

На правах рукописи

Эктов Денис Борисович

**УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЧЕЧНОГО
ТРАНСПЛАНТАТА В ОТДАЛЕННОМ
ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ДЕТЕЙ**

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Пыков Михаил Иванович.**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук **Громов Александр Игоревич**, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра лучевой диагностики, профессор кафедры;

доктор медицинских наук, профессор **Чехонацкая Марина Леонидовна**, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, заведующая кафедрой.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Защита состоится «27» марта 2023 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета 21.1.056.01, созданного на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (www.rncrr.ru).

Автореферат разослан « » февраля 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

З.С. Цаллагова

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

В XXI веке трансплантация почки является терапией выбора у детей с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии. Успешная трансплантация не только ликвидирует уремию, но и стимулирует имеющиеся резервы к росту, физическому, психоэмоциональному и социальному развитию ребенка. Качество жизни детей с хорошо функционирующим почечным трансплантатом (ПТ) значительно выше по сравнению с детьми, получающими диализную терапию [Раздолькина Т.И. и др. 2012].

Имеющиеся успехи в трансплантологии связаны с усовершенствованием иммуносупрессивной терапии, улучшением подбора донорского органа, совершенствованием техники хирургического лечения [Данович Г.М., 2014].

Дисфункция аллотрансплантата является гетерогенной по своей структуре и ее развитие определяется рядом факторов, связанных с активацией иммунного ответа (острое, хроническое отторжение), нефротоксическим влиянием иммуносупрессивной терапии (токсичность ингибиторов кальциневрина), патологических процессов, не связанных с иммунологическим или медикаментозным влиянием, таких как: инфекции, рефлюкс-нефропатия, гипертонический артериосклероз, нефрокальциноз, злокачественные новообразования и рецидив основного заболевания в почечный трансплантат.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) является одним из самых серьезных урологических осложнений после трансплантации почки, приводящим в ряде случаев к развитию инфекции мочевыводящих путей и дисфункции трансплантата. Негативное влияние ПМР на почечный трансплантат заключается в том, что он является одним из главных факторов риска развития инфекции мочевых путей. В свою очередь, инфекция мочевых путей у иммунокомпрометированных пациентов может осложняться острым пиелонефритом трансплантата или уросепсисом, вероятность развития которого у реципиентов почки выше, чем в общей популяции [Giessing M., 2012; Irtan S. et al, 2010].

Современная и точная диагностика состояния аллотрансплантата, а также многочисленных осложнений, которые могут наблюдаться как в раннем, так и позднем послеоперационных периодах, занимает важное место в современной трансплантологии [Нартайлаков М.А. и др., 2017; Сандриков В.А. и др., 2017].

В настоящее время пункционная биопсия аллотрансплантата является «золотым стандартом», определяющим причины его дисфункции [Taria Canelas, C. et al, 2014].

При отсутствии клинических проявлений дисфункции, протокольные биопсии позволяют выявить субклиническое течение острого отторжения и осложнений, вызываемых иммуносупрессивной терапией. Однако, несмотря на высокую информативность биопсии, она является инвазивным методом исследования и может привести к ряду осложнений, негативно влияющих на

функцию аллотрансплантата [Шутов С.А. и др., 2013; Hassler J. et al., 2019].

Однако, несмотря на свою высокую информативность, биопсия - инвазивный метод исследования, который может привести к ряду осложнений, негативно влияющих на функцию аллотрансплантата [Шутов С.А. и др., 2013; Hassler J. et al., 2019].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) в настоящее время является основным методом инструментальной диагностики, не обладающим противопоказаниями. Исследование обладает высокой информативностью, доступностью и требует меньших финансовых затрат. Оно позволяет неинвазивно исследовать анатомическое строение органа, гемодинамические показатели и в кратчайшие сроки выявить основные причины дисфункции почечного трансплантата [Исаков Ю.Ф., 2006; Сандриков В.А. и др., 2017; Тухбатуллин М.Г. и др., 2016].

Цель исследования

Оценить значимость комплексного ультразвукового исследования в отдаленном посттрансплантационном периоде для своевременной диагностики патологических изменений почечного трансплантата с сохранной азотовыделительной функцией у детей.

Задачи исследования

- 1) Исследовать ультразвуковые характеристики и доплерографические показатели кровотока по сосудам трансплантированной почки с сохранной азотовыделительной функцией в отдаленном посттрансплантационном периоде.
- 2) Определить диагностическую значимость стандартных гемодинамических показателей в отдаленном посттрансплантационном периоде при различных морфологических изменениях аллотрансплантата.
- 3) Оценить возможности ультразвукового исследования для ранней диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса в почечный трансплантат у детей.

Научная новизна

Данная работа является первым исследованием, посвященным изучению связи показателей гемодинамики почечного трансплантата с гистологическими изменениями аллотрансплантата у детей с сохранной азотовыделительной функцией.

Определены доплеровские критерии, позволяющие диагностировать прогрессирование интерстициального фиброза почечного аллотрансплантата в отдаленном посттрансплантационном периоде.

В настоящем исследовании оценены возможности ультразвукового

исследования, как одного из методов ранней диагностики пузырно-мочеточникового рефлюкса в трансплантат у детей.

Практическая значимость

Работа имеет практическую ценность для врачей-трансплантологов и врачей ультразвуковой диагностики, занимающихся проблемами трансплантации почки. Внедрены в клиническую практику доплеровские параметры, позволяющие диагностировать прогрессирование интерстициального фиброза почечного трансплантата в отдаленном посттрансплантационном периоде. Оптимизирована методика и доказана высокая информативность УЗИ в диагностике пузырно-мочеточникового рефлюкса в почечный трансплантат и прогрессировании интерстициального фиброза.

Предложенные ультразвуковые дифференциально-диагностические критерии позволят оказать помощь врачам при динамическом наблюдении за состоянием ренального аллотрансплантата в отдаленном посттрансплантационном периоде.

Основные положения, выносимые на защиту

- 1) Механизмы ауторегуляции в денервированном почечном трансплантате с сохранной азотовыделительной функцией позволяют поддерживать стабильный уровень гемодинамики на уровне клубочков, несмотря на влияние различных повреждающих факторов в виде иммунных реакций (острое, хроническое отторжение), а также нефротоксического эффекта ингибиторов кальциневрина.
- 2) Основными гистологическими проявлениями необратимых изменений трансплантированной почки являются интерстициальный фиброз и тубулярная атрофия, прогрессирование которых сопровождается снижением скоростных и угленезависимых показателей, измеренных на уровне общей почечной артерии, а также ростом протеинурии, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ).
- 3) Врожденные урологические заболевания, приведшие к развитию ХБП, являются предрасполагающими факторами развития ПМР в почечный аллотрансплантат в отдаленном посттрансплантационном периоде. С целью выявления ПМР реципиентам необходимо проводить динамический комплексный ультразвуковой мониторинг верхних мочевыводящих путей почечного трансплантата до и после микции.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов основывалась на ретроспективном исследовании аллотрансплантатов почки и состояния

пациентов, разделенных на группы в зависимости от гистологических изменений в нем, а также от результатов ретроградной микционной цистоуретрографии. Анализ статистических данных подтвердил наличие достоверных различий между группами, что позволило сформулировать практические рекомендации к комплексной оценке ультразвуковых показателей почечного трансплантата в отдаленном посттрансплантационном периоде у детей.

