

# Аллотрансплантация почки

## Kidney transplantation

DOI: 10.28996/2618-9801-2020-4-599-609

### Анализ экспрессии генов иммунной системы, ответственных за активацию и ингибирование Т-клеточного иммунного ответа, у реципиентов почечного трансплантата после ЭКФ

А.В. Ватазин<sup>2</sup> (vatazin@yandex.ru), И.Б. Козлов<sup>1</sup>, А.В. Кильдюшевский<sup>2</sup>, А.Б. Зулькарнаев<sup>2</sup>, В.А. Федулкина<sup>2</sup>, А.П. Фаенко<sup>2</sup>, В.В. Яздовский<sup>1</sup>, Г.О. Гудима<sup>1</sup>, И.А. Кофиади<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение "Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского", Москва, Россия

Работа выполнена с использованием средств гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых №МК-63.2020.7.

### Analysis of expression of immune system genes that are responsible for activation and inhibition of T-cell immune response in renal transplant recipients after extracorporeal photochemotherapy

A.V. Vatazin<sup>2</sup> (vatazin@yandex.ru), I.B. Kozlov<sup>1</sup>, A.V. Kildushevsky<sup>2</sup>, A.B. Zulkarnaev<sup>2</sup>, V.A. Fedulkina<sup>2</sup>, A.P. Faenko<sup>2</sup>, V.V. Yazdovsky<sup>1</sup>, G.O. Gudima<sup>1</sup>, I.A. Kofiadi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Research Center Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia

The work was performed the funds of the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists №МК-63.2020.7.

**Актуальность проблемы.** В связи с растущей потребностью в трансплантации почки востребовано применение новых методов профилактики отторжения трансплантата, базирующихся на механизмах естественной регуляции иммунного ответа. Одной из перспективных технологий в этой области является экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ), основанный на электромагнитном воздействии на клетки реципиента. Клиническая эффективность ЭКФ подтверждена многими исследованиями, однако механизм терапевтического эффекта изучен недостаточно. Характеристика иммунного ответа при проведении ЭКФ является важным этапом на пути к формированию практических рекомендаций по клиническому применению ЭКФ и модификации иммуносупрессивной терапии.

**Цель работы.** Целью настоящего исследования стал анализ изменения уровня экспрессии генов, ответственных за активацию и ингибирование Т-клеточного ответа у реципиентов почечного трансплантата после ЭКФ.

**Материалы и методы.** Было проведено открытое когортное рандомизированное исследование с участием 20 пациентов, которым была выполнена одногруппная трансплантация трупной почки от не-

родственного донора. Реципиенты групп сравнения получали стандартную иммуносупрессивную терапию и аналогичную терапию в комплексе с процедурами ЭКФ, в соответствии с протоколом исследования. Анализ уровня экспрессии генов проводили методом ОТ-ПЦР в реальном времени. Сравнение обследованных групп проводили в точке 1 (день 1-4) и в точке 2 (день 30).

**Результаты.** Проведено исследование функции органа у реципиентов парного аллотрансплантата почки, получавших стандартную иммуносупрессивную терапию и терапию в комбинации с ЭКФ. Анализ клинических данных в раннем посттрансплантационном периоде не показал статистически значимых клинических отличий, однако при конкретном рассмотрении каждого парного случая выявлена тенденция к некоторому улучшению скорости приживления пересаженного органа в ранние сроки после трансплантации, лучшей выживаемости трансплантата и реципиента. Определен уровень экспрессии генов регуляторов иммунного ответа (CD28, CTLA4, PDL1, FOXP3) и генов цитокинов (TNFA, IL1, IL2, IL10, IFNG) в обследованных группах.

**Заключение.** По результатам сравнительного анализа можно говорить о повышении уровня экс-

прессии генов всех ключевых цитокинов в первые сутки после трансплантации. Сравнение между группами на 30 день обнаруживает значительное повышение уровня экспрессии генов PDL1 и FOXP3 ( $p=0,0009$  и  $0,0013$ , соответственно).

Повышенная экспрессия этих генов может быть связана с активацией регуляторных Т-клеток и развитием периферической иммунной толерантности у пациентов, прошедших процедуру ЭКФ.

## Новые технологии в трансплантации почки у детей младшего возраста

*Ю.Н. Вьюнкова, Н.Н. Раппопорт, М.М. Каабак, А.С. Рыбалко, А.С. Чернявская*  
ФГАУ НИИЦ здоровья детей Минздрава России, Москва, Россия

## New technology in children kidney transplantation

*U.N. Viynkova, N.N. Rappoport, M.M. Kaabak, A.S. Rybalko, A.S. Chernyavskaya*  
Healthcare Ministry Scientific Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

**Актуальность.** Прогресс в трансплантологии не оказал существенного влияния на отдаленные результаты трансплантации почки у детей. Пятилетнее выживание трансплантатов полученных от родственников составляет 74% (1), от трупов – 59% (2).

**Цель исследования.** Изучение возможности улучшить отдаленные результаты трансплантации почки у детей младшего возраста посредством применения различных схем индукции иммуносупрессии (ИС).

**Материалы и методы.** Изучены результаты первых последовательно выполненных трансплантаций почки у 129 детей в возрасте  $\leq 5$  лет (средний возраст  $2,8 \pm 1,5$  года) в период с ноября 2003 года по январь 2020 года. В зависимости от индукции ИС и вакцинального статуса на момент трансплантации дети были разделены на 4 группы. Различий по параметрам, оказывающим влияние на результаты трансплантаций, выявлено не было.

