

тела – ритуксимаб в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю, проведены 7 инфузий, достигнута частичная ремиссия, на сегодня поддерживающая терапия ММФ.

В 12,5% (n=1) поддерживающую терапию продолжили ЦСА, в дозе до 5 мг/кг, длительность в среднем 10 месяцев. Частичная ремиссия, с развитием рецидива на 8 месяце поддерживающей терапии. Результаты повторной нефробиопсии подтвердили трансформацию с III С класса на класс V, на фоне терапии ритуксимабом в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю, вторая доза, отмечено наслоение пневмоцистной пневмонии, исход летальный.

У 12,5% (n=1) класс III(C)+V с min мочевым синдромом, индукционная терапия проводилась пред-

низолоном в дозе 60 мг/с, длительность 8 недель, с подключением ингибитора кальциневрина (КНИ) циклоспорин, в дозе 5 мг/кг, достигнута ремиссия длительностью 6 месяцев.

Выводы: Терапия, основанная на морфогистологическом результате позволяет адекватно проводить терапию

Индукционная терапия препаратом Солу-Медрол в сочетании циклофосфаном в 75% дает положительный результат в дебюте ВН.

Риск осложнений в большей мере связан с развитием пневмоцистной пневмонии у 25% детей на фоне индукционной терапии, в результате летальный исход.

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный нефрит, дети

Аллотрансплантация почки

Clinical pharmacokinetics of twice-daily and once-daily tacrolimus in renal transplant patients

**Elena Prokopenko (Moscow Regional Research and Clinical Institute, Russia),
Evgenia Shcherbakova (Moscow Regional Research and Clinical Institute, Russia),
Andrey Vatazin (Moscow Regional Research and Clinical Institute, Russia)**

Tacrolimus is a pivotal immunosuppressant agent used in renal transplantation. It was originally formulated as a twice-daily immediate-release capsule for oral administration. In attempt to improve patient adherence newer once-daily prolonged-release formulations of tacrolimus are becoming available. Tacrolimus is a drug with narrow therapeutic index. Even small variations in drug exposure due to formulation differences can have a significant impact on patient outcomes.

The aim of the study was comparison of pharmacokinetic characteristics of original twice-daily and once-daily tacrolimus formulations in patients with renal transplants. The first group included 18 renal transplant recipients treated de novo with twice-daily tacrolimus (1 patient subsequently died of pneumonia with functioning transplant). The second group included 15 patients who received once-daily prolonged-release formulation of tacrolimus de novo after transplantation. Two patients of this group lost their transplants (one patient – from thrombotic microangiopathy and one – from pyelonephritis). Groups were comparable in demographic characteristics. All recipients received corticosteroids and mycophenolate in addition to tacrolimus. In patients of both groups we evaluated tacrolimus dose, tacrolimus blood trough levels and its compliance with the target level on day 7, 14, 28, 56, 84 and 176 after renal transplantation. In group 1 target trough level of tacrolimus was 10-13 ng/ml in 1 st month, 8-12 ng/ml – in 2 nd

and 3 rd month, 6-9 ng/ml – later than three months posttransplantation. In group 2 tacrolimus target level was 11-15 ng/ml in 1 st month, and it was the same as the first group after 1 month after transplantation.

The starting dose of tacrolimus was significantly higher in group 2 compared to group 1 – 0.201 ± 0.006 vs 0.129 ± 0.020 ng/ml; $p < 0.0001$. This is due to the higher target trough level of tacrolimus in the 1st post-transplant month. In later periods (after 1 month) there was no difference between groups in the mean dose of tacrolimus. Groups did not differ in the proportion of patients with low level and excessive level of tacrolimus after 7, 14, 28 days after transplantation, but the proportion of patients with insufficient levels of tacrolimus was lower after 56 days and after 84 days after transplantation in group 2 in comparison group 1: 0% vs 29,4%; $p = 0.052$ (trend to statistical significance) and 0% vs 47.1%; $p = 0.004$, resp. Furthermore the proportion of patients with tacrolimus corresponds to the target blood level at all points after one month, was greater in the group treated with once-day tacrolimus: 53.9% vs 11.8%; $p = 0.02$.

Thus, fluctuations of tacrolimus blood concentration beyond the therapeutic window observed in both groups of patients in the early and late times after transplantation. Original once-daily tacrolimus formulation is useful after kidney transplantation and provides relatively high stability of therapeutic blood level of the drug.

Keywords: renal transplantation, immunosuppression; pharmacokinetics, once-daily tacrolimus, twice-daily tacrolimus

References:

- Budde K., Bunnapradist S., Grinyo J.M., Ciechanowski K., Denny J.E., Silva H.T., Rostaing L. Novel once-daily extended-release tacrolimus (LCPT) versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplants: one-year results of Phase III, double-blind, randomized trial. *Am J Transplant.* 2014; 14(12):2796-806.
- McCormack P.L. Extended-release tacrolimus: a review of its use in de novo kidney transplantation. *Drugs.* 2014; 74(17):2053-64.
- Yang S.S., Choi J.Y., Cho W.T.; park J.B., Kim S.J. A single center, open-label, randomized pilot study to evaluate the safety and efficacy of tacrolimus modified release, Advagraf, versus tacrolimus twice daily; prograf, in stable renal recipients (single). *Transplant Proc.* 2015; 47(3):617-21.

