
ЛИТЕРАТУРА

1. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ. – М., 1982. – 488 с.
2. Горяйнов В.А., Платова Е.Н., Чемисова Г.Г. и др. // Клиническая трансплантация органов / Матер. конфер. – М., 2005.
3. Долгов В.В., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков. – М., 2002.
4. Ситникова В.П., Настаушева Т.Л., Габбасова Н.В. и др. // Нефрол. и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4.
5. Столяревич Е.С. Хроническая трансплантационная нефропатия: механизмы развития и факторы прогрессирования // Нефрол. и диализ. – 2002. – Т. 4, № 2.
6. Суханов А.В. // Нефрол. и диализ. – 2000. – Т. 2, № 1-2.
7. Boucraut J., Carrer D. Urine protein. Electrophoresis & immunofixation. SA Sebia, 1999.

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ОПТИМАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ 124 АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИЙ ПОЧКИ ОТ ЖИВЫХ РОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ

*Н.В. Пулькова, О.В. Азаренкова, А.В. Шаршаткин, Я.Г. Мойсюк
НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ и СР РФ, Москва*

Дефицит трупных донорских органов в настоящее время побудил к активному развитию в России трансплантации почек от живых родственных доноров. В нашем институте за период с июля 1998 г. по октябрь 2004 г. выполнены 124 такие операции. Однолетняя выживаемость трансплантатов составила $0,98 \pm 0,01$; двухлетняя – $0,97 \pm 0,02$; трехлетняя – $0,95 \pm 0,03$; четырехлетняя – $0,92 \pm 0,04$; пятилетняя – $0,85 \pm 0,07$. Несмотря на известные преимущества подобных операций, при родственных трансплантациях наблюдаются те же нежелательные явления, что и при трупных пересадках, однако с существенно меньшей частотой.

Кризис отторжения отмечены у 11,3% пациентов, отсроченная функция трансплантата, требовавшая разных сроков заместительной терапии гемодиализом, – у 4% реципиентов. В данной работе мы проанализировали факторы, влияющие на функцию трансплантатов от родственных доноров.

В ретроспективный анализ включены 124 пациента (71 мужского и 53 женского пола) в возрастном диапазоне от 8 до 52 ($26,7 \pm 7,27$) лет, прооперированных в период с июля 1998 г. по октябрь 2004 г.

Учитывая, что на разных стадиях посттрансплантационного периода преобладают определенные патофизиологические процессы, мы сгруппировали характеризующие их факторы в соответствующие категории:

- факторы, характеризующие исходное состояние донорского

органа (возраст, пол, концентрация креатинина свыше 130 мкмоль/л у доноров сразу после нефрэктомии);

- факторы, определяющие вероятность ишемического повреждения трансплантата (срок консервации трансплантата, стандартная/нестандартная операция (нестандартность операции связывали с наличием множественных артерий донорской почки), острый канальцевый некроз;

- факторы, отражающие иммунные повреждения трансплантата: кризы отторжения (да/нет), АВО-идентичность (да/нет), DR-совместимость (да/нет);

- факторы, характеризующие состояние реципиента: пол, возраст, ревизии (да/нет).

Условным индикатором оптимальной функции трансплантата мы считали уровень креатинина плазмы (КР) 150 мкмоль/л. Стабильное снижение КР ниже этого уровня после операции определяло срок восстановления функции. Устойчивое и/или прогрессивное превышение $KP > 150$ мкмоль/л считали началом дисфункции трансплантата.

Вероятность наступления этих событий рассчитывали «моментным методом» Каплана – Майера. Временная шкала для расчета периода оптимального функционирования почки составила 80 месяцев после операции (рис. 1), а срока восстановления ее функции – 90 дней (рис. 2).

Для оценки сочетанного влияния факторов на сроки восстановления и поддержания оптимальной функции трансплантата применили многофакторный регрессионный анализ Кокса. В формировании модели использовали факторы, приведенные выше.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета SPSS 8.0 (SPSS Inc., Chicago). Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