Апробация результатов

Основные положения диссертации изложены и обсуждены на VIII Всероссийском съезде трансплантологов (г. Москва 2016 г.); V Московском городском съезде педиатров (г. Москва 2019 г.); XIX Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (г. Москва 2020 г.); V Российском национальном конгрессе с международным участием «Трансплантация и донорство органов» (г. Москва 2021 г.).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 6/22 от 06 июня 2022 года).

Публикации

По теме диссертации автором опубликовано 4 научные работы, из них 2 статьи в центральных рецензируемых журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Внедрение результатов в практику

Основные положения диссертационной работы внедрены в лучевую диагностику, клиническую практику и повседневно используются хирургами-трансплантологами в хирургическом отделении по пересадке почки РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Данные диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы и 3 главы собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка изученной

литературы, включающего 67 отечественных и 140 иностранных источника. Работа иллюстрирована 42 рисунками и 46 таблицами, а также дополнена 6 клиническими наблюдениями.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Работа основана на результатах обследования 130 детей с ХБП 5 стадии, получавших лечение в хирургическом отделении по пересадке почки ОСП РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, которым в 2009 – 2019 годах была выполнена аллогенная трансплантация почки от трупного донора. Были проанализированы данные 231 УЗИ, гистологических исследований биоптатов почечных трансплантатов, лабораторных исследований и результаты 130 восходящих микционных цистоуретрографий (МЦУГ), выполненных в отдаленном посттрансплантационном периоде (через 2 месяца после аллогенной трансплантации трупной почки).

Под нашим наблюдением находились 80 мальчиков (62,5%) и 50 девочек (38,5%), возраст пациентов на момент трансплантации составлял 12 лет (10; 14). Дети поступали на трансплантацию с различными нефрологическими и урологическими диагнозами, вследствие которых сформировалась ХБП 5 стадии (рис. 1).

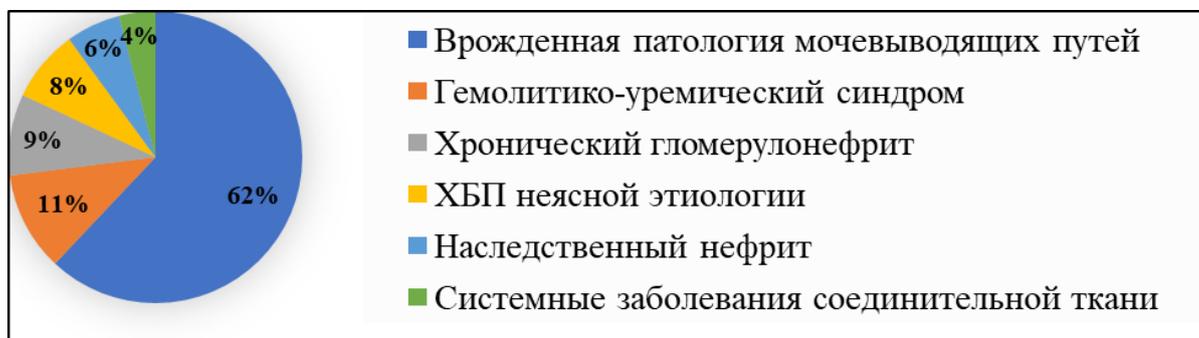


Рисунок 1 – Количественное распределение пациентов по основному диагнозу

Заместительная почечная терапия гемодиализом или перитонеальным диализом проводилась 127 пациентам (97%) до трансплантации. Медиана возраста пациентов на момент диализа составляла 11 лет (9; 13).

У 129 пациентов (99%) была выполнена однократная трансплантация почки, у 1 ребенка (1%) была выполнена повторная трансплантация, в связи с потерей первого трансплантата по причине тромбоза почечной артерии в раннем послеоперационном периоде.

Медиана возраста трупных доноров составляла 37,5 лет (28; 53).

Время первичной тепловой ишемии находилось в пределах 15 – 45 минут, время вторичной тепловой ишемии не учитывалось из-за отсутствия данных. Консервация донорской почки осуществлялась консервирующим раствором

«Кустодиол» (Dr. F.KOHLER CHEMIE, GmbH (Германия)). Медиана длительности консервации составляла 14,75 часов (12; 18).

Донорские органы подбирались по группе крови, результатам тканевого типирования по системе HLA (a, b, dr) и прямой перекрестной пробе между лимфоцитами донора и лимфоцитами реципиента.

На момент исследования все реципиенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую прием ингибитора кальциневрина (циклоспорин А, такролимус), глюкокортикостероид (преднизолон, метилпреднизолон) и препарат микофенолата мофетил или микофеноловую кислоту. Все пациенты, находившиеся под нашим наблюдением, имели стабильную азотовыделительную функцию, не требующую проведения терапии диализом.

Ультразвуковое исследование почечного трансплантата

Всего 130 пациентам было выполнено перед биопсией 231 УЗИ почечного трансплантата. УЗИ проводили за сутки до выполнения пункционной биопсии ПТ.

Срок выполнения УЗИ пациентам после трансплантации составлял 31 мес. (14; 57). Для ультразвукового исследования трансплантированной почки использовали ультразвуковой сканер В&К Pro Focus 2202 с конвексным датчиком 3 – 5 МГц и линейным датчиком 8 – 10 МГц. Обследование пациента осуществлялось в положении лежа на спине.

Каждое УЗИ состояло из сканирования почки в реальном времени в В-режиме, а также в режиме импульсно-волновой доплерографии (ИВД) и цветового доплеровского картирования (ЦДК).

Конвексный датчик с частотой 5 МГц располагали возле послеоперационного шва, таким образом, чтобы получить срез почки с максимальными размерами. После этого, датчик ротировали на 90^0 , и, проходя через ворота почки, получали ее поперечный срез. При осмотре в В-режиме оценивали контур, эхогенность паренхимы, четкость кортико-медуллярной дифференцировки, состояние коллекторной системы и размеры почки (длина, ширина, толщина, объем). Объем трансплантата рассчитывали по формуле: $V = 0,523 \times l \times b \times h$, где l – длина, b – ширина, h – толщина, 0,523 – поправочный коэффициент.

При оценке чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) выполнялось измерение размеров лоханки, чашечек в переднезаднем направлении, измерялся диаметр мочеточника.

Первоначальное измерение коллекторной системы трансплантата проводилось при наполненном мочевом пузыре и после микции.

Объем мочевого пузыря определялся по формуле для эллипсоида вращения: $V = 0,523 \times l \times b \times h$, где l – длина, b – ширина, h – толщина, 0,523 – поправочный коэффициент.