**Результаты.** Пятилетняя выживаемость трансплантатов в группе на стандартной ИС составила  $74 \pm 7\%$  и оказалась идентична цифрам, полученным в других исследованиях российских авторов (1, 2). Внедрение алемтузумаба повысило пятилетнюю выживаемость трансплантатов до  $79 \pm 5\%$  в основном за счет снижения летальности вследствие снижения уровня поддерживающей иммуносупрессии (двукратное снижение СNI + отсутствие стероидов), что привело к снижению инфекционных рисков. Введение в практику экулизумаба для профилактики

реперфузионного повреждения трансплантата позволило получать стабильную первичную функцию трансплантатов, пятилетнее выживание трансплантатов практически не изменилось –  $80 \pm 13\%$ . Сочетание индукции ИС алемтузумабом и экулизумабом применяется с 2012 года, средняя продолжительность наблюдения за пациентами составляет четыре года. Полученная в настоящее время четырехлетняя выживаемость трансплантатов в  $96 \pm 7\%$  демонстрирует преимущества данной группы и подчеркивает важность соблюдения всей совокупности трансплантационных технологий.

**Выводы.** Введение в схему индукции ИС алемтузумаба помогает минимизировать поддерживающую терапию за счет отмены стероидов и уменьшения экспозиции СNI. Применение экулизумаба позволяет обеспечить первичную функцию трансплантата и улучшить отдаленные результаты. Полноценная вакцинация, особенно у маленьких детей, является необходимым условием успешной трансплантации.

### Литература

1. Мойсюк Я.Г., Сушков А.И., Шаршаткин А.В., и соавторы. Современные технологии и клинические исследования в трансплантации почки. Вестник трансплантологии и искусственных органов. ТХVI, №3. 2014, 63-75
2. Ваганов Н.Н., Валов А.А. Опыт и проблемы трансплантации почки детям в Российской детской клинической больнице. Детская больница. №1. 2013, 22-27

## Особенности лечения реципиента трансплантата почки в раннем послеоперационном периоде на фоне инфицирования SARS-CoV-2 (COVID-19)

Д.В. Гоголев<sup>1</sup> (*simplex574@gmail.com*), Н.А. Чичагова<sup>1</sup>, А.Н. Ананьев<sup>1,2</sup>, И.В. Ульянкина<sup>1,2</sup>, О.Н. Резник<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО "Первый СПбГМУ им И.П. Павлова", Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ГБУ "СПБ НИИ скорой помощи им И.И. Джanelидзе", Санкт-Петербург, Россия

## Features of treatment of a kidney transplant recipient in the early postoperative period against the background of infection with SARS-CoV-2 (COVID-19)

D.V. Gogolev<sup>1</sup> (*simplex574@gmail.com*), N.A. Chichagova<sup>1</sup>, A.N. Ananiev<sup>1,2</sup>, I.V. Ulyankina<sup>1,2</sup>, O.N. Reznik<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Organ Transplant Department, First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Organ Transplant Center, St. Petersburg I.I. Djanelidze State Research Institute for Emergency, Saint Petersburg, Russia

**Введение.** С марта 2020 года развитие пандемии короновиральной инфекции затронуло все группы населения. Социальная значимость патологии и скорость распространения инфекционного агента сместили вектор внимания специалистов в сторону пациентов с наиболее тяжелым преморбидным фоном, к значимым факторам которого относится хроническая болезнь почек в терминальной стадии. Однако, данных о влиянии COVID-19 на разрешение функции трансплантата и тяжести течения инфекционного процесса на фоне иммуносупрессивной терапии на сегодняшний день недостаточно. Мы рассмотрели исходы заболевания у 9 пациентов в раннем послеоперационном периоде и представляем свой клинический опыт.

**Материалы и методы.** В указанный период (с начала марта 2020 г. по апрель 2020 г.) выполнено девять вмешательств по пересадке почечного трансплантата. Характеристики группы: мужчины составили 77,8% (7); женщины – 22,2% (2). Средний возраст – 41,9 лет (от 29 до 66). Сахарный диабет 2 типа диагностирован у 33,3% (3), избыточная масса тела у 44,4% (5), патология коронарных сосудов в анамнезе – 22,2% (2). Инфицирование COVID-19 установлено на госпитальном этапе у 55,6% пациентов (5).

**Результаты.** Из девяти пациентов после трансплантации в раннем послеоперационном периоде COVID-19 диагностирован у 55,6% (5). Показатели креатинина и СКФ соответствовали ожидаемым на ранних сроках после трансплантации с тенденцией к стабилизации. Наиболее тяжелое развитие заболевания отмечалось у пациентов с избыточной массой тела, поражением коронарного русла в анамнезе, сахарным диабетом 2 типа. В указанных случаях не отмечалось отчетливой корреляции с возрастной группой, гендерной принадлежностью, исходной патологией почек. Нахождение в условиях отделения

интенсивной терапии потребовалось 2 пациентам, тяжесть состояния определялась степенью поражения легочной ткани. В указанных случаях проводилась максимальная редукция иммуносупрессии. Несмотря на указанное, заместительная почечная терапия была востребована на относительно поздних сроках заболевания и ассоциировалась с нарастающей дыхательной недостаточностью и высокой степенью интоксикации. Лечение пациентов со среднетяжелой формой заболевания проводилось согласно установленным рекомендациям, на фоне редукции ММФ. Функция почечных трансплантатов оставалась стабильно удовлетворительной с положительной динамикой, что находило отражение в показателях скорости клубочковой фильтрации и азотемии.