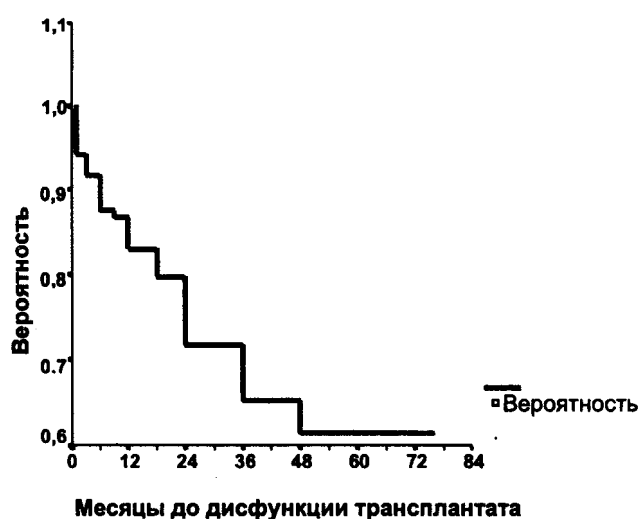


Рис. 1. Вероятность сохранения оптимальной функции трансплантата.

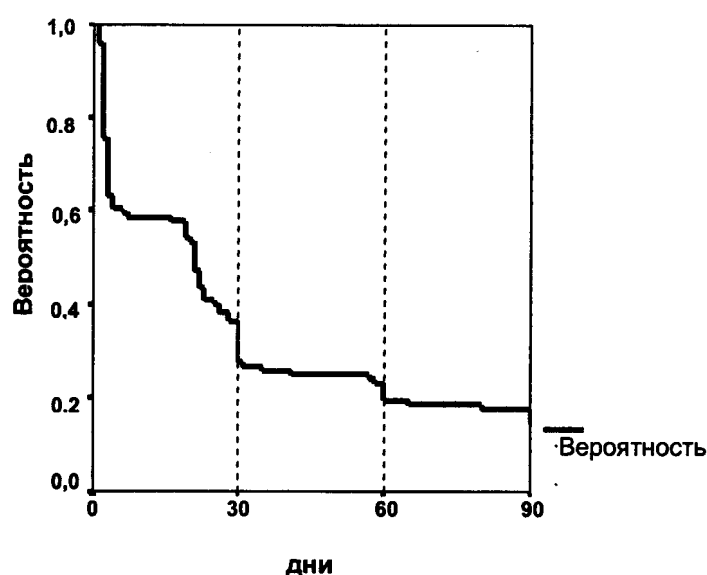


Рис. 2. Срок восстановления функции трансплантата.

Результаты многофакторного регрессионного анализа показали, что значимое влияние на продолжительность оптимальной функции трансплантата оказали: мужской пол реципиента ($r = -0,12$; $p < 0,014$), срок восстановления функции трансплантата ($r = -0,12$; $p < 0,016$) и возраст донора ($r = 0,11$; $p < 0,019$).

Однофакторный анализ прогноза развития дисфункции трансплантата позволил установить, что этот риск был значимо выше (Log Rank test – $p < 0,003$) у реципиентов мужчин (рис. 3). Это справедливо для той части реципиентов мужчин (33,8%), донорами которых были женщины (преимущественно матери). Из 4 гендерных комбинаций (пол донора – пол реципиента) у этой группы вероятность развития дисфункции трансплантата была достоверно выше – $p < 0,002$ (рис. 4).

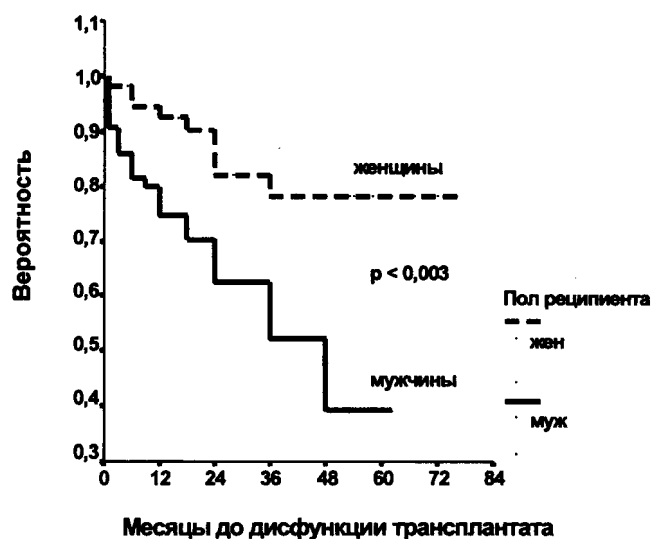


Рис. 3. Вероятность сохранения оптимальной функции трансплантата в зависимости от пола реципиента.