Некоторые иммунологические механизмы формирования процессов анергии к презентруемым антигенам при трансплантации почки методом трансляционной клеточной иммунотерапии

**Вероника Федулкина (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Россия),
Андрей Ватазин (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Россия),
Александр Кильдюшевский (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Россия)**

Проведено сравнительное проспективное исследование 40 реципиентов парных почечных аллотрансплантатов (ПАТ). Все пациенты в раннем послеоперационном периоде получали стандартную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, а 20 больных основной группы – дополнительно процедуры трансляционной клеточной иммунотерапии (ТКИ). Методика ТКИ заключалась в сепарации моноклеарных клеток, которые ресуспендировали в 0,9% р-ре NaCl до 200,0 мл, подвергали ультрафиолетовому воздействию при длине волны 380-420 нм. В присутствии фотосенсибилизатора и после 90 минут инкубационного периода при температуре 37 С° клетки реинфузировали пациенту.

Реципиенты группы с применением ТКИ характеризовались более ранним восстановлением функции ПАТ по сравнению с контрольной, полным отсутствием острого отторжения, снижением частоты инфекций. Причем, клиническая картина подтверждалась данными протокольной биопсии ПАТ, которая проводилась всем реципиентам согласно классификации Banff 2011 на 30 и 180 сутки или при наличии клинических признаков отторжения.

По результатам биопсии в контрольной группе зафиксировано 4 случая отторжения ПАТ, которое у двух пациентов закончилось трансплантатэктомией. Еще у одного пациента через 6 месяцев биопсией подтвержден фокально-сегментарный гломерулосклероз, а еще у двух больных – хроническая трансплантационная нефропатия (ХТН) 3 стадии. В свою очередь ни у одного пациента основной группы не выявлено отторжения ПАТ.

Динамика изменения активности молекулы коактивации CD28 на наивных хелперных Т-лимфоцитах у здоровых людей показывает, что эта молекула представлена на поверхности практически всего пула наивных хелперных Т-лимфоцитов (96,6±3,23%). Однако плотность ее экспрессии подвержена значительной вариабельности, что отражается значением MFI (33,7±22,7). Это указывает на то, что в норме ре-

гуляция процессов активации зависит от степени выраженности CD28 на наивных лимфоцитах.

В результате воздействия иммуносупрессивной терапии на 4-е сутки после трансплантации количество клеток, экспрессирующих коактивационные молекулы CD28, было почти в 2 раза меньше, чем в норме у здоровых людей. При этом плотность коэкспрессии их на наивных лимфоцитах уменьшалась пропорционально количеству этих клеток ($r=0,58$; $p=0,01$). Полученные данные свидетельствуют о том, что общепринятая иммуносупрессивная терапия не обладает избирательным действием в отношении подавления активности 2-го коактивационного сигнального пути активации Т-клеточного рецептора.

Через 30 дней после трансплантации в контрольной группе не происходило значимого изменения как количества клеток, экспрессирующих молекулы коактивации (57,7±18,2% и 52,7±23,2% соответственно, $p>0,05$), так и плотности их коэкспрессии (22,7±6,0 ЕД и 19,6±7,0 ЕД соответственно, $p>0,05$). Значительная вариабельность этих показателей в течение первого месяца может свидетельствовать о разной степени чувствительности иммунных рецепторов к иммуносупрессивным препаратам у разных пациентов.

В то же время, в основной группе с применением ТКИ обнаружено выраженное и статистически достоверное уменьшение как количества клеток, экспрессирующих коактивационные рецепторы (с 57,7±18,2% до 34,5±11,4%, $p<0,05$), так и плотности этих рецепторов (с 22,7±6,0 ЕД до 16,8±5,1 ЕД, $p<0,05$). При этом вариабельность полученных результатов была значительно меньше, чем в группе контроля. Это может свидетельствовать об универсальности и большей чувствительности данного метода лечения в отношении ингибирования коактивационных молекул, которое в меньшей степени зависит от индивидуальных особенностей. На этом основании можно предположить, что данный метод

лечения направлен, в первую очередь, на подавление синтеза (трансляции) этого гликопротеина, возможно на транскрипционном уровне кодирующего гена.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют охарактеризовать ТКИ как возможный индуктор процессов анергии к антиге-

нам гистосовместимости донорского органа. Полученные иммунологические данные подтверждаются динамикой клинической картины, результатами инструментальных методов исследования и данными биопсии ПАТ.

Ключевые слова: трансплантация почки, трансляционная клеточная иммунотерапия, иммунология отторжения трансплантата

Литература:

Mohamed H., Sayegh. M.D., Laurence A., et al. The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection//Mechanisms of Disease. – 2010. – P. 118-121.

Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Кильдюшевский А.В., Федалкина В.А. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. -2014. – Том XVI. – №1. – С. 76-84.

Rummler S., Barz D. Extracorporeal photopheresis – a beneficial treatment for cardiac and lung transplant rejection//Transplant international. – 2011. – V.24. – P.5.

Jardine M.J., Bhandari S., Wyburn K.R. et al. Photopheresis Therapy for Problematic Renal Allograft Rejection//Journal of Clinical Apheresis. – 2009. – Vol.24. – P.161-169.

Solez K., Colvin R.B., Racusen L.S. et al. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions//Mechanism of disease. – 2008. – Vol.10. – P.1600-1643K.

Анализ гуморальных факторов иммунного и противовоспалительного ответа у реципиентов трансплантата почки с инфекцией мочевых путей

Олег Калачик (Республиканский Центр нефрологии и почечно-заместительной терапии на базе УЗ «9-я ГКБ» г.Минска, Беларусь), Алексей Нарбин (Республиканский Центр нефрологии и почечно-заместительной терапии на базе УЗ «9-я ГКБ», Беларусь), Марина Губерская (Республиканский Центр нефрологии и почечно-заместительной терапии на базе УЗ «9-я ГКБ», Беларусь)

Цель: Установить состояние гуморальных факторов иммунного и воспалительного ответа у реципиентов трансплантата почки с инфекцией мочевых путей на фоне базовой иммуносупрессивной терапии.

Материалы и методы: Проведен сравнительный анализ уровня цитокинов (интерлейкины 6, 8, 10, 2R, ФНО α) и противовоспалительных биомолекул (пресепсин) в сыворотке крови у 56 реципиентов трансплантата почки. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия инфекции мочевых путей.