После осмотра трансплантата в режиме В-сканирования, приступали к визуализации крупных и мелких сосудов в режиме дуплексной эхографии.

Для визуализации общей почечной артерии и вены трансплантата использовался конвексный датчик с частотой 5 МГц.

Прослеживался ход сосудов от места анастомозов с сосудами реципиента до входа в ворота трансплантата.

Васкуляризацию паренхимы и ее качественные характеристики оценивали в режимах цветового картирования, для этого использовался линейный датчик с частотой 8 МГц.

Исследование в режиме ЦДК начинали с общей почечной артерии (ОПА). Прослеживали ход сосуда от ворот трансплантата до зоны анастомоза с подвздошными сосудами.

При наличии двух и более сосудов измеряли кровотоки на всех ветвях, в таких случаях определяли средние показатели скоростей и индексов сосудистого сопротивления. Далее линейным датчиком с частотой 8 МГц исследовались сегментарные (СА), междольковые (МА), дуговые (ДА) и междольковые сосуды (МДА) в нижнем, среднем и верхнем сегментах, с последующим вычислением среднего показателя.

В режиме ИВД оценивали качественные характеристики доплеровского спектра, обращали внимание на его форму и скоростные показатели. Количественный анализ включал определение максимальной скорости кровотока в систолу (V_{ps}), минимальной скорости кровотока в диастолу (V_{ed}), индекса резистентности (IR) и пульсационного индекса (PI).

Для получения доплеровского сигнала кровотока курсор устанавливали в центре сосуда, выполняя коррекцию угла между направлением ультразвукового луча и потоком крови в исследуемом сосуде таким образом, чтобы угол инсонации был в интервале от 30° до 60° .

Методика проведения восходящей микционной цистоуретрографии

Срок выполнения восходящей микционной цистоуретрографии пациентам после трансплантации составлял 22 мес. (18; 31).

МЦУГ производили по стандартной методике. Катетеризированный мочевой пузырь заполняли 10% раствором урографина до появления позыва к мочеиспусканию. Физиологический объем мочевого пузыря определялся по формуле Тишера: $V = 146 + (6,1 \times n)$, где n – возраст ребенка. Первый снимок выполняли после заполнения мочевого пузыря. Мочевой катетер удаляли. Для выявления активного ПМР второй снимок выполняли во время микции. Степень рефлюкса оценивали по классификации, предложенной P.E. Heikkel и K.V. Parkkulainen в 1966 году, адаптированной в 1985 году International Reflux Study Group.

Данные, полученные при ультразвуковом и морфологическом исследовании трансплантата, сопоставляли с комплексом лабораторных методов исследования.

Методика проведения чрескожной пункционной биопсии почечного трансплантата

Срок выполнения чрескожной пункционной биопсии ПТ пациентам после аллотрансплантации составлял 31 мес. (14; 57).

Манипуляцию проводили в положении пациента лежа на спине после предварительного опорожнения мочевого пузыря. Операционное поле обрабатывали двукратно 10% раствором повидон-йода и 70% раствором этилового спирта. На датчик наносился акустический гель, после чего датчик помещался в стерильный полиэтиленовый чехол. Для визуализации использовался линейный датчик с частотой 8 МГц с пункционным адаптером, который позволяет ввести пункционную иглу в исследуемую область. Биопсию осуществляли стерильной автоматической многоразовой биопсийной системой bard magnum с использованием одноразовой иглы 16 G (кодировка по шкале Gauge).

Далее на ультразвуковом аппарате активизировался режим направляющей пункции, определяли место биопсии.

После определения области биопсии с целью обезболивания мягкие ткани инфильтрировались 0,5% раствором ропивакаина в дозе 2 мг/кг.

После наступления анестезирующего эффекта под ультразвуковым контролем пунктировались мягкие ткани, когда конец пункционной иглы определялся у капсулы трансплантата, производили биопсию. Для адекватного морфологического анализа проводился двукратный забор ткани коркового слоя почки. Первый биоптат помещался в 0,9% раствор NaCl, второй в 10% раствор формалина.

Методы исследования почечных биоптатов

Для гистологического исследования материал пункционных биопсий фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, обезвоживали в спиртах восходящей крепости и заливали в парафин (аппаратная проводка, Tissue-Tek VIP 5 Jr (Sakura)). Из парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 3 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином, трихромом по Массону, проводили ШИК – реакцию. Исследование гистологических препаратов проводили в световом микроскопе «Axio Imager. M2» (Carl Zeiss, Германия) при увеличениях x100, x200 и x400.

Для проведения иммунофлюоресцентного исследования нефиксированный пункционный биоптат помещали в среду Tissue-Tek O.C.T. Compound (Sakura) и замораживали при температуре -30°C. В криостате Tissue-Tek Cryo3 (Sakura) делали серийные срезы толщиной 4-5 мкм, переносили их на предметные стекла, погружали в этиловый спирт и подсушивали препараты 15 минут при комнатной температуре. После этого срезы промывали в трёх сменах PBS по 5 минут, а затем обрабатывали мечеными FITC антителами кролика к IgA, IgG, IgM, C3c, C1q, kappa, lambda, fibrinogen. После инкубации срезов во

влажной камере в течение 60 минут при 37°C их промывали дистиллированной водой, затем в трёх сменах PBS по 5 минут и заключали в 60% забуференный глицерин. Препараты просматривали в световом микроскопе «Axio Imager. M2» (Carl Zeiss, Германия) при увеличениях x100, x200, x400. Иммуногистохимическую реакцию с антителами кролика к C4d проводили на парафиновых срезах с помощью автоматического иммуностейнера «BenchMark ULTRA» (Roche, Швейцария), препараты исследовали в том же микроскопе при аналогичных увеличениях.

Оценка степени фиксации иммуноглобулинов и C3c-компонента комплемента в срезах осуществлялась полуколичественным методом по градации интенсивности свечения: отрицательная реакция (-), слабое свечение (+), умеренное свечение (++) и выраженное свечение (+++).

Полуколичественную и качественную оценку патологии в биоптатах трансплантированных почек осуществляли в соответствии с Banff-классификацией в модификации от 2013 г.

Лабораторные методы исследования

Проанализированы результаты 231 лабораторного исследования, проведенного в отдаленном посттрансплантационном периоде у 130 реципиентов после аллогенной трансплантации трупной почки (АТПП)

В качестве основных критериев функционального состояния ПТ использовали показатели креатинина сыворотки крови (СК), скорость клубочковой фильтрации, суточную протеинурию (СПУ) пациента. Интервал между инструментальной, лабораторной диагностикой и биопсией почки составлял менее трех дней.

Динамика клубочковых функций трансплантата оценивалась по динамике СКФ. Суточную протеинурию и сывороточный креатинин (метод Яффе) в моче оценивали на биохимическом анализаторе «Olympus 680» (Beckman Coulter, США). СКФ рассчитывали по формуле Schwartz G. J., исходя из уровня креатинина и роста ребенка в конкретный момент времени.

$$\text{СКФ (мл/мин/1,73 м}^2\text{)} = \frac{\text{Коэффициент} \times \text{рост (см)}}{\text{СК (мг/дл)}}$$

Коэффициент у детей в возрасте < 1 года = 0,45.