### Выводы

1. Несмотря на небольшую выборку, количество пациентов инфицированных SARS-CoV-2 (COVID-19) составило 44,4% (4 пациента), что соответствует процентному соотношению заболевших в общей популяции.
2. Летальность составила 22,2% (2 пациента), что существенно выше показателей среди других групп населения, но коррелирует с показателями смертельных исходов среди пациентов тяжелого преморбидного фона.
3. Среднетяжелое течение заболевания отмечалось у 33,3% (3) пациентов, что так же близко к среднепопуляционным показателям.
4. Учитывая полученные данные, сопоставимые в процентном соотношении со статистикой в прочих группах населения, можно выдвинуть предположение, что тяжесть состояния инфицированных пациентов, на ранних сроках после трансплантации в большей степени определялась сопутствующими патологиями, а не характером проводимой иммуносупрессивной терапии.

## Уретерovesикостомия нативного мочеточника как метод контролируемой деривации мочи у детей с патологией мочевого пузыря при трансплантации почки

Э.К. Жаманчиев, С.Н. Зоркин, М.М. Каабак ([kaabak@pochka.org](mailto:kaabak@pochka.org)), Н.Н. Раппопорт, А.С. Рыбалко, А.П. Фисенко, Е.Ю. Дьяконова

ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России, Москва, Россия

## Ureterovesicostomy of the native ureter as a method of controlled derivation of urine in children with bladder disease during kidney transplantation

E.K. Zamanchiev, S.N. Zorkin, M.M. Kaabak ([kaabak@pochka.org](mailto:kaabak@pochka.org)), N.N. Rappoport, A.S. Rybalko, A.P. Fisenko, E.U. Diyakonova

Healthcare Ministry Scientific Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

**Введение.** Число детей с терминальной почечной недостаточностью растет с каждым годом. В России потребность в детской трансплантации почки составляет около 300 операций ежегодно, выполняется около 100 операций. Установлено, что наиболее частой причиной развития терминальной почечной недостаточности у детей, являются врожденные аномалии развития, среди которых значительную часть составляют обструктивные уропатии, в том числе такие формы, которые приводят к "сморщиванию" мочевого пузыря и развитию микроцистиса. Отсутствие достаточного физиологического резервуара для мочи, нарушения своевременного опорожнения мочевого пузыря в свою очередь приводят к осложнениям в виде пузырно-мочеточникового рефлюкса, инфекциям мочевыводящих путей, острых пиелонефритов в посттрансплантационном периоде. В мировой практике описаны и предложены разные варианты решения вышеуказанных проблем, такие как, уретерокутанеостомия донорского мочеточника в различных вариациях, одномоментное формирование кондуита вместе с трансплантацией почки, увеличивающая цистопластика. Однако вышеперечисленные методики имеют свои отрицательные стороны, побудившие нас искать альтернативу.

**Материалы и методы.** ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России располагает опытом

6 трансплантаций почки с формированием уретерovesикокутанеостомии нативного мочеточника, детям с нарушенными резервуарными и эвакуаторными функциями мочевого пузыря. Донорский мочеточник соединялся с мочевым пузырем реципиента. Антирефлюксные методики применялись в зависимости от размеров и структуры стенки мочевого пузыря. Дистальная культя одного из нативных мочеточников выводилась на кожу в виде губовидного свища.

**Результат.** При использовании данной методики решается вопрос контролируемой деривации мочи, улучшается качество жизни пациента, снижаются послеоперационные осложнения, что в конечном итоге напрямую влияют на продолжительность функционирования трансплантата.

**Вывод.** Предложенная методика деривации мочи у пациентов с нарушениями функций мочевого пузыря должна быть арсенале специалистов занимающихся трансплантацией почек. Данная методика позволяет обезопасить врача и пациента от нежелательных осложнений в виде острых задержек мочеиспускания, застоя мочи, высокого давления в мочевом пузыре, патологического заброса мочи в лоханку, а следовательно, является профилактической мерой совокупных факторов повреждения трансплантата

## SARS-CoV-2 инфекция у реципиентов почечного трансплантата

И.Г. Ким<sup>1,2</sup> ([kig21@rambler.ru](mailto:kig21@rambler.ru)), Л.Ю. Артюхина<sup>2</sup>, Е.С. Иванова<sup>2</sup>, И.В. Островская<sup>2</sup>, В.А. Бердинский<sup>2</sup>, В.Е. Виноградов<sup>2</sup>, Е.В. Володина<sup>1</sup>, М.Е. Мальцева<sup>2</sup>, А.А. Столбова<sup>2</sup>, Т.А. Бурулева<sup>2</sup>, А.В. Фролов<sup>2</sup>, Е.А. Калугин<sup>2</sup>, И.А. Скрыбина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФБУН Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ "ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы", Москва, Россия

## SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients

I.G. Kim<sup>1,2</sup> (kig21@rambler.ru), L.Yu. Artyukhina<sup>2</sup>, E.S. Ivanova<sup>2</sup>, I.V. Ostrovskaya<sup>2</sup>, V.A. Berdinsky<sup>2</sup>, V.E. Vinogradov<sup>2</sup>, E.V. Volodina<sup>1</sup>, M.E. Maltseva<sup>2</sup>, A.A. Stolbova<sup>2</sup>, T.A. Buruleva<sup>2</sup>, A.V. Frolov<sup>2</sup>, E.A. Kalugin<sup>2</sup>, I.A. Skryabina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow City Hospital No. 52, Moscow, Russia

В период пандемии 2020, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, одними из наиболее уязвимых оказались пациенты, получающие заместительную почечную терапию, в частности, реципиенты почечного трансплантата (РПТ).