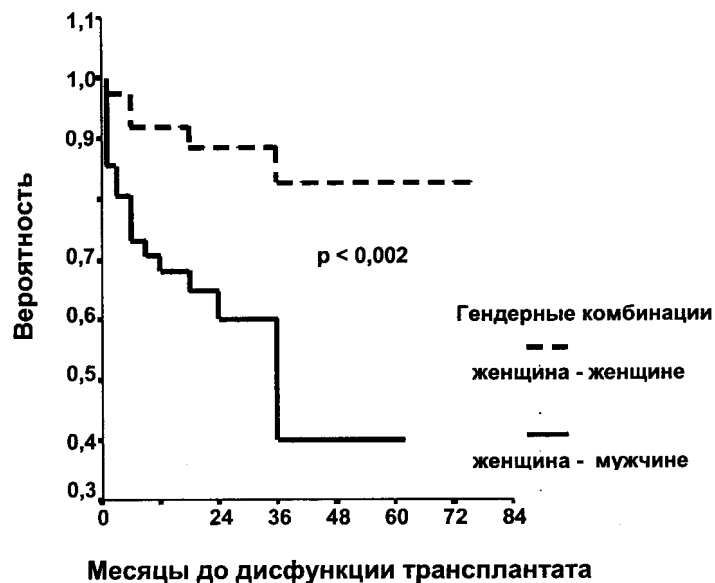


Рис. 4. Вероятность сохранения оптимальной функции трансплантата в зависимости от гендерных комбинаций.

Срок восстановления оптимальной функции трансплантата оказался наиболее значимым предиктором длительности ее сохранения.

Действительно, «немедленная» (устойчивая) функция трансплантата может означать следующее:

- изначальная масса действующих нефронов достаточна для адекватного функционирования;
- неизбежные реперфузионные повреждения обратимы;
- иммунная реакция не провоцирует прогрессирующего снижения функции;
- организм реципиента устойчив к периоперационным стрессам.

Если нормализация функции трансплантата наступает в течение 30 дней, мы вправе думать, что:

- «исходная» масса функционирующих нефронов не снижена;
- реперфузионные и иммунные воздействия существенны, но обратимы.

Если восстановление нормальной функции почки значительно превышает месячный срок, можно ожидать включения в патогенез дополнительных частично обратимых факторов, замедляющих восстановление трансплантата – повторные операции (ревизии), острый канальцевый некроз, кризы отторжения и другие.

Если нормализации КР не наблюдается, правомерно предположить, что:

- либо донорский орган не способен противостоять необратимым ишемическим и иммунным воздействиям;
- либо последние обратимы и умеренны, но масса действующих нефронов уже изначально недостаточна.

Чтобы проверить это предположение, реципиенты были разделены на 3 группы:

1-я – пациенты, КР которых оказался менее 150 мкмоль/л в течение первой недели («немедленная» функция) после трансплантации (58 человек – 46,3%);

2-я – пациенты, КР которых оказался менее 150 мкмоль/л в течение первого месяца после трансплантации (37 человек – 30,1%);

3-я – пациенты, КР которых остался более 150 мкмоль/л спустя 1 месяц после трансплантации (29 человек – 23,6%).

Значимость различий оценивалась по критерию Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Пациенты 1-й и 2-й групп значительно отличались по частоте обратимых ишемических и иммунных влияний – кризам отторжения и времени консервации почки. В группе 1 кризы отсутствовали, а в группе 2 они отмечены у 18,9% больных ($p < 0,001$). Длительность консервации трансплантата более 2 часов встречалась в группе 2 у 73% оперируемых, в группе 1 – у 35,1% ($p < 0,001$). Доноры этих двух групп не отличались ни по возрасту, ни по полу, ни по частоте превышения концентрации креатинина в плазме сразу после операции – исходная функциональная способность трансплантата оказалась равнозначной. Характеристики реципиентов обеих групп также не выявили различий (рис. 5).