Коэффициент у детей до 13 лет и девочек старше 13 лет = 0,55.

Коэффициент у мальчиков старше 13 лет = 0,7.

Статистические методы обработки данных

Обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета SPSS 21 и Microsoft Office Excel. Для количественных переменных

вычисляли медиану (Me), 25-й и 75-й процентиля. На первом этапе проводили сравнение показателей с помощью критерия Манна-Уитни, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для определения диагностической точности исследованных показателей при выявлении различных состояний трансплантата провели ROC – анализ. Представление об аналитической точности показателя даёт площадь под ROC – кривой (AUC – area under curve), которая принимает значение в диапазоне от 0 до 1. Чем больше значение AUC, тем выше точность показателя при выявлении искомого состояния; AUC от 0,9 до 1 соответствует отличной дискриминирующей способности показателя; от 0,8 – 0,9 – очень хорошей; 0,7 – 0,8 – хорошей; 0,6 – 0,7 – средней; 0,5 – 0,6 – неудовлетворительной; меньше 0,5 – отсутствует. Для значений AUC вычисляли 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Для оценки связи между двумя номинальными переменными использовали таблицы сопряженности и критерий независимости Хи-квадрат (χ^2). Две номинальные переменные считали зависимыми друг от друга при $p < 0,05$.

Критерии распределения почечных трансплантатов на группы

Функция трансплантатов на момент исследования была стабильной. Под стабильной функцией ПТ подразумевался стабильный уровень азотемии, не требующий проведения заместительной почечной терапии гемо- или перитонеальным диализом.

На первом этапе исследования мы проанализировали данные морфологических изменений, которые были выявлены в почечных трансплантатах в отдаленном послеоперационном периоде. В зависимости от результатов гистологических исследований было выделено 5 морфологических групп.

В первую группу вошли 47 (20%) гистологических исследований, в которых не было выявлено патологических изменений, влияющих на функцию трансплантата. Основными критериями для включения биопсийного материала ПТ в эту группу было отсутствие морфологических признаков токсичности ингибиторов кальциневрина (CNI), острого и хронического отторжения, острого канальцевого некроза, гломерулосклероза, пролиферации интимы сосудов, увеличения мезангиального матрикса клубочков, а также интерстициального фиброза и тубулярной атрофии (ИФТА), артериологиалиноза выше 1 степени. Вторая группа включала в себя 28 (12%) исследований, в которых были выявлены признаки кальциневриновой токсичности. Третья группа – 38 (17%) исследований с морфологическими изменениями, характерными для пограничных изменений. Четвертая группа включала 65 (28%) исследований с морфологическими изменениями, которые выявляются при отторжении трансплантата. В пятую группу включены биоптаты с патогистологическими изменениями, не связанными с иммунологическим влиянием или токсичностью ингибиторов кальциневрина. В

эту группу было включено 53 (23%) гистологических исследования с морфологическими признаками обструктивной нефропатии, артериосклероза и рецидивом основного заболевания.

На втором этапе были выделены биоптаты с гистологическими признаками интерстициального фиброза и тубулярной атрофией разной степени выраженности.

ИФТА 1 ст. выявлен у 107 (46%) биоптатов почечных трансплантатов, 104 (45%) гистологических образца имели признаки ИФТА 2 ст. и в 20 (9%) биоптатах определялся ИФТА 3 ст.

В зависимости от данных МЦУГ, результаты ультразвуковых исследований трансплантатов были разделены на 2 группы. 1 группа включала данные 63 (27%) УЗИ и лабораторных показателей ПТ с диагностируемым ПМР, 2 группа – 168 (73%) данных исследований почек без рефлюкса.

Во всех группах при УЗИ патологических объемных образований в ложе и паренхиме ПТ не определялось. Почки имели бобовидную форму, четкие, ровные контуры. Эхоструктура коркового слоя и паренхимы была однородная, корковый слой хорошо дифференцировался. Пирамидки определялись отчетливо. В режиме ЦДК васкуляризация паренхимы трансплантата полная, видно все сосудистое русло от уровня магистральных сосудов до междольковых артерий и вен. Интенсивность окраски сосудистого рисунка во всех отделах почки одинаковая от верхнего до нижнего полюса трансплантата во все фазы сердечного цикла. Допплерограммы полученные с различных участков трансплантата с помощью ИВД были однотипными по форме и величине, имели нормальную форму: быстрый подъем, острый систолический пик, хорошо выраженный диастолический кровоток выше изолинии.

Результаты исследования

Сравнительная оценка лабораторных показателей реципиентов и данных ультразвуковых исследований трансплантатов в морфологических группах

При сравнении лабораторных показателей пяти морфологических групп выявлено, что в первой группе уровень СК, СКФ достоверно выше, чем в других группах ($p < 0,001$). Значения СПУ были ниже в первой группе, чем в 2, 4, 5 группах, сравнение с 3 группой не выявило статистически значимых различий ($p < 0,078$).

Дальнейшее сравнение лабораторных данных пациентов проводилось между группой с гистологическими признаками СNI токсичности и группой с пограничными изменениями. Выявлено, что СПУ, СК выше во 2 морфологической группе ($p < 0,003$). Значимых отличий в СКФ между 2 и 3 группами не было выявлено ($p < 0,073$).

При сравнении показателей СПУ, СК и СКФ 2 морфологической группы с показателями 4 группы и группы с гистологическими изменениями, не

связанными с иммунологическим или медикаментозным влиянием (5 группа), не было выявлено значимых различий ($p > 0,05$).

Сравнение лабораторных показателей детей с гистологическими признаками пограничных изменений в ПТ с группой, в которой выявлены морфологические признаки отторжения почки обнаружено, что уровень СПУ, СК значимо ниже, а СКФ выше в 3 группе, чем в группе с признаками отторжения (табл. 1).

Таблица 1 – Сравнение лабораторных показателей пациентов 3 и 4 группы

Лабораторные показатели	Морфологические группы		p
	3-я (n = 38)	4-я (n = 65)	
	Медиана (интерквартильный размах)		
Протеинурия (мг/сут)	113 (64; 171)	233 (107; 442)	< 0,001
Креатинин (мкмоль/л)	97,5 (83; 136)	133 (97; 186)	0,006
СКФ по Шварцу (мл/мин/1,73 м ²)	80,5 (71,4; 96)	65 (48; 84)	0,011

Было выявлено, что уровень СПУ, СК значимо ниже, а СКФ выше в 3 группе, чем в 5 группе (табл. 2).