Диагноз инфекция мочевых путей устанавливался на основании лейкоцитурии при микроскопии осадка мочи и положительных бактериологических исследований мочи у реципиентов почки.

В 1 группу (группа контроля) включены 28 реципиентов без признаков инфекции мочевых путей по данным клинических и лабораторных методов обследования. В исследуемую группу (2 группа) вошли 28 реципиентов трансплантата почки с признаками инфекции мочевых путей.

Результаты: В 1 группе концентрации изученных гуморальных факторов составили (Ме(UQ-LQ) пресепсин 189 пкг/мл (92,3-368), IL-6 3,36 пг/мл (1,95-5,49), IL-8 8,15 пг/мл (6,12-10,52), IL-10 7,4 пг/мл (4,1-17,5), ФНО α 15,2 пг/мл (12,3-19,1)

и IL-2R 778 пг/мл (504-1084,0). Во 2 группе (исследуемая группа) уровни исследованных факторов составили (Ме (UQ-LQ) пресепсин 207 пкг/мл (85,8-586,5), IL-6 3 пг/мл (1,47-6,69), IL-8 6,27 пг/мл (4,4-13,21), IL-10 4,7 пг/мл (3,5-11,78), ФНО α 14,3 пг/мл (9,1-17,41) и IL-2R 602 пг/мл (405-702).

Сравнительный анализ показал, что у реципиентов трансплантата почки во 2-й группе имелась тенденция к угнетению нескольких гуморальных факторов противовоспалительной защиты. В частности, было выявлено снижение уровня IL-6, IL-8, IL-10, ФНО α и IL-2R ($p>0,05$). Инфекция мочевых путей характеризовалась также более высокими показателями концентрации пресепсина в сыворотке крови.

Выводы и обсуждение: Цитокины являются антиген – неспецифическими факторами и их биологические эффекты имеют высокую степень идентичности, которая создаёт достаточно широкие возможности для компенсации недостаточности или дефицита одних медиаторов другими, а также то, что многие цитокины способны взаимодействовать со структурами одних и тех же рецепторных комплексов. Именно это обстоятельство объясняет отсутствие корреляции между содержанием тех или иных интерлейкинов и клиническими особенностями течения патологического процесса.

Базовые иммунодепрессивные лекарственные средства (циклоsporин и такролимус) блокируют транскрипцию генов IL-2, IL-4, IL-2R, интерферон-альфа, а кортикостероиды индуцируют лизис некоторых подтипов Т-лимфоцитов и блокируют транскрипцию генов IL-1, IL-6, ФНО α в макрофагах.

В результате проведенного исследования установлено, что базовая терапия, направленная на профилактику острого отторжения трансплантата почки, может вызывать гипериммуносупрессивные со-

стояния. Это состояние характеризуется снижением в сыворотке крови уровня интерлейкинов и ФНО α , в результате чего создаются условия для повышения вирулентности микроорганизмов в мочевых путях реципиентов почки.

Дальнейшее исследование позволит выявить гуморальные факторы риска, достоверно ассоциируемые с развитием инфекционных осложнений со стороны мочевых путей у реципиентов трансплантатов почки.

Ключевые слова: инфекция мочевых путей, трансплантация почки, цитокины, пресепсин

Литература:

- Mottram P, Han W; parcell L. et al. Increased expression of IL-4 and IL-10 and decreased expression of IL-2 and interferon- γ in long-survival mouse heart allografts after brief CD-4-monoclonal therapy // Transplantation. — 1995. — Vol.59. — P.559-565
- Мойсюк Я.Г., Столяревич Е.С., Томила Н.А. Болезни почечного трансплантата // Нефрология Национальное руководство. — Москва, 2009. — С. 629-682.
- Domanski L.; pawlik A., Safranow K et al. Purine and cytokine concentrations in the renal vein of the allograft during reperfusion // Transplant. Proc. 2007. Vol. 39 (5). P. 1319–1322.
- Patel N.S., Chatterjee P.K., Di Paola R. et al. Endogenous interleukin-6 enhances the renal injury, dysfunction, and inflammation caused by ischemia/reperfusion // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005. Vol. 312 (3). P. 1170–1178.
- Hosgood S.A., Hunter J.P., Nicholson M.L. Early urinary biomarkers of warm and cold ischemic injury in an experimental kidney model // J. Surg. Res. 2012. Vol. 174(2). P. 85–90.

Развитие посттрансплантационного сахарного диабета после трансплантации почки

Ксения Лазарева (ГБУЗ НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Россия), Наталья Загородникова (ГБУЗ НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Россия), Ольга Ржевская (ГБУЗ НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Россия), Роман Сторожев (ГБУЗ НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Россия)

Современные иммуносупрессивные препараты позволили расширить показания к трансплантации и критерии отбора реципиентов. Сегодня пересадка почки нередко проводится пациентам с высоким риском развития посттрансплантационных осложнений, в связи с чем закономерно возрастает значимость такой медицинской проблемы, как посттрансплантационный сахарный диабет (ПТСД). ПТСД является значимым и нежелательным осложнением, непосредственно ухудшающим показатели долгосрочной выживаемости почечного трансплантата и реципиента.

Цель исследования: Оценить частоту развития ПТСД у пациентов после трансплантации почки.

Материалы и методы: Оценивали изменения углеводного обмена после пересадки почки у 120 реципиентов, до операции находившихся в состоянии эугликемии. I исследуемую группу (до 40 лет) составили 55 пациентов, II (старше 40 лет) — 65 больных. В послеоперационном периоде все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию.

