**

Несмотря на достижения клинической трансплантологии, пересадка органов связана с определенным количеством осложнений, среди которых можно выделить реакции иммунологического характера и реакции, обусловленные ишемическим повреждением трансплантата.

Клиническая картина при данных реакциях малоинформативна и неспецифична. Золотым стандартом в диагностике является пункционная биопсия под контролем УЗИ.

### **Литература**

1. Cornella C, Brustia M, et al. Quality of life in renal transplant patients over 60 years of age// *Transpl. Proc.*- 2008 – Vol.. 40. - P.1865 - 1866
2. Matas A.J., Lowson W., et al. Employment patterns after successful kidney transplantation// *Transplantation*- 1996- Vol. 61- P.729-733.
3. Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L. et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis waiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant// *N.Egl.J.med*- 1999- Vol. 341- P.1725-1729/
4. Траилин А. В. Морфологический и молекулярно-генетический мониторинг трансплантированной почки – путь к увеличению срока ее выживаемости// *Укр. Мед. Часопис*- 2007- Т.10- №1- с 81-87.
5. Траилин А. В. Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика острого антителопосредованного отторжения почечного аллотрансплантата// *Вестник и восст. медицины*- 2009- Т.10-№1- с 22-25.
6. Tomasoni S, Remuzzi G, Benigni A. Allograft resection acute and chronic studies// *Contrib. nephrol.* – 2008- 159: 122-34.
7. Solez K, Colvin RB, Banff classification on renal allograft pathology// *AMJ Transplant* – 2007- 7(10): 2221-6.
8. Cornell LD, Smith RN. Kidney transplantation: mechanisms of rejection and acceptance // *Annu Rev. Patholol*- 2008-3:189-220.
9. Venetz JP, Pascual M. New treatments for acute humoral rejection of kidney allografts// *Expert Opin. Investig Drugs* – 2007-16(5):625-23.
10. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation// *nengl j med*- 2004; 354(26):2715-29. [Ncbi.nlm.gov/pubmed/15616206](http://ncbi.nlm.gov/pubmed/15616206).
11. Готье С.В. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов/ под ред. Готье С.В.- М- 2014- с 98-105.
12. Colvin R.B. et al. Renal allograft pathology/ Jenette JC et al. // *Heph falls pathology of kidney*- Philadelphia: Lippincott roven.- 2006- p.1348-1490/
13. Мойсюк Я. Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезней трансплантированной почки / Общество нефрологов России. - 2004. – 118 с.
14. Avery R.K. Infectious disease following kidney transplant: core curriculum 2010. *Am. J. Kidney. Dis.* 2010; 55(4):755–771.
15. Karam G et al. Ureteral necrosis after kidney transplantation: risk factors and impact on graft and patient survival// *Transplantation*- 2004-78(5): 725-9.
16. Bugge GF, Hartmann A et al. Immediate and early renal function after living donor transplantation// *Nefrol. Dial. Tranplant.*- 1999-14: 389-393.

### **References**

1. Cornella C, Brustia M, et al. Quality of life in renal transplant patients over 60 years of age// *Transpl. Proc.*- 2008 – Vol.. 40. - P.1865 - 1866
2. Matas A.J., Lowson W., et al. Employment patterns after successful kidney transplantation// *Transplantation*- 1996- Vol. 61- P.729-733.
3. Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L. et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis waiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant// *N.Egl.J.med*- 1999- Vol. 341- P.1725-1729/
4. Trailin A. B. Morphological and molecular-genetic monitoring of transplanted kidney – a pathway to the enlargement of its survivness// *Ukr Med Herald.* - 2007- Vol.10- №1. – P. 81-87 (Rus.).

5. Trailin A. B. Morphological and immunohistochemical diagnosis of acute antibody-related rejection of renal allotransplantat // Herald of Rehabilitative Medicine. – 2009. - Vol.10. - №. 1. – P. 22 – 25 (Rus.).
6. Tomasoni S, Remmuzi G, Benigni A. Allograft resection acute and chronic studies// Contrib. nephrol. – 2008- 159: 122-34.
7. Solez K, Colvin RB, Banff classification on renal allograft pathology// AMJ Transplant – 2007- 7(10): 2221-6.
8. Cornell LD, Smith RN. Kidney transplantation: mechanisms of rejection and acceptance // Annu Rev. Patholol- 2008-3:189-220.
9. Venetz JP, Pascual M. New treatments for acute humoral rejection of kidney allografts// Expert Opin. Investig Drugs – 2007-16(5):625-23.
10. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation// nengl j med- 2004; 354(26):2715-29. Ncbi.nlm.gov/pubmed/15616206.
11. Gothiye C. B. Immunosuppression at transplantation of solid organs / Ed. Gothie C.B. – Mocsov: GOETar, 2014. - P.98 – 105 (Rus.).
12. Colvin R.B. et al. Renal allograft pathology/ Jenette JC et al. //Heph falls pathology of kidney- Philadelphia: Lippincoft roven.- 2006- p.1348-1490/
13. Moysuck Ya. G. Clinical recommendations for diagnosis and treatment of transplanted kidney diseases: Russian Nephrological Society. - 2004. – 118 p. (Rus.)
14. Avery R.K. Infectious disease following kidney transplant: core curriculum 2010. Am. J. Kidney. Dis. 2010; 55(4):755–771.
15. Karam G et al. Ureteral necrosis after kidney transplantation: risk factors and impact on graft and patient survival// Transplantation- 2004-78(5): 725-9.
16. Bugge GF, Hartmann A et al. Immediate and early renal function after living donor transplantation// Nefrol. Dial. Tranplant.- 1999-14: 389-393.

Работа поступила в редакцию 09.01.2016 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.