Таблица 2 – Сравнение лабораторных показателей пациентов 3 и 5 группы

Лабораторные показатели	Морфологические группы		p
	3-я (n = 38)	5-я (n = 53)	
	Медиана (интерквартильный размах)		
Протеинурия (мг/сут)	113 (64; 171)	185 (103; 309)	0,006
Креатинин (мкмоль/л)	97,5 (83; 136)	142 (105; 197)	0,001
СКФ по Шварцу (мл/мин/1,73 м ²)	80,5 (71,4; 96)	62,5 (45;79)	< 0,001

Значимых отличий между показателями СПУ, СК, СКФ у пациентов с трансплантатами, относящихся к 4 и 5 группам, выявлено не было ($p > 0,05$).

На первом этапе оценивались различия объемов ПТ в зависимости от группы. Для всех групп распределение объема трансплантата являлось одинаковым и не имело значимых различий ($p > 0,05$).

Проведено сравнение гемодинамических показателей аллотрансплантатов. Установлено, что значения PI на уровне ОПА значимо выше у трансплантатов из группы «пограничные изменения», чем у почек 5 группы. Значения PI, измеренные на уровне ОПА, достоверно ниже у ПТ из

группы «отторжение», чем у трансплантатов из группы «пограничные изменения» (рис. 2).

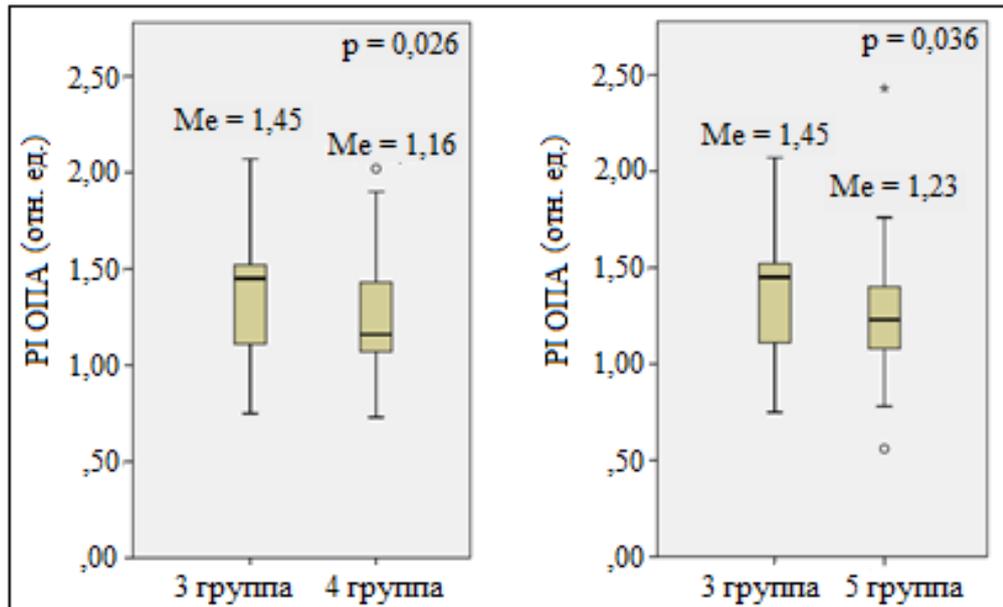


Рисунок 2 – Диаграмма для Box plot для значений PI на уровне ОПА у трансплантатов 3, 4, 5 морфологических групп

Выявлено, что среднее значение показателя PI ср. МДА значительно выше в 3 группе, чем в 5 (рис. 3).

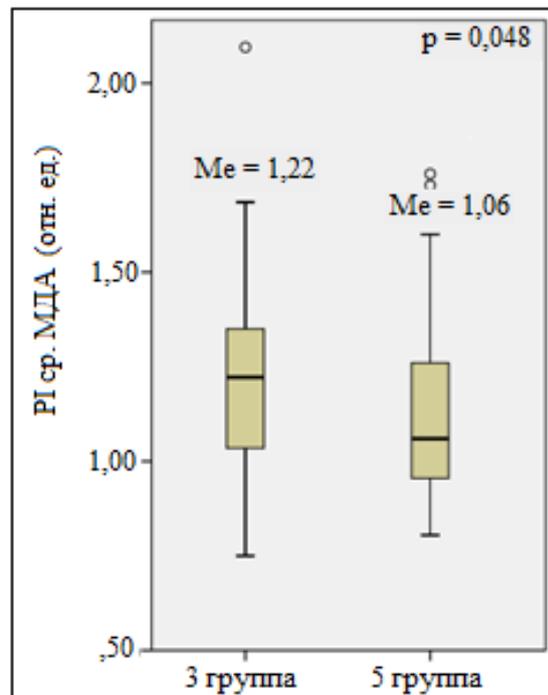


Рисунок 3 – Диаграмма Box plot для средних значений PI на уровне МДА трансплантатов из 3 и 5 группы

Сравнительная оценка лабораторных показателей пациентов и данных ультразвуковых исследований трансплантатов с разной степенью интерстициального фиброза и тубулярной атрофии

Проведено сравнение лабораторных показателей детей с выявленными гистологическими признаками ИФТА 1 ст. в трансплантате с реципиентами, у которых определялись морфологические изменения характерные для ИФТА 2 и 3 ст. Значения СПУ, СК выше, а СКФ ниже у пациентов с ИФТА 2 и 3 ст., чем с ИФТА 1 ст. в ПТ ($p < 0,001$). Сравнение лабораторных показателей детей с признаками ИФТА 2 ст. с реципиентами, у которых выявлен ИФТА 3 ст. в ПТ показал значимые различия. Показатели СПУ, СК были значимо выше, а СКФ ниже у пациентов с ИФТА 3 ст., чем у детей с ИФТА 2 ст. в ПТ ($p < 0,001$).

Статистический анализ ультразвуковых показателей ПТ выявил, что объемы почек с разной степенью ИФТА не имеют статистически значимых различий ($p > 0,05$). При оценке показателей ИВД установлено, что у трансплантатов с гистологическими признаками ИФТА 2 ст. показатели V_{ps} и V_{ed} , измеренные на уровне ОПА, значительно ниже, чем у почек с ИФТА 1 ст. ($p < 0,001$) (рис. 4).