Результаты: Средний уровень гликемии натощак в I группе составил $5,9 \pm 0,83$ ммоль/л [$3,7 \pm 0,72$; $10,9 \pm 0,67$]. В группе II этот показатель составил $7,4 \pm 1,6$ ммоль/л [$4,6 \pm 0,63$; $18,8 \pm 1,9$]. У всех реципи-

ентов была выявлена умеренная статистически значимая прямая корреляционная зависимость уровня гликемии от количества глюкокортикоидов ($r=0,38$, $p<0.001$) и дозировки такролимуса ($r=0,36$, $p<0.05$). Показательно также, что в I группе частота развития ПТСД составила 16,4%, в то время как во второй группе наблюдался вдвое чаще — в 36,9% случаев. Нарушения углеводного обмена, требующие назначения инсулинотерапии, у пациентов до 40 лет наблюдались при использовании больших доз стероидов (пульс-терапия метипредом). После отмены стероидов или снижения доз иммуносупрессантов, углеводный обмен стабилизировался и инсулинотерапия была отменена. Реципиенты второй группы нуждались в сахароснижающей терапии и после уменьшения доз иммуносупрессивных препаратов, а так же и в отдаленном периоде. В этой группе нормализовать углеводный обмен только диетой удалось лишь у 41,5% больных; 24,6% требовали приема пероральных сахароснижающих препаратов, и у 33,8% реципиентов для коррекции нарушений было необходимо назначение инсулинотерапии в фоновом-болосном режиме.

Выводы: Задачей трансплантационных методов лечения сегодня является не только достижение

оптимальной функции пересаженного органа, но также и обеспечение долговременной выживаемости и трансплантата, и реципиента. Наши наблюдения показывают, что достаточно большое число реципиентов в раннем посттрансплантационном периоде имеют нарушения углеводного обмена, требующие коррекции. Причиной развития ПТСД является необходимый и неизбежный прием иммуносупрессивных препаратов, поэтому внимание

должно быть сосредоточено, в том числе, на профилактике и контроле развития осложнений, среди которых посттрансплантационный сахарный диабет является одним из наиболее часто встречающихся и потенциально опасных. Недостаток внимания к этой проблеме влечет за собой снижение качества жизни больных, а также рост морбидности и летальности среди реципиентов с функционирующим почечным трансплантатом.

Ключевые слова: трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия, посттрансплантационный сахарный диабет

Возможности и перспективы современной иммуносупрессии в трансплантации почки у реципиентов старшей возрастной группы

**Ольга Ржевская (ГБУЗ НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Россия),
Бедзина Хубутия (ГБУЗ НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы,
Россия), Вячеслав Могилевец (Кафедра трансплантологии и искусственных органов МГМСУ
им А.И. Евдокимова, Россия)**

Современные успехи трансплантологии связаны с рядом факторов, в т.ч. с внедрением в клиническую практику новых иммуносупрессивных препаратов, которые позволяют расширить показания к трансплантации и достигать среднегодовой выживаемости почечного трансплантата (ПТ) на уровне 90-95%. Более 1/3 в листе ожидания трансплантации почки составляют пациенты старше 55 лет.

Целью исследования: Сравнение эффективности разных схем иммуносупрессивной терапии (ИСТ) в отношении частоты утраты ПТ и смертности у реципиентов пожилого возраста после аллотрансплантации трушной почки (АТТП).

Материалы и методы исследования: В исследовании были включены 72 пациента, которым с 2008 по 2015 гг. была выполнена АТТП. Все реципиенты были разделены на 2 группы. I группу (n=42) составили больные от 59 до 65 лет, II группу (n=30) – пациенты в возрасте от 65 до 72 лет. Протоколы ИСТ были следующими: схема А: метипред (МП) в дозе 0.4-0.6 мг/кг/сут + циклоспорин (ЦсА) + микрофенолата мофетил (ММФ) в дозе 2.0 г/сут (n=29); схема Б: МП + такролимус (Т) + ММФ (n=43). Эффективность различных схем ИСТ оценивалась на протяжении 1 года, и спустя 5 лет после АТТП, на основании подсчета частоты развития ОКО в I и II группах, частоты утрат ПТ и летальности реципиентов.

Результаты исследования: Схему Б в обеих группах использовали лишь в случаях повторных АТТП: у 2-х пациентов I группы, и у 1 реципиента в группе II. ОКО при назначении этой схемы не отмечено ни в одном случае. При назначении остальным реципиентам схемы А, развитие ОКО в I группе

наблюдалось у 10% (n=4); во II группе – у 10,3% реципиентов (n=3). Выживаемость ПТ и реципиентов в течение первого года после АТТП составила, соответственно, 85,7% и 95,2% в I группе; 86,7% и 96,7% в группе II. Причинами смерти больных спустя 6-12 месяцев после АТТП были вирусно-бактериальная пневмония с развитием сепсиса – в 2 случаях, и остеомиелит с развитием сепсиса – в 1 случае. Спустя 1.5-2.5 года у 5 реципиентов I группы, и 4 реципиентов II группы были выявлены онкологические заболевания (опухоль предстательной железы – 3, молочной железы – 2, толстого кишечника – 4), в связи с чем проводилось хирургическое лечение, а также – конверсия ИСТ с ММФ на эверолимус (под контролем концентрации препарата в крови). Наблюдения в последующие 3.5 года выявили 5-летнюю выживаемость ПТ и реципиентов, соответственно, 71,4% и 88,1% в I группе; 76,7% и 80% в группе II.

Выводы: Пересадка почки у пожилых реципиентов требует осторожного обращения с препаратами иммуносупрессивного ряда, обязательного отслеживания отдаленных последствий их применения, рационального подхода к индивидуальному подбору режима ИСТ.

Сравнительная оценка эффективности различных схем ИСТ выявила, что использование схемы МП в дозах до 0.4-0.6 мг/кг/сут + Т + ММФ более чем в 2 раза снижают риск развития ОКО у реципиентов старшей возрастной группы при повторных пересадках.