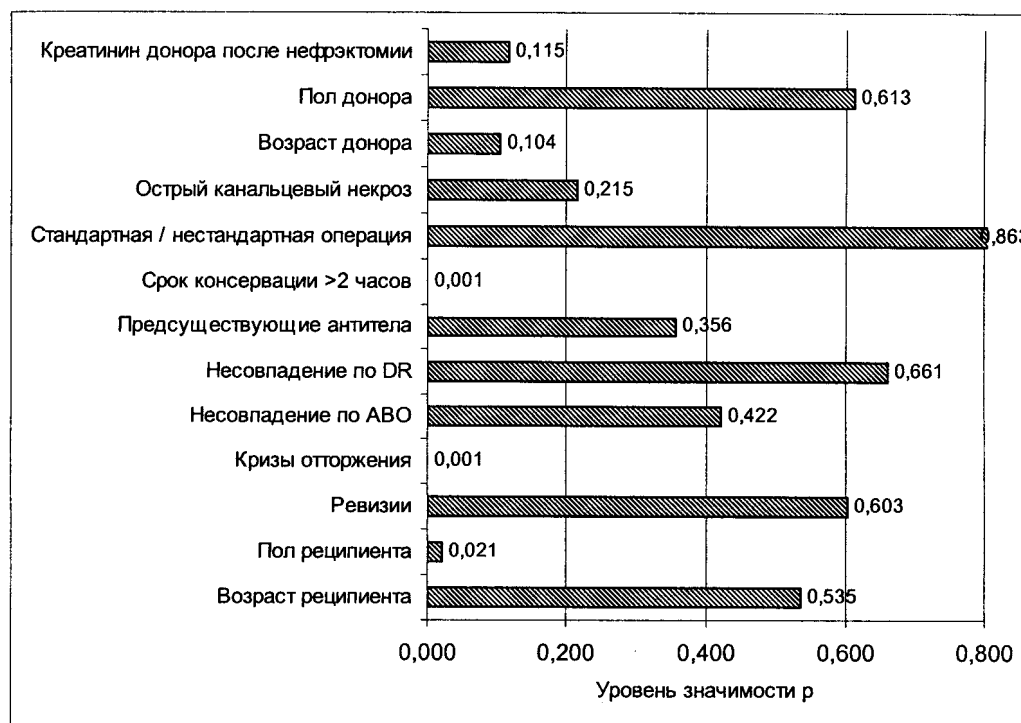


Рис. 5. Сравнительная характеристика 1-й и 2-й групп.

Группа 3 – пациенты с «замедленным восстановлением функции» отличалась от контрольной группы (1-я) выраженностью ише-

мических и иммунных влияний: острый канальцевый некроз, не характерный для группы 1, отмечен у 20,7% ($p < 0,001$) пациентов. Кризы отторжения имели место уже у 48,3 % , что достоверно ($p < 0,001$) больше, чем в группе 2. Но эти факторы, по-видимому, наслаивались и на исходно «проблемную» функциональную адекватность трансплантата. Возраст доноров этой группы был значительно выше, чем в контрольной ($49,9 \pm 2,09$ и $44,0 \pm 1,24$ года; $p < 0,03$), и постоперационное превышение нормы концентрации креатинина в плазме встречалось чаще (48,3% и 24,6%; $p < 0,03$). Реципиенты же этой группы были несколько старше ($29,3 \pm 1,47$ и $25,5 \pm 1,56$; $p < 0,03$), преимущественно мужского пола (62,1% и 38,3%; $p < 0,04$), повторные оперативные вмешательства были у них значительно чаще (20,7% и 3,51%; $p < 0,03$). Данные представлены на рис. 6.