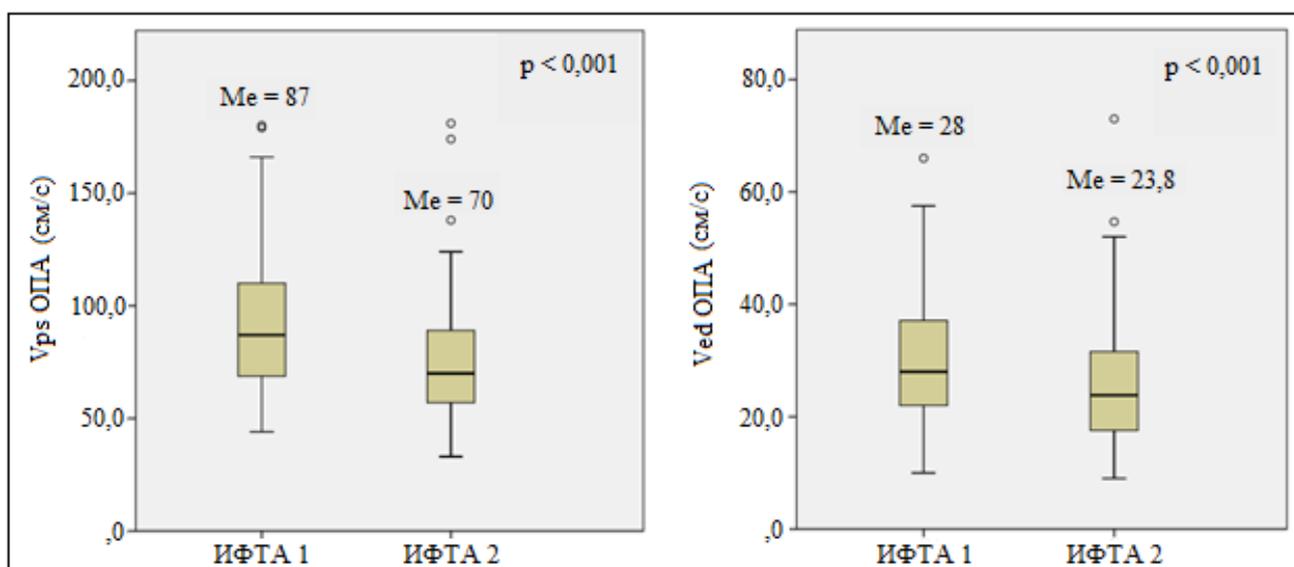


Рисунок 4 – Диаграмма Box plot для значений V_{ps} ОПА и V_{ed} ОПА у трансплантатов с ИФТА 2 ст. и ИФТА 1 ст.

Диагностическая точность V_{ps} ОПА и V_{ed} ОПА при выявлении ИФТА 2 ст. от ИФТА 1 ст. представлена на рисунке 5. AUC показателя V_{ps} ОПА составила 0,657 (95% ДИ; 0,583 – 0,730), для V_{ed} ОПА AUC = 0,640 (95% ДИ; 0,565 – 0,714).

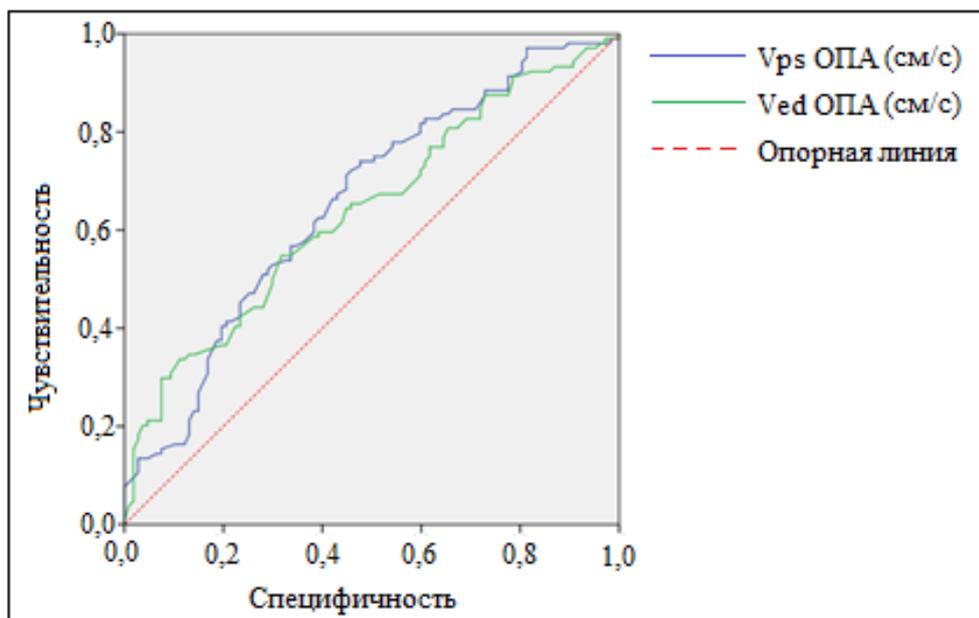


Рисунок 5 – ROC-кривые Vps ОПА и Ved ОПА при выявлении ИФТА 2 ст. от ИФТА 1 ст.

При дальнейшей статистической обработке данных показателей гемодинамики выявлено, что у трансплантатов с гистологическими признаками ИФТА 3 ст. показатели IR, PI, измеренные на уровне ОПА, и средние значения PI, измеренные на уровне МДА, ниже, чем у трансплантатов с признаками ИФТА 2 ст. (рис. 6).

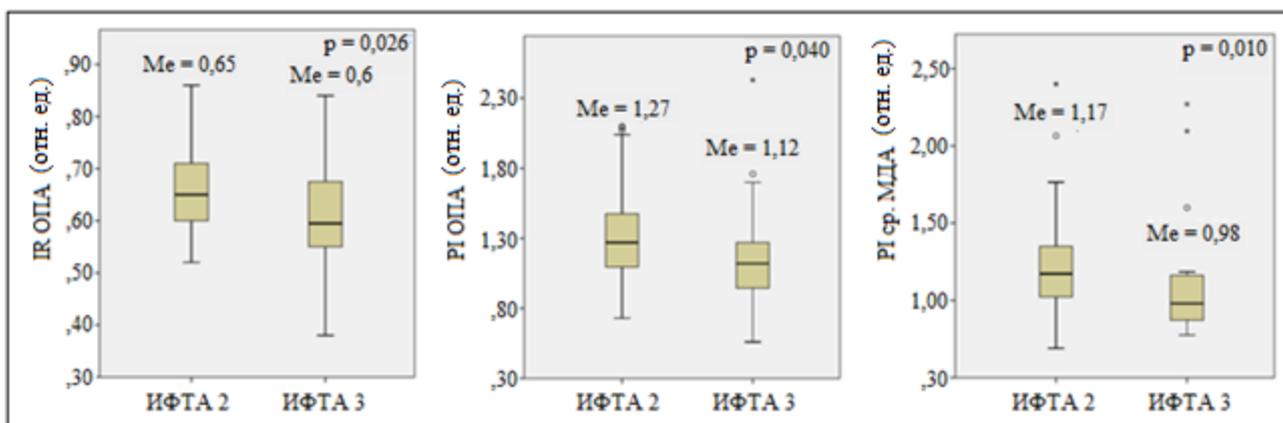


Рисунок 6 – Диаграмма Box plot для значений IR ОПА, PI ОПА и PI ср. МДА у трансплантатов с ИФТА 3 ст. и ИФТА 2 ст.

Диагностическая точность PI ОПА, RI ОПА и RI ср. МДА при выявлении ИФТА 3 ст. от ИФТА 2 ст. представлена на рисунке 7. Для IR ОПА AUC = 0,658 (95% ДИ; 0,510 – 0,805), для PI ОПА AUC = 0,645 (95% ДИ; 0,502 – 0,789), для среднего PI ср. МДА AUC = 0,682 (95% ДИ; 0,536 – 0,827).