Назначение эверолимуса в более ранние сроки после трансплантации у пожилых реципиентов позволяет повысить показатели выживаемости как ПТ, так и реципиентов.

Ключевые слова: трансплантация почки, иммуносупрессивная терапия, пожилые пациенты

Комплаентность пациентов и результаты трансплантации почки

Алексей Столяр (ГБУЗ СО, Россия)

Актуальность: Несмотря на то, что аллотрансплантация почки (АТП) является на сегодняшний день рутинным методом заместительной почечной терапии ее результаты далеки от идеальных. Необходимо всестороннее изучение всех факторов, имеющих влияние на исходы АТП, с целью повышения результативности операции.

Целью исследования стало изучение влияния роли комплаентности пациентов на результаты АТП – выживаемость пациентов и ренальных аллотрансплантатов.

Материалы и методы: Проведено одноцентровое ретроспективное исследование когорты пациентов из 350 человек после АТП. Срок наблюдения превысил 20 лет. Мужчин наблюдалось 229 человека (65,4%), женщин – 121 человек (34,6%). Возраст пациентов составлял в среднем $37,1 \pm 0,6$ года. Средняя продолжительность диализа до АТП составляла $26,6 \pm 1,3$ мес. Трансплантаций с использованием трупного донора было выполнено 342 (97,7%), от живых родственными донорами было выполнено 8 операций (2,29%). Под комплаентностью (приверженностью к лечению) пациентов понимали осознанное стремление к сотрудничеству с врачом, выполнение медицинских рекомендаций. Для определения комплаентности были выработаны простые критерии, позволяющие врачу быстро сориентироваться в данном вопросе, а именно: пациент не пропускает без уважительной причины очередные, плановые визиты к лечащему врачу-нефрологу; при

возникновении экстренной непредвиденной ситуации, связанной с его состоянием, пациент консультируется с лечащим врачом-нефрологом по телефону; пациент помнит наизусть названия препаратов, которые принимает (прежде всего, иммуносупрессанты), знает их назначение, режим приема и без ошибок ориентируется в их дозировках. Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ SPSS,16.

Результаты: Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – комплаентные и 2 группа – некомплаентные. Десятилетняя кумулятивная выживаемость комплаентных пациентов составила 86%, некомплаентных – 48%. Десятилетняя кумулятивная выживаемость трансплантатов комплаентных пациентов составила 76%, некомплаентных – 26%. Группа комплаентных пациентов имела статистически достоверно лучшие показатели выживаемости как пациентов, так и трансплантатов по сравнению с группой некомплаентных пациентов ($p < 0,001$ для пациентов и трансплантатов; Wilcoxon-Gehan statistic).

Данные корреляционного анализа выявили статистически достоверные взаимосвязи между комплаентностью пациентов и развитием хронической дисфункции трансплантата, кризами отторжения и их числом, фактом курения, фактом трудовой деятельности пациента после АТП ($p < 0,05$; Kendall).

Выводы: COMPLAENTность пациентов является значимым предиктором результатов АТП.

Ключевые слова: трансплантация почки, результаты, комплаентность, выживаемость

Подходы к лечению позднего острого и активного хронического отторжения почечного трансплантата: опыт одного центра

Людмила Артюхина (ГБУ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения Москвы, Россия), Екатерина Столяревич (ГБУ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения Москвы, Россия), Екатерина Иванова (ГБУ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения Москвы, Россия), Наталья Томилина (ФГБУ ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова Минздрава России, Россия)

Несмотря на успехи, достигнутые в трансплантологии почки (ТП) за последние годы, отторжение остается одной из ведущих причин поздней дисфункции почечного трансплантата в том числе в поздние сроки после операции (1). В развитии поздних эпизодов отторжения важную роль играет активация гуморального звена иммунитета, что во многом определяет его резистентность к терапии и плохой прогноз. В последние годы были предложены различные режимы лечения гуморального отторжения, предполагающие удаление антидонор-

ских антител и предупреждение их дальнейшего образования (2). Тем не менее, вопрос об эффективности такого лечения до настоящего времени остается предметом изучения (3,4).

Целью исследования было оценить эффективность использования комбинированной терапии плазмаферезом в сочетании с внутривенным введением иммуноглобулина (ВВИГ) и ритуксимаба для лечения позднего гуморального отторжения в зависимости от клинико-лабораторной картины и морфологической характеристики отторжения.

Материалы и методы: В исследование были включены 87 реципиентов с морфологически верифицированным гуморальным отторжением трансплантата. Срок после трансплантации почки составил в среднем $75,4 \pm 59$ мес с момента операции (от 1,5 мес до 24 лет). Показанием к биопсии во всех случаях было выявление дисфункции трансплантата с повышением креатинина плазмы (в среднем до 236 ± 134 мкмоль/л) и/или протеинурии ($1,83 \pm 1,81$ г/сут). У всех больных определялись анти-HLA-антитела методом ELISA. Морфологическое исследование включало светооптическую и иммунофлюоресцентную диагностику с обязательным определением свечения C4d фрагмента комплемента.

На основании данных пункционной биопсии и определения анти-HLA антител в 30 случаях было диагностировано острое, и в 57 – хроническое активное гуморальное отторжение трансплантата. У 29 реципиентов (у 12 с острым и у 17 с хроническим отторжением) проводилось лечение, включавшее сеансы плазмафереза (№4-6) в сочетании с низкими дозами ВВИГ ($0,5-1,0$ г/кг) с последующим однократным введением ритуксимаба – 375 мг/м². Контрольную группу составили 58 пациентов с гуморальным острым ($n=17$) или хроническим активным ($n=41$) отторжением, не получавших патогене-

тического лечения.