**Цель исследования.** Оценить частоту инфицирования, особенности клинического течения, а также факторы риска неблагоприятного исхода COVID-19 у РПТ, наблюдающихся в консультативно-диагностическом нефрологическом отделении ГКБ № 52 г. Москвы.

**Материалы и методы.** В исследование включено 152 РПТ (м 89/ж 64), перенесших COVID-19 в период с 9.04.20 по 9.09.20 (под наблюдением к этому сроку было 3223 РПТ). Возраст больных был 49,5±10,5 лет. Сроки выявления заболевания после трансплантации почки составили 46,8 (5,5; 108,0) мес. При легких проявлениях COVID-19 (28 чел) лечение проводили на дому, при более тяжелом течении (124 чел) – в условиях перепрофилированных под инфекцию стационаров г. Москвы.

Базовую иммуносупрессию с момента диагностики болезни модифицировали: отменяли ММФ/Аза, дозу преднизолона повышали до 10-15 мг/сут, одновременно снижая дозу ингибиторов кальциневрина (ИКН). Их целевыми концентрациями в острый период инфекции для стационарных РПТ считали: для Тас – 1,5-3 нг/мл, для СуА – 30-50 мг/сут. При легком течении COVID-19 доза ИКН уменьшалась незначительно. В схему лечения инфекции включали гидроксихлорохин, "защищенные" пенициллины в комбинации с азитромицином/левофлоксацином и антикоагулянты. В более тяжелых случаях применяли антитела к рецепторам ИЛ6, ИЛ1β, ИЛ17 и/или ингибиторы янус-киназы. В/в иммуноглобулин вводили почти 30% РПТ. 6 пациентам была перелита патоген-редуцированная плазма.

**Результаты.** Частота COVID-19 у РПТ составила 4,7%. У 92,8% больных был идентифицирован вирус, в 3,3% случаев диагноз подтвержден результатами исследования на антитела к SARS-CoV-2 и у 94,6% РПТ – данными КТ легких, у 44,3% из них определялась тяжелая степень поражения (КТ3 и КТ4).

Основными клиническими проявлениями COVID-19 были: лихорадка (100%), кашель (67,8%), одышка (59,9%), диарея (20,4%), аносмия (17,8%),

боль в груди (14,6%). Сатурация кислорода снижалась у 52% РПТ. 29,6% пациентам потребовалась кислородотерапия, в 3,3% случаях – НИВЛ и 9,9% РПТ – ИВЛ.

Рсг на фоне COVID-19 повышался с 163,1±73,6 мкмоль/л до 213,5±116,7 мкмоль/л (p<0,0001) при отсутствии эпизодов острого отторжения, однако уже через 1 мес. после выздоровления он был ниже первоначальных значений (152,3±70,5 мкмоль/л, p<0,015).

2 больным с исходной преддиализной ХПН во время болезни был начат ПГД.

Концентрации СуА в крови до COVID-19, на ее фоне и через 1 мес. после выздоровления составили 128,1±32,4, 67,6±39,1 и 112,9±16,3 нг/мл, а Тас – 7,6±2,1, 4,2±3,7 и 5,8±1,4 нг/мл, соответственно.

Осложнениями COVID-19 были тромбозы различной локализации (2,6%) и поражения миокарда (2,0%), а осложнениями терапии – антибиотик-ассоциированные колиты (15,1%), инвазивные микозы (2,6%) и кровотечения (2,0%).

Летальность у РПТ составила 13,8% (21 из 152). Основной причиной смерти был ОРДС (76,2%/16), отягощенный сепсисом и/или СПОН у 5 пациентов, ТЭЛА – у 1 больного и ОСН – у 1 РПТ. Причиной других фатальных случаев были ОНМК (2), прогрессирующая ХСН (2) и уросепсис (1). Факторами риска неблагоприятного исхода COVID-19 оказались: индекс коморбидности, тяжесть поражения легких по КТ, гипоальбуминемия, повышенные показатели СРБ, прокальцитонина и Д-димера.

Статистическую достоверность эффективности антиковидной плазмы выявить не удалось из-за малого числа наблюдений.

**Выводы.** Высокая заболеваемость и летальность от инфекции, вызванной SARS-CoV-2, позволяют выделить РПТ в группу особо повышенного риска. COVID-19 может быть причиной острой дисфункции почечного трансплантата, обратимой у большинства больных. Вынужденное ослабление иммуносупрессии в разгар заболевания, в том числе и у пациентов в раннем посттрансплантационном периоде, с высокой вероятностью, потребует в дальнейшем, не только пристального клинико-лабораторного мониторинга, но и выполнения протокольных биопсий почечного трансплантата с целью ранней диагностики реакции отторжения.