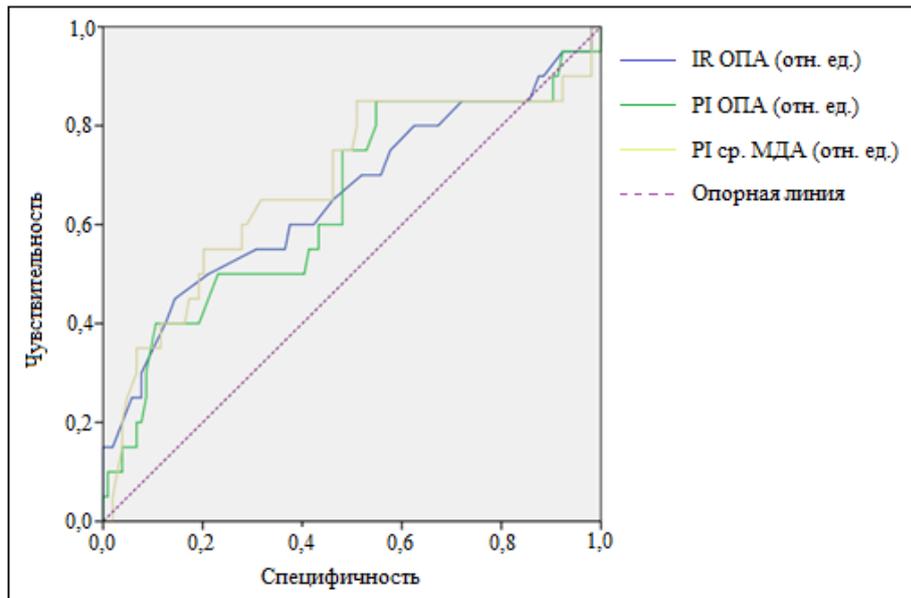


Рисунок 7 – ROC-анализ показателей IR ОПА, PI ОПА и PI ср. МДА при выявлении ИФТА 3 ст. от ИФТА 2 ст.

Оценка гемодинамических показателей трансплантатов с признаками ИФТА 3 ст. показала, что V_{ps} , V_{ed} , IR, PI, измеренных на уровне ОПА, достоверно ниже в сравнении с почками, у которых были признаки, характерные для ИФТА 1 ст. (рис. 8).

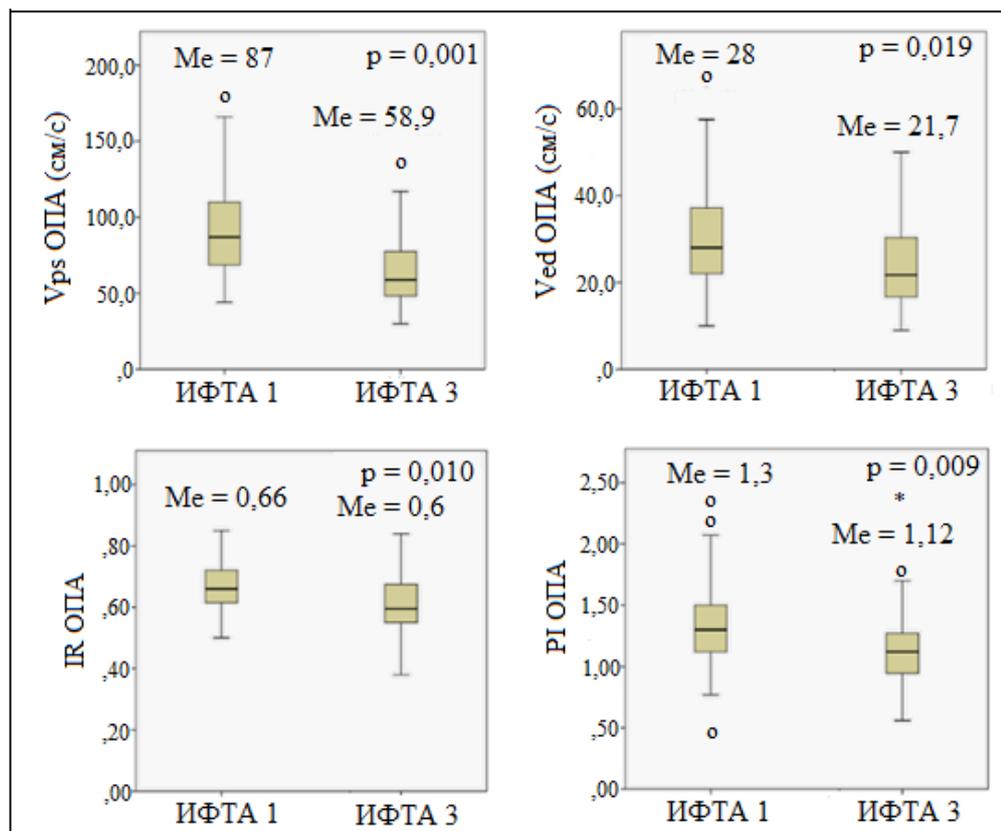


Рисунок 8 – Диаграмма Box plot для значений V_{ps} ОПА, V_{ed} ОПА, IR ОПА, PI ОПА у трансплантатов с ИФТА 3 ст. и ИФТА 1 ст.

Диагностическая точность Vps ОПА, Ved ОПА, IR ОПА и PI ОПА при выявлении ИФТА 3 ст. от ИФТА 1 ст. представлена на рисунке 9. Для Vps ОПА AUC = 0,743 (95% ДИ; 0,620 – 0,866), для Ved ОПА AUC = 0,665 (95% ДИ; 0,526 – 0,804), для IR ОПА AUC = 0,682 (95% ДИ; 0,532 – 0,831), для PI ОПА AUC = 0,685 (95% ДИ; 0,543 – 0,826).

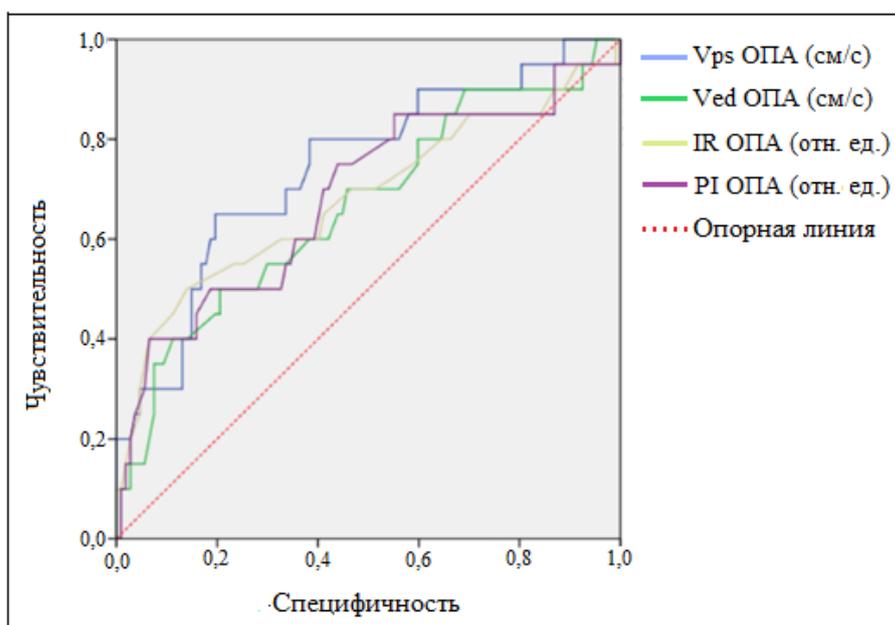


Рисунок 9 – ROC-анализ показателей Vps ОПА, Ved ОПА, IR ОПА и PI ОПА при выявлении ИФТА 3 ст. от ИФТА 1 ст.