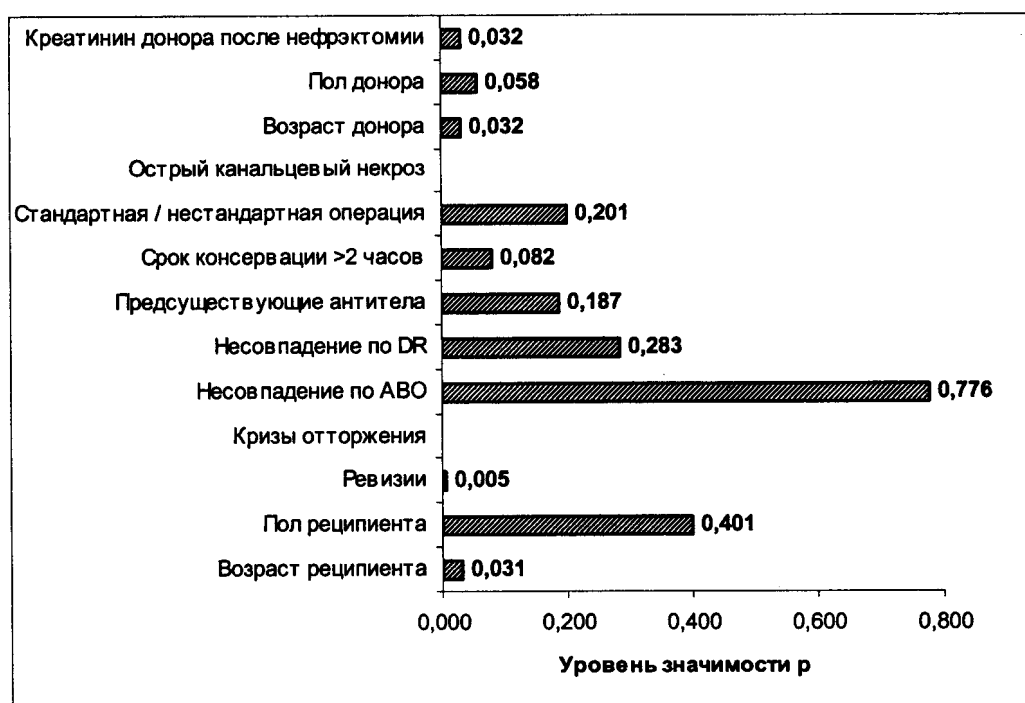


Рис. 6. Сравнительная характеристика 1-й и 3-й групп.

Таким образом, факторы, условно отражающие исходное состояние донорского органа, ишемические повреждения, иммунные влияния и состояние реципиента, неравномерно представлены у пациентов с различными сроками восстановления функции трансплантата. Увеличение этого срока до одного месяца, скорее всего, связано с удлинением периода холодовой ишемии и кризами отторжения при сравнимых с оптимальной группой показателях исходного состояния трансплантата.

Изначально «старший» донорский орган, который напряженно переносит увеличение нагрузки и периоперационные влияния, безусловно, более уязвим как для ишемических и иммунных повреждений, так и для обстоятельств, требующих повторных операций.

При сравнении выживаемости трансплантатов и продолжительности сохранения их оптимальной функции мы не нашли значимых различий между группами 1 и 2. В 3-й группе (рис. 7) продолжительность сохранения оптимальной функции оказалась достоверно ниже ($p < 0,001$).

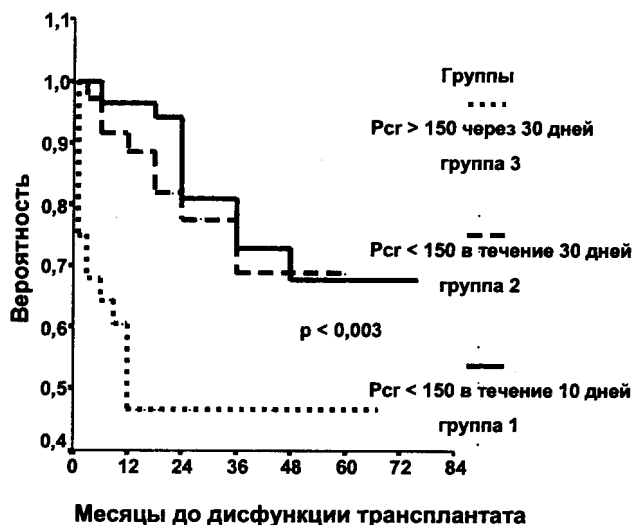


Рис. 7. Вероятность сохранения оптимальной функции трансплантата в зависимости от срока восстановления его функции.

Для оценки сочетанного влияния исследуемых факторов на скорость восстановления оптимальной функции трансплантата мы применили многофакторный регрессионный анализ Кокса. В формировании модели использовали все группы факторов.

В результирующей модели сохранилось выраженное влияние кризов отторжения ($r = -0,12$; $p = 0,001$) и острого канальцевого некроза ($r = -0,07$; $p = 0,02$). Факторами, значимо влияющими на срок восстановления оптимальной функции трансплантата, остались возраст ($r = -0,06$; $p = 0,03$) и пол ($r = 0,05$; $p = 0,05$) реципиентов, тогда как выявить самостоятельное влияние возраста донора в этой модели не удалось.

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы:

- Факторами, влияющими на продолжительность функционирования трансплантатов при АТП от родственных доноров, в нашем исследовании оказались срок восстановления нормальной функции почки ($r = -0,12$), возраст доноров ($r = 0,11$) и мужской пол реципиентов ($r = -0,12$).

- На срок восстановления оптимальной функции трансплантатов влияли кризы отторжения, острый канальцевый некроз, а также пол и возраст реципиентов.

- У пациентов с замедленным восстановлением функции трансплантата продолжительность его нормального функционирования была ниже.