## Концепция "метаболической памяти" – потенциальное влияние на состояние почечного трансплантата у пациентов с сахарным диабетом 1 типа после успешно проведенной сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы

*И.И. Ларина<sup>1</sup> (irina.larina1993@mail.ru), А.С. Северина<sup>1</sup>, М.Ш. Шамхалова<sup>1</sup>, Л.В. Никанкина<sup>1</sup>, И.В. Дмитриев<sup>2</sup>,  
А.В. Пинчук<sup>2,3</sup>, М.В. Шестакова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия*

<sup>2</sup> *Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия*

<sup>3</sup> *Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента,  
Москва, Россия*

## "Metabolic memory" – potential impact on kidney graft status in patients with type 1 diabetes mellitus after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation

*I.I. Larina<sup>1</sup> (irina.larina1993@mail.ru), A.S. Severina<sup>1</sup>, M.Sh. Shamkhalova<sup>1</sup>, L.V. Nikankina<sup>1</sup>, I.V. Dmitriev<sup>2</sup>,  
A.V. Pinchuk<sup>2,3</sup>, M.V. Shestakova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia*

<sup>2</sup> *Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia*

<sup>3</sup> *Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia*

**Актуальность.** Сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (СТПиПЖ) является методом выбора в лечении пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) с терминальной стадией диабетической нефропатии (ДН). Показано, что достижение стойкой эугликемии в результате СТПиПЖ является прогностически благоприятным в отношении поддержания стабильной функции почечного трансплантата. Однако влияние негативных процессов "метаболической памяти", обусловленных активацией окислительного стресса (ОС) и системы конечных продуктов гликирования (КПГ), может преобладать над позитивными эффектами СТПиПЖ.

**Цель.** Оценить взаимосвязь маркеров ОС и КПГ с состоянием почечного трансплантата у пациентов с СД1, достигшими стойкой нормогликемии после СТПиПЖ.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 27 пациентов с длительным анамнезом СД1 в течение 21 [19; 28] лет, ДН 7,0 [5,5; 13,5] лет и продолжительности заместительной почечной терапии (ЗПТ) диализом 2 [1; 4] года после успешно проведенной СТПиПЖ. Посттрансплантационный период на момент включения составил 61 [20; 90] месяц. Клинико-лабораторное обследование включало оценку показателей ОС (3-нитротирозин (3-НТ), супероксиддисмутаза (СОД)) и рецептора КПГ (RAGE), определение уровня основных биомаркеров дисфункции почечного трансплантата (КИМ-1,

NGAL, подоцин, ИЛ-18), а также состояния углеводного обмена с динамическим наблюдением в течение 1 года. Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию

**Полученные результаты.** Оперативное лечение позволило достичь стойкой эугликемии у всех пациентов (5,5 [5,1; 5,9] %, в динамике через 1 год наблюдения 5,5 [5,3; 5,7] %), а также восстановления почечной функции до расчетной скорости клубочковой фильтрации по EPI (pСКФ) стадии С2, альбуминурии категории А1 ХБП. Тем не менее, у 22% пациентов наблюдалось повышение соотношения альбумин/креатинин до уровня А2 на разном сроке после операции. Выявлено статистически значимое повышение уровня СОД ( $p=0,0005$ ), а также рецептора КПГ (RAGE) ( $p=0,011$ ) через 12 мес. наблюдения. Обнаружены также значимые корреляции показателей функции трансплантата почки с параметрами "метаболической памяти" (ОС и RAGE): RAGE & креатинин ( $R=0,50$ ,  $p=0,02$ ), RAGE & КИМ-1 ( $R=0,43$ ,  $p=0,047$ ), 3-НТ & СКФ ( $R=-0,40$ ,  $p=0,46$ ), ИЛ-18 & СОД 0 мес. ( $R=0,43$ ,  $p=0,047$ ). Обращают на себя внимание корреляции RAGE & HbA1c+12 мес. ( $R=0,47$ ,  $p=0,01$ ), подоцина с уровнем HbA1c ( $R=-0,46$ ,  $p=0,03$ ), вероятно отражающие непосредственный вклад компенсации углеводного обмена в состояние почечного графта, а также корреляция СОД 0 мес. & RAGE+12 мес. ( $R=-0,70$ ,  $p=0,0008$ ), возможно, демонстрирующая взаимное влияние компонентов "метаболической памяти".

**Заключение.** Достижение компенсации углеводного обмена посредством СТПиПЖ остается лишь одним фактором стабильности нефротрансплантата. Результаты анализа маркеров "метаболической

памяти" могут указывать не только на их непосредственный вклад в персистенцию метаболических последствий СД и ДН, но и возможное участие в развитии возвратной нефропатии.

## Мембранопролиферативный паттерн в почечном трансплантате: распространенность, возможные причины, клиническое течение

*Н.В. Рапецкая<sup>1</sup> (n.rapetskaja@gmail.com), К.С. Комиссаров<sup>1</sup>, О.В. Калачик<sup>1</sup>, М.В. Дмитриева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *ГУ "Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии", Минск, Республика Беларусь*

<sup>2</sup> *УО "Белорусский государственный медицинский университет", Минск, Республика Беларусь*

## Membranoproliferative pattern in kidney transplant: prevalence, possible reasons, clinical course

*N.V. Rapetskaya<sup>1</sup> (n.rapetskaja@gmail.com), K.S. Komissarov<sup>1</sup>, O.V. Kalachyk<sup>1</sup>, M.V. Dmitrieva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology, State Institution, Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup> *Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

**Актуальность.** Мембранопролиферативный паттерн представляет собой различные по этиологии, патогенезу, иммуноморфологическим и ультраструктурным изменениям варианты гломерулярного поражения. Современная клиничко-морфологическая диагностика, основанная на иммунофлюоресцентном анализе, позволяет идентифицировать возможную причину заболевания. Подавляющее большинство исследований посвящено мембранопролиферативному гломерулонефриту (МПГН) в нативных почках, данных о МПГН в почечном трансплантате недостаточно.