Сравнительная оценка лабораторных показателей реципиентов и данных ультразвуковых исследований трансплантатов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и без рефлюкса

Статистический анализ лабораторных показателей – СПУ, СК, СКФ, у пациентов с рефлюксом в ПТ и детей без ПМР в почку не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Проанализирована связь развития эпизодов инфекции мочевыводящих путей (ИМП) с наличием рефлюкса в трансплантат. Выявлено, что у 43 (90 %) трансплантатов с ИМП имелся рефлюкс. Развитие ИМП в отдаленном посттрансплантационном периоде достоверно связано с наличием рефлюкса ($\chi^2 = 118,604$, $p < 0,001$).

Следующим этапом определялась связь наличия рефлюкса в трансплантат с увеличением размеров ЧЛС. У 38 (72 %) трансплантатов с расширенной чашечно-лоханочной системой при наполненном мочевом пузыре и сокращением ЧЛС после микции был выявлен рефлюкс. Было установлено, что расширение ЧЛС значимо связано с наличием рефлюкса ($\chi^2 = 68,439$, $p < 0,001$).

Статистический анализ показателей гемодинамики (Vps, Ved, IR, PI), измеренных на уровне общей почечной артерии, сегментарных, междолевых,

дуговых и междольковых артерий у трансплантатов с рефлюксом и без рефлюкса не выявил значимых отличий ($p > 0,05$)

Также не было установлено значимой связи между степенью ИФТА и наличием рефлюкса ($\chi^2 = 0,139, p = 0,933$) и между степенью гиалиноза и наличием ПМР ($\chi^2 = 0,091, p = 0,778$).

Связи между степенью интимального артериита и наличием рефлюкса не выявлено ($\chi^2 = 0,456, p = 0,518$).

Значимая связь между степенью фиброза интимы артерий и наличием рефлюкса отсутствовала ($\chi^2 = 0,927, p = 0,349$).

Выводы

1) Не выявлено достоверных изменений объема, показателей гемодинамики, измеренных на уровне магистральных и периферических сосудов почечных трансплантатов со стабильной азотовыделительной функцией и субклиническими проявлениями иммунологического и медикаментозного влияния ($p > 0,05$).

2) Наиболее информативными для диагностики прогрессирования интерстициального фиброза почечного аллотрансплантата являются показатели IR, PI, Vps, Ved, измеренные на уровне общей почечной артерии, по мере прогрессирования интерстициального фиброза отмечается их снижение ($p < 0,05$).

3) Проведенное исследование показало, что предрасполагающим фактором к развитию пузырно-мочеточникового рефлюкса в почечный трансплантат является врожденная патология мочевыделительной системы, приведшая к развитию ХБП у пациента (43%).

4) Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей в посттрансплантационном периоде, расширение верхних мочевыводящих путей трансплантата при наполненном мочевом пузыре, сокращение ЧЛС после микции, позволяет заподозрить у реципиента ПМР в почечный трансплантат и служит показанием для проведения восходящей микционной цистоуретрографии.

Практические рекомендации

1) После аллогенной трансплантации почки у реципиентов детского возраста в отдаленном посттрансплантационном периоде для оценки морфофункционального состояния почечного трансплантата должно проводиться комплексное обследование функции трансплантата, включающие в себя лучевые, лабораторные методы.

2) При проведении ультразвукового исследования всем пациентам после аллогенной трансплантации почки необходимо определение размеров верхних мочевыводящих путей трансплантата при наполненном мочевом пузыре и после мочеиспускания.

3) Для диагностики субклинических изменений и коррекции иммуносупрессивной терапии, гистологическое исследование почечного трансплантата мы рекомендуем проводить один раз в два года.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Пыков М.И. Ультразвуковая диагностика пузырно-мочеточникового рефлюкса в почечный трансплантат у детей после аллогенной трансплантации трупной почки / М.И. Пыков, Д.Б. Эктов, А.Л. Валов, М.С. Молчанова // *Consilium medicum. Педиатрия.* – 2019. – № 2 – С.89-93
2. Эктов Д.Б. Гемодинамика в почечном трансплантате у детей при различных морфологических изменениях в отдаленном посттрансплантационном периоде / Д.Б. Эктов, М.И. Пыков, А.Л. Валов, М.С. Молчанова, Б.Л. Кушнир, А.В. Мартыненко // *Медицинский Совет.* – 2021. – №. 1. С 286 – 293
3. Пыков М.И. Изменения гемодинамических показателей в почечном трансплантате у детей / М.И. Пыков, Д.Б. Эктов // *Радиология – практика.* – 2021. – №. 4. С. 76 – 87
4. Пыков М.И. Параметры гемодинамики почечного трансплантата с разной степенью интерстициального фиброза и тубулярной атрофии в отдаленном посттрансплантационном периоде у детей / М.И. Пыков, Д.Б. Эктов К.Г. Васильев, Б.Л. Кушнир, А.В. Мартыненко // *"Вестник РНЦРР"* – 2021. – Т. 21. – №. 4. С. 138 – 154.

Список сокращений и условных обозначений

АТП – аллогенная трансплантация трупной почки
 ДА – дуговые артерии
 ИВД – импульсно-волновая доплерография
 ИМП – инфекция мочевыводящих путей
 ИФТА – интерстициальный фиброз и атрофия канальцев
 МА – междольковые артерии
 МДА – междольковые артерии
 МЦУГ – микционная цистоуретрография
 ОПА – общая почечная артерия
 ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс
 ПТ – почечный трансплантат
 СА – сегментарные артерии
 СК – сывороточный креатинин
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 СПУ – суточная протеинурия
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЧЛС – чашечно-лоханочная система

CNI – (calcineurin inhibitors) ингибиторы кальциневрина

HLA – (human leukocyte antigens) человеческие лейкоцитарные антигены

IR – (index resistive) индекс резистентности

PI – (pulsatility index) пульсационный индекс

PI ср. – среднее значение пульсационного индекса

Ved – (end diastolic velocity) минимальная скорость кровотока в диастолу

Ved ср. – среднее значение минимальной скорости кровотока в диастолу

Vps – (peak systolic velocity) максимальная скорость кровотока в систолу

Vps ср. – среднее значение максимальной скорости кровотока в систолу