Исследуемая и контрольная группы не различались по возрасту, сроку после ТП, а также морфологическим характеристикам патологии трансплантата, уровню креатинина сыворотки крови и протеинурии. Распространенность гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза в группах была сопоставимой.

Результаты: В исследуемой группе в целом в сравнении с контрольной наблюдалась более медленное прогрессирование дисфункции трансплантата. Уровень креатинина у реципиентов этой группы возрастал в среднем на $0,9$ мкмоль/л/мес против $8,2$ мкмоль/л/мес в контрольной группе ($p=0,03$). Как следствие, 3-летняя выживаемость трансплантата составила 45% и 27% в исследуемой и контрольной группе соответственно ($p=0,01$). Эта же закономерность сохранялась и в подгруппах острого (90% vs 61% ; p -NS) и хронического (23% vs 0 ; $p=0,01$) отторжения.

Заключение: Комбинированная терапия плазмаферезом, ВВИГ и ритуксимабом способствует стабилизации функции трансплантированной почки и торможению прогрессирования ее дисфункции при позднем остром и активном хроническом гуморальном отторжении.

Ключевые слова: гуморальное отторжение, трансплантированная почка, ритуксимаб

Литература:

1. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, et al Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation*. 2010 Jul 15; 90(1):68-74.
2. Jordan SC, Vo AA, Tyan D, et al. Current approaches to treatment of antibody-mediated rejection. *Pediatr Transplant*. 2005 Jun; 9(3):408-15.
3. Billing H, Rieger S, Susal C et al. IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. *Transpl Int* 2012; 25: 1165.
4. Bachelet T, Nodimar C, Taupin JL Intravenous immunoglobulins and rituximab therapy for severe transplant glomerulopathy in chronic antibody-mediated rejection: a pilot study *Clinical Transplantation* Volume 29, Issue 5; pages 439–446, May 2015

Опыт применения ингибиторов пролиферативного сигнала после трансплантации почки: у de novo реципиентов и после ранней конверсии с микофенолатов

Ирина Ким (ФГБУ ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова Минздрава России, Россия), Наталья Томилина (ФГБУ ФНЦ Трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова Минздрава России, Россия), Екатерина Столяревич (Московский городской нефрологический центр ГБУ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения Москвы, Россия)

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности раннего применения эверолимуса в сочетании с минимизированной дозой ингибиторов кальцийневрина (ИКН).

Материал и методы исследования: В исследование включены 42 реципиента почечного трансплантата (ПТ) в возрасте $53,73 \pm 11,47$ (муж. 60%), получавшие в качестве поддерживаю-

щей терапии эверолимус в комбинации с преднизолоном и минимизированной дозой ИКН (такролимус – 19 чел., циклоспорин – 23 чел.). 26 пациентам эверолимус назначался в первые сутки после операции, у 16 реципиентов выполнялась конверсия с микофенолатов на эверолимус через $2,3 \pm 2,15$ мес. после операции. Длительность наблюдения составила $20,54 \pm 32,05$ мес. Эффек-

тивность терапии оценивали по выживаемости методики и кумулятивной выживаемости ПТ, частоте кризов отторжения, динамике функции ПТ и протеинурии. Под выживаемостью методики понимали бессобытийную выживаемость, конечной точкой которой были события, требовавшие отмены эверолимуса. При анализе кумулятивной выживаемости ПТ конечной точкой считали почечную смерть, отторжение, развитие/нарастание протеинурии либо дисфункции трансплантата. Выживаемость рассчитывали методом Kaplan-Meier. Адекватность иммуносупрессии оценивали по уровню эверолимуса и ИКН в крови в соответствии с рекомендуемыми для них терапевтическими диапазонами. Во всех случаях причину дисфункции ПТ верифицировали морфологически. При статистической обработке данных использовали пакет программ SPSS (версия 22).

Результаты: Выживаемость методики через 1 и 3 года после начала терапии составила 46% и 28% соответственно. Причинами отмены эверолимуса были отторжение (35,7%), острая дисфункция трансплантата, вызванная ОКН (21,4%), протеинурия (17,9%), планирование беременности и перевод с оригинального ИКН на генерический (14,3%), несостоятельность послеоперационного шва и трофические язвы на коже (7,1%), смерть больного (3,6%). 1- и 3-летняя кумулятивная выживаемость составила 55% и 31% соответственно. Таким образом, через 3 года почти у 70% больных эверолимус отменялся из-за патологии ПТ. В модели Кокса независимым предиктором неблагоприятного исхода оказалась только неадекватность иммуносупрессии ($p < 0,03$). В тех случаях, когда концентрации эверолимуса и ИКН в крови не поддерживались в пределах терапевтического диапазо-

на, 1-летняя и 3-летняя кумулятивная выживаемость ПТ составила лишь 44,1% и 15,1% соответственно. У реципиентов с адекватной терапией этот показатель повышался до 73,5% и 64% соответственно; $p < 0,033$. Отторжение в этой группе диагностировалось лишь в 5,88% (1 из 17) случаев против 40% (у 10 из 25) – у больных с недостаточной иммуносупрессией; $p < 0,014$. В целом отторжение было констатировано у 26,2% (у 11 из 42) реципиентов, причем в 81,8% случаев оно диагностировалось в течение первого года лечения. Другим неблагоприятным фактором оказалась дисфункция трансплантата к началу терапии: при исходном $\text{Pcr} > 0,13$ ммоль/л кумулятивная выживаемость ПТ через 1 и 3 года составила 47,4% и 17,8% соответственно, в то время как в группе реципиентов с удовлетворительной исходной функцией она достигала 69,8% и 59,8%, соответственно; $p < 0,04$. Функция ПТ в динамике ухудшилась: уровень Pcr к концу наблюдения был достоверно выше по сравнению с его исходными показателями и составил 0,15 (0,12; 0,19) и 0,136 (0,11; 0,168) ммоль/л соответственно; $p < 0,029$. Протеинурия выявлялась у 38% реципиентов: ее медиана за время наблюдения возросла с 0,15 (0,08; 0,31) г/сут до 0,31 (0,12; 0,98) г/сут; $p < 0,003$.