**Цель исследования.** Оценить распространенность, установить возможные причины возникновения, клиническое течение мембранопролиферативного паттерна в почечных трансплантатах пациентов г. Минска и Минской области Республики Беларусь по данным гистологических исследований биоптатов почечных графтов, выполненных за период с января 2014 по май 2020 года.

**Материалы и методы.** Ретроспективно проведена оценка гистологических заключений чрескожных пункционных биопсий почечных трансплантатов, выполненных в отделении нефрологии и гемодиализа ГУ "Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии" с января 2014 по май 2020 года. Для анализа отобраны случаи мембранопролиферативного паттерна, которые были проанализированы согласно патофизиологической классификации, основанной на иммунофлюоресцентном исследовании (определении иммуноглобулинов G, A, M, компонентов комплемента C3 и C1q).

**Полученные результаты.** За отчетный период выполнено 635 пункционных биопсий почечных трансплантатов. Выявлено 19 (2,99%) случаев мембранопролиферативного паттерна, из них 7 у женщин, 12 у мужчин. Средний возраст пациентов составил  $45,2 \pm 14,53$  лет. Средние сроки после трансплантации почки составили  $42,9 \pm 26,0$  месяцев. Иммунокомплексный вариант выявлен в 100% случаев. Этиологическими факторами были вирусный гепатит С – 4 (21%) случая, системная красная волчанка 1 (5,3%), идиопатическая форма: возврат – 2 (10,5%) и de novo – 1 (5,3%). В 11 (57,9%) случаях по морфологическим данным невозможно дифференцировать мембранопролиферативный гломерулонефрит и антителоопосредованное отторжение трансплантата почки. Клинически у всех пациентов отмечалась протеинурия, у 5 (26,3%) – протеинурия нефротического уровня. За период наблюдения пациентов в  $27,2 \pm 19,46$  месяцев не выявлены случаи моноклональной гаммапатии, снижение скорости клубочковой фильтрации более 50% от исходной наблюдалось в 1 (5,3%) случае, 4 (21%) пациента начали почечно-заместительную терапию методом гемодиализа через  $10 \pm 9,3$  месяца после выявления мембранопролиферативного паттерна, 3 (15,8%) пациента умерли от инфекционно-воспалительных осложнений.

**Выводы.** Распространенность мембранопролиферативного паттерна в почечных трансплантатах составила 2,9% от общего числа биопсий. Иммунокомплексная форма встречалась в 100% случаев. Для дифференциальной диагностики мембранопролиферативного гломерулонефрита

и гуморального отторжения трансплантата необходимо определение уровня донор-специфических антител. 21% пациентов за период наблюдения в виду необратимой дисфункции трансплантата

вернулись на гемодиализ. Случаи парапротенемии как причины иммунокомплексного варианта мембранопролиферативного паттерна не были выявлены.

## Применение экулизумаба при трансплантации почки у детей для лечения рецидива стероидрезистентного нефротического синдрома

*А.Г. Трофимова (arina\_trofimovaorg@mail.ru), Е.А. Рядинская, А.С. Чернявская, Н.Н. Раппопорт, М.М. Каабак, А.С. Рыбалко, Ю.Н. Вьюнкова*

*ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России, Москва, Россия*

### Eculizumab for treatment of recurrence of steroid resistance nephrotic syndrome in kidney trasplant

*A.G. Trofimova (arina\_trofimovaorg@mail.ru), E.A. Ryadinskaya, A.S. Chernyavskaya, N.N. Rappoport, M.M. Kaabak, A.S. Rybalko, U.N. Viynkova*

*Healthcare Ministry Scientific Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia*

**Введение.** У детей младшего возраста стероидрезистентный нефротический синдром (СРНС) как причина развития терминальной стадии хронической болезни почек (тХБП) встречается в 23% ( $\pm 15$ ) случаев и требует трансплантации почки. Вероятность рецидива СРНС одинаково высокая у пациентов с известной мутацией, например NPHS1, NPHS2, ACTN4, CD2AP, TRPC6, PLC $\epsilon$ 1, MOY1E, IFN2, WT1, и LMX1B, или без выявленной мутации. При отсутствии мутации, рецидив СРНС как правило происходит раньше, в результате действия циркулирующего олигопептида. У пациентов с мутацией рецидив СРНС происходит вследствие образования антител против компонентов гломерулярного фильтра, ранее неизвестных иммунной системе реципиента.

В патогенезе многих форм СРНС ключевую роль играет система комплемента, состоящая из растворимых или мембраносвязанных молекул, в основном зимогенов, активируемых посредством строго регулируемого протеолитического каскада. Активация комплемента происходит тремя путями: классическим, альтернативным, и лектин связывающим маннозу. Экулизумаб, моноклональное антитело, действующее на терминальный каскад комплемента, предотвращая образование C5a, C5b, и C5b-9, используется нами для профилактики реперфузионной травмы начиная с 2012 года.

**Материалы и методы.** С августа 1994 по март 2020 мы выполнили 68 трансплантаций почки 65 детям, средний возраст дебюта СРНС 1,5 года

( $\pm 0,5$  года), на разных схемах иммуносупрессии (ИС): 59 трансплантаций проведены на безстероидном протоколе, с поддерживающей ИС ММФ+СН1, из них 28 трансплантаций выполнены после завершения вакцинации с индукционной ИС алемтузумаб и экулизумаб (группа V+A+E), 31 трансплантация с индукционной ИС алемтузумаб (группа A). По стандартной схеме (индукция базиликсимаб либо тимоглобулин, поддерживающая ИС ММФ+СН1+КС) выполнено 9 трансплантаций (группа St). Пятилетнее выживание трансплантатов составило 100% в группе V+A+E, 80% в группе A ( $p=0.005$  в сравнении с V+A+E), и 76% в группе St ( $p=0.004$  в сравнении с V+A+E). Рецидивы СРНС были у 6 пациентов: по 2 в каждой из групп. Пациенты групп A и St потеряли трансплантаты через 3-8 лет после рецидива СРНС. У двух пациентов с рецидивом СРНС группы V+A+E получено снижение протеинурии с 6 и 12 г/сут до 0,5 через 8 и 40 недель соответственно после длительного назначения экулизумаба с целью лечения рецидива СРНС.

**Результаты и выводы.** Деплеция лимфоцитов алемтузумабом приводит к снижению вероятности рецидивирования СРНС в три раза. Блокада терминального отдела комплемента экулизумабом для профилактики реперфузионной травмы приводит к значительному повышению выживаемости трансплантатов. Длительное применение экулизумаба позволяет достичь ремиссии рецидива СРНС в трансплантате.

## Возможности бариатрической хирургии как этапа подготовки к трансплантации почки у пациентов с морбидным ожирением: клиническое наблюдение

И.В. Ульянкина<sup>1,2</sup> (irina-spb.yl@mail.ru), О.Н. Резник<sup>1,2</sup>, А.Н. Ананьев<sup>1,2</sup>, К.А. Анисимова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУ "СПБ НИИ СП им. И.И. Джанелидзе", Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО "СПб ГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ", Санкт-Петербург, Россия

## Possibilities of bariatric surgery as a stage of preparation for kidney transplantation in patients with morbid obesity: case report

I.V. Ulyankina<sup>1,2</sup> (irina-spb.yl@mail.ru), O.N. Reznik<sup>1,2</sup>, A.N. Ananiev<sup>1,2</sup>, K.A. Anisimova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Organ Transplant Center, St. Petersburg I.I. Djanelidze State Research Institute for Emergency, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Organ Transplant Department, First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia

**Актуальность.** Консервативные методы лечения морбидного ожирения неэффективны у диализных пациентов, поэтому, возможность выполнения трансплантации почки и повышения качества жизни у них ограничены. У пациентов с индексом массы тела (ИМТ) больше 30 кг/м<sup>2</sup> возрастает количество осложнений, уменьшается выживаемость трансплантата в сравнение с пациентами, с ИМТ меньше 30 кг/м<sup>2</sup>.

**Материалы и методы.** Представлено клиническое наблюдение хирургического лечения двух пациентов с морбидным ожирением и ХБП 5 стадии. Оба получали заместительную почечную терапию ГД и в 2018 году им была выполнена лапароскопическая продольная резекция желудка, как этап подготовки к трансплантации почки. Через год обоим пациентам была выполнена трансплантация почки.

**Пациент X.**, 49 лет. Хронический гломеруло-нефрит. ХБП-5. ЗПТГД с 2014 г. с экзогенно-конституциональным (первичным) ожирением I степени (ИМТ 32,0 кг/м<sup>2</sup>, избыточная масса тела 33,9 кг. Сопутствующая патология: Гипертоническая болезнь II стадии; ГЛЖ; Дислипидемия; Вторичный гиперпаратиреоз; Гонартроз обеих нижних конечностей.

**Пациент Y.**, 39 лет. Хронический гломеруло-нефрит. ХБП-5. ЗПТГД с 2011 г. с экзогенно-конституциональным (первичным) ожирением III степени (ИМТ 40,6 кг/м<sup>2</sup>, избыточная масса тела 58,1 кг). Сопутствующая патология: Анемия легкой степени тяжести; Гипертоническая болезнь III стадии; ГЛЖ; Дислипидемия; Сахарный диабет 2 типа, компенсация на фоне терапии; Вторичный гиперпаратиреоз; Гонартроз обеих нижних конечностей.

Оба пациента неоднократно предпринимали попытки снижения массы тела: диета, физическая активность, однако длительно удерживать результат не удавалось. Физическая активность была ограничена, в связи с выраженными болями в коленных суставах.

**Результаты.** Через 3 месяца после выполнения лапароскопической продольной резекции желудка, потеря веса у пациента X. составила 22 кг, у пациента Y. – 25 кг (Таблица 1). Регресс ассоциированных с избыточной массой тела заболеваний, снижение АД, купирование болевого синдрома в коленных суставах позволил увеличить физическую активность для поддержания отрицательного энергетического баланса.