Заключение: Применение ингибиторов пролиферативного сигнала в ранние сроки после операции может быть сопряжено с риском отторжения, прогрессирования дисфункции трансплантата и/или протеинурии. Частота отторжения в условиях такой терапии обусловлена неадекватностью иммуносупрессии, которая, как и сниженная исходная функция трансплантата, является прогностически неблагоприятным фактором.

Ключевые слова: почечный трансплантат, иммуносупрессия, отторжение, эверолимус

Литература:

Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, Kramer S, Fischer W. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011; 377:837–47.

Vitko S, Margreiter R, Weimar W, et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2005; 5(10): 2521–2530.

Состояние минерально-костного метаболизма после трансплантации почки

Ольга Ветчинникова (Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Россия)

Минерально-костные нарушения у реципиентов почечного трансплантата изучены в меньшей степени, чем у больных с хронической болезнью почек (ХБП) на этапе диализной терапии, а накопленная информация порой весьма противоречива.

В настоящем исследовании выполнена оценка состояния кальций-фосфорного обмена и функции

околощитовидных желез у больных с ХБП, перенесших трансплантацию трупной почки.

Одномоментное поперечное исследование параметров минерально-костного обмена проведено у 57 реципиентов, перенесших трансплантацию трупной почки в последние пять лет: 28 мужчин, 29 женщин, средний возраст 45 ± 12 лет. Длитель-

ность посттрансплантационного периода составила 1-58 мес, медиана 20.

Паратиреоидный гормон (ПТГ) в плазме крови определяли иммуноферментным методом (референсные значения 35-73 пг/мл), сывороточные концентрации электролитов, активности общей щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина и параметров азотистого метаболизма по стандартным методикам. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Кокрофта-Голта, использованы усредненные значения показателя за последние 6 мес (или после стабилизации функции почки у недавно перенесших трансплантацию).

СКФ у реципиентов почечного трансплантата колебалась от 144 до 25 мл/мин; ХБП I-II ст. имели 29, ХБП III ст. – 26 и ХБП IV ст. – 2. Нарушение кальций-фосфорного обмена регистрировалось у 25 (44%) больных: гиперкальциемия – у 8, гипофосфатемия – у 16 и гиперфосфатемия – у 2, сочетанное нарушение (гиперкальциемия и гипофосфатемия) – у 3. Гиперкальциемия (медиана 2,6 ммоль/л) имела место у 6 больных в первый год

после трансплантации почки и у 2 – в отдаленные сроки, гипофосфатемия (медиана 0,72 ммоль/л) соответственно у 4 и у 12. Уровень ПТГ в плазме крови колебался в пределах 85-524 пг/мл, составив (медиана) у реципиентов с ХБП I-II ст. 117, с ХБП III ст. 177 и с ХБП IV ст. 360 пг/мл ($p=0,004$). Активность общей ЩФ (медиана 72 ЕД/л) у всех больных находилась в пределах референсных значений (26-115 ЕД/л). Установлена обратная корреляционная зависимость между уровнем ПТГ и СКФ ($r=-0,354$; $p=0,007$) и прямая – с сывороточной концентрацией креатинина ($r=0,480$; $p<0,001$). Другие ассоциации плазменного уровня ПТГ – с сывороточными концентрациями фосфора, кальция, магния, активностью ЩФ, а также возрастом и длительностью посттрансплантационного периода – отсутствовали.

Минерально-костные нарушения у реципиентов почечного трансплантата имеют сложное происхождение. Исследования в этом направлении позволяют установить их патогенетические механизмы и определить целевое значение ПТГ в крови.

Ключевые слова: трансплантация почки, кальций-фосфорный обмен, костный метаболизм, функция окологлобулиновых желез

К вопросу о причинах потерь почечных аллотрансплантатов в раннем послеоперационном периоде

Виктор Гранкин (МОНИКИ, Россия), Александр Синютин (МОНИКИ, Россия), Андрей Янковой (МОНИКИ, Россия), Вадим Степанов (МОНИКИ, Россия)

Идентификация причин удаления почечных трансплантатов позволяет выделить наиболее значимые. Среди последних в раннем послеоперационном периоде, по данным ряда авторов, чаще причиной трансплантатэктомии являлись – острый необратимый криз отторжения до 22%, острый тубулярный некроз – до 5-20%, продленный некроз дистального или проксимального отдела мочеточника трансплантата до 6-18%, несостоятельность мочеточниково-пузырного анастомоза и мочевого затек – до 6-18%, тромбоз сосудов трансплантата до 0,5-8% случаев.

Одной из особенностей и технической проблемой трансплантации донорской почки является наличие множественных сосудов трансплантата. Данное исследование имело целью определить степень влияния наличия множественных сосудов аллогенного трансплантата на результаты трансплантации почки и частоту трансплантатэктомии. Были изучены результаты трансплантации донорской почки в одном центре за 2013-2014 годы. В указанный период выполнено 107 аллотрансплантаций почки, 105 больным: мужчины – 66 (62,8%), женщины – 39 (37,1%), средний возраст: мужчины – 41,9 лет, женщины – 43,8 лет. Трансплантатов с одной артерией и одной веной было 75 (70,1%). Трансплантатов с несколькими артериями было 22 (20%). С несколь-

кими венами было 10 (9,3%). Из общего количества трансплантатов с двумя артериями было 16 (14,9%), с тремя артериями – 4 (3,7%), с четырьмя – 2 (1,8%), с двумя венами – 7 (6,5%), с тремя венами – 3 (2,8%). Из общего числа трансплантатов с двумя артериями и двумя венами было 4 (3,7%), с двумя артериями и тремя венами – 1 (0,9%).