Таблица 1

Динамика индекса массы тела, биохимических показателей крови после продольной резекции желудка и трансплантации почки

Показатель	Пациент X.	Пациент Y.
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) до лапароскопической резекции желудка	32,0	40,6
ИМТ через 3 месяца после резекции желудка	26,3	33,8
ИМТ на момент выполнения трансплантации	25,4	32,1
ИМТ через 3 месяца после трансплантации	24,3	28,4
ИМТ через 6 месяцев после трансплантации	24,2	26,5
Креатинин (мкмоль/л) до резекции желудка	1024	1107
Креатинин через 3 месяца после резекции	899	999
Креатинин на момент выполнения трансплантации	901	989
Креатинин через 3 месяца после трансплантации	158	133
Креатинин через 6 месяцев после трансплантации	136	129
Мочевина (ммоль/л) до резекции желудка	26,6	25,2
Мочевина через 3 месяца после резекции	11,7	21,4
Мочевина на момент выполнения трансплантации	15,2	20,5
Мочевина через 3 месяца после трансплантации	10,5	8,9
Мочевина, через 6 месяцев после трансплантации	8,2	6,2

ческого баланса. В течение года после бариатрической операции, обоим пациентам была выполнена трансплантация почки. Получали 3-компонентную иммуносупрессию: ИКН, ММФ, глюкокортикостероиды. Выписаны с удовлетворительно функционирующим трансплантатом, наблюдаются амбулаторно.

**Выводы.** После выполнения бариатрической операции пациентам с ХБП-5 и имевших ранее противопоказания к выполнению трансплантации почки, отмечено стойкое снижение веса, повышение

эффективности процедур заместительной почечной терапии, улучшение показателей белкового обмена, профилактика и коррекция СД 2 типа, нормализация артериального давления. Целесообразно изучение приоритета выполнения трансплантации почки данной категории пациентов. Полученные результаты позволяют рассматривать лапароскопическую продольную резекцию желудка как эффективный метод подготовки пациентов с морбидным ожирением и ХБП-5 к трансплантации почки и улучшению качества жизни.

## Персонализированная иммунотерапевтическая стратегия в профилактике отторжения трансплантата почки

*V.A. Федулкина (v.fedulkina@mail.ru), A.B. Ватазин, A.П. Фаенко, A.Б. Зулкарнаев, Д.В. Пензева, М.П. Федулкина, Р.О. Кантария*

*ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия*

*Работа выполнена с использованием средств гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых № МК-63.2020.7.*

## Personalized immunotherapeutic strategy in prevention of kidney transplant rejection

*V.A. Fedulkina (v.fedulkina@mail.ru), A.V. Vatazin, A.P. Faenko, A.B. Zulkarnaev, D.V. Penzeva, M.P. Fedulkina, R.O. Kantariya*

*Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia*

*The work was performed the funds of the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists № МК-63.2020.7.*

**Актуальность проблемы.** Возможность формирования индукции иммунологической толерантности является перспективным направлением коррекции реакции отторжения трансплантата почки. Одним из методов ее достижения является экстракорпоральная фотохимиотерапия (ЭФХТ), однако, по данным литературы, отсутствует единая концепция механизмов действия данной процедуры в формировании иммунологической толерантности в трансплантологии.

**Цель работы.** Оценить влияние профилактического применения метода экстракорпоральной фотохимиотерапии на состояние факторов клеточного адаптивного иммунитета, способствующих развитию толерантности у пациентов в отдаленном периоде после трансплантации почки.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 24 пациента после односторонней трупной трансплантации почки. 15 пациентам основной группы (ОГ) в период первых шести месяцев после трансплантации проводили 10 сеансов ЭФХТ в сочетании со стандартным протоколом иммуносупрессии, 9 пациентам группы сравнения (ГС) – только стандартную иммуносупрессивную терапию. Иммуноло-

гические исследования проводили к 3-му году после трансплантации.

**Результаты.** В сравнении с предшествующими исследованиями раннего посттрансплантационного периода количество наивных Т-лимфоцитов CD3+CD4+CD45RO-CD28+ и плотность экспрессии CD28+ не отличались как между исследуемыми группами к 3 году после трансплантации ( $p=0,47$  и  $p=0,26$  соответственно), так и группой практически здоровых лиц. На 3 год после трансплантации показатели Т-хелперных лимфоцитов (CD3+CD4+) в ОГ были значительно выше, чем в ГС, и составили соответственно  $48,5 \pm 7,3\%$  и  $43,0 \pm 4,6\%$  ( $p=0,04$ ), содержание цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) в ОГ составило  $29,5 \pm 8,9\%$  и в ГС –  $36,1 \pm 8,6\%$  ( $p=0,09$ ), соотношение CD4+/CD8+ в ОГ было существенно выше ( $1,83 \pm 0,72$ ), чем в ГС ( $1,29 \pm 0,49$ ) ( $p=0,04$ ). Содержание CD19+ лимфоцитов было значительно ниже нормальных показателей в обеих группах, но в ГС оно было более резко выраженным, чем в ОГ ( $5,06 \pm 2,1\%$  и  $7,73 \pm 3\%$  соответственно) ( $p=0,02$ ). В отдаленном периоде уровень Т-регуляторных клеток CD3+CD4+CD25+(hi)CD127- в ОГ был существенно выше, чем в ГС

( $20,6 \pm 10,76 \times 10^6/\text{л}$  и  $12,9 \pm 4,97 \times 10^6/\text{л}$  соответственно ( $p=0,04$ )).

**Заключение.** ЭФХТ инициирует иммунологическую толерантность через активацию второго коактивационного пути между молекулами В-7 и СТЛА-4 в раннем периоде после трансплантации почки. В результате данного взаимодействия формируется клон толерогенных CD4+ Т-лимфоцитов, который дифференцируется в Т-регуляторные клетки и осуществляет поддержание иммунологической толерантности в отдаленном посттрансплантационном периоде. Назначение ЭФХТ в качестве комбинированной терапии способствует нормализации параметров адаптивного клеточного иммунитета в отдаленном периоде.