Указанная анатомическая особенность влияла на технику и нестандартное выполнение артериальных и венозных анастомозов.

При наличии двух или трех дополнительных сосудов формировались межсосудистые анастомозы трансплантата и анастомозы с сосудами реципиента. В ряде случаев дополнительные артериальные и венозные сосуды малого калибра от 1,5 до 2,5 мм перевязывались.

В группе пациентов с двумя артериями развились осложнения, послужившие причиной трансплантатэктомии (2,8%) – у 2 больных ТМА (тромботическая микроангиопатия), в 1 случае кровотечение из расслоившейся стенки вены трансплантата.

В обоих случаях с ТМА предпринятая трансплантатэктомия позволила устранить развившееся осложнение, а в случае с кровотечением – экстренная трансплантатэктомия – устранить угрожающее осложнение и сохранить жизнь пациента.

Проведенное исследование позволяет сделать вывод о том, что наличие множественных сосудов трансплантата не является редким событием и не препятствует выполнению трансплантации донорской

почки. Развитие осложнений в раннем послеоперационном периоде и принципы их устранения при наличии дополнительных сосудов трансплантата не отличаются от стандартной анатомической ситуации.

Ключевые слова: трансплантация почки, множественные артерии трансплантата

Программный гемодиализ

Влияние нарушений фосфорно-кальциевого обмена (ФКО) у пациентов на программном гемодиализе (ГД) на изменения минеральной плотности костной ткани (МПК)

Анна Пушкина (ООО «Фесфарм», Россия), Иван Пушкин (ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Россия), Сергей Терновой (ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Россия)

Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется не только широким спектром нарушений ФКО: гипокальциемией, гиперфосфатемией, вторичным гиперпаратиреозом, но и изменением МПК. В общей популяции снижение МПК является предиктором переломов. В современной литературе обсуждается вопрос распространяется ли это правило на пациентов с ХБП, находящихся на ГД. Коррекция нарушений ФКО представляет собой сложную задачу, однако, имеющиеся в арсенале врача фармакологические препараты и методики проведения диализа, позволяют корректировать развивающиеся осложнения и таким образом влиять на качество кости.

Цель: Выявить взаимосвязь между биохимическими маркерами нарушений ФКО с изменением МПК у пациентов, получающих ГД.

Материалы и методы: У 67 пациентов (женщины – 51, мужчины – 26) в возрасте 51 ± 14 лет, получающих амбулаторный ГД, была выполнено определение МПК с использованием остеоденситометра «LUNAR». Оценка МПК проводилась по Т-критерию поясничных позвонков (L1-L4), шейки левого бедра (ШБ) и дистального отдела лучевой кости (ЛК). Оценивалось содержание в плазме крови кальция, фосфора, интактного паратгормона (ПТГ) и активности щелочной фосфатазы.

В структуре причин ХБП, потребовавшей ГД, удельный вес хронического гломерулонефрита составил 35%, поликистоза – 20%, диабетической нефропатии – 13%, хронического пиелонефрита и гипертонического нефроангиосклероза – по 10%, других заболеваний – 12%.

Результаты: Снижение МПК в L1-L4 до уровня остеопении (ОН) отмечалось у 45% пациентов, до уровня остеопороза (ОП) – у 16% и нормальная МПК отмечалась у 39% пациентов. Снижение МПК в ШБ до уровня ОН отмечалось у 37% пациентов, до уровня ОП – у 30%, нормальная МПК в шейке бедра выявлена у 33% исследованных. Снижение

МПК в дистальном отделе ЛК до уровня ОН отмечалось у 27% пациентов, до уровня ОП – у 29% и нормальная МПК отмечалась у 43% исследуемых. Следует отметить, что наиболее выраженное снижение МПК отмечалось у лиц с ОП в лучевой кости: Т-критерий колебался от -2,5 до -4,9.

Целевые значения кальция $2,1-2,37$ ммоль/л выявлены у 60% пациентов, гиперфосфатемия (Р выше 1,68 ммоль/л) – у 52% пациентов, повышенная активность ЩФ – у 8% пациентов, ПТГ в целевых значениях для пациентов на ГД (150-300 пг/мл) был выявлен у 35% пациентов, у 50% пациентов имелся ВГПТ.

Корреляционный анализ продемонстрировал, что имеется обратная линейная связь между уровнем ПТГ и степенью снижения МПК в районе ШБ (r Spearman=-0,73; $p=0,009$) и ЛК (r Spearman=-0,33; $p=0,03$). Напротив, в поясничном отделе позвоночника выявлена прямая корреляция между уровнем ПТГ и степенью снижения МПК (r Spearman=0,3; $p=0,02$). Также обнаружена сильная прямая взаимосвязь между содержанием Са в плазме крови и МПК в поясничном отделе позвоночника (r Spearman=0,9; $p=0,001$).

Заключение: Представляется вероятным, что у ряда пациентов, особенно имеющих длительный диализный стаж, изменения МПК в L1-L4 оценены некорректно. На самом деле картина высокой минеральной плотности формируется за счет остеосклероза. Таким пациентам необходимо прицельное исследование позвоночного столба и исключение, в частности, компрессионных переломов.

Высокий уровень ПТГ явился, согласно нашим данным, маркером снижения МПК. Другие суррогатные маркеры ФКО не продемонстрировали статистической связи с изменениями МПК.

Для получения полной ясности в изучаемом вопросе необходимы дальнейшие исследования, позволяющие оценить изменения изучаемых параметров во времени и с учетом тактики лечения нарушений ФКО.

Ключевые слова: минеральная плотность кости, гемодиализ