

Галеев Шамиль Ринатович

**Медикаментозная индукция иммуносупрессии
и иммуносупрессивная терапия при трансплантации почки**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва, 2024

Работа выполнена в: Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Готье Сергей Владимирович**

Официальные оппоненты:

Шабунин Алексей Васильевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»; заведующий кафедрой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Герасимова Ольга Анатольевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник группы трансплантологии отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения трансплантологии и диализа, профессор кафедры трансплантологии, нефрологии и искусственных органов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита диссертации состоится «26» ноября 2024 г. в 14.00 часов на заседании Диссертационного Совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, дом 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, а также на сайте <http://www.transpl.ru>.

Автореферат разослан « »

2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного Совета ДСТИО 001.21
кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Трансплантация почки (ТП) в настоящее время является стандартом лечения терминальной почечной недостаточности (ТПН), обеспечивая максимальную продолжительность жизни, высокое ее качество и социальную реабилитацию реципиентов при высокой экономической эффективности трансплантации почки в сравнении с другими методами заместительной почечной терапии [Андрусев А.М., 2022, Готье С.В., 2022, Strohmaier S., 2022, Tonelli M., 2011]. Успех трансплантации солидных органов стал возможен благодаря признанию того, что повреждение трансплантата вызывается иммуноопосредованным процессом, который может быть купирован медикаментозно. Одним из важных этапов стало открытие циклоспорина А (CsA) и разработка клинических протоколов иммуносупрессивной терапии, основанных на его применении [Calne R.Y., 1979]. Благодаря этому с начала 1980-х годов годовая выживаемость почечных трансплантатов увеличилась с 60 до 80% и более [Miach P.J., 1986]. Более позднее открытие новых молекул, таких как такролимус, микофеноловая кислота и ее производные, эверолимус и сиролимус, хотя и внесли свой вклад в улучшение выживаемости как почечных трансплантатов, так и реципиентов, уже не принесли столь революционных изменений, как внедрение в клинику циклоспорина А [Lentine KL, 2022]. Несмотря на то, что такролимус в профилактике развития острой реакции отторжения превосходит по эффективности CsA, он имеет схожий профиль нежелательных явлений, из-за которых происходит потеря почечного трансплантата, а также провоцируется развитие артериальной гипертензии и нарушений углеводного обмена [Azarfar A., 2018, Bentata Y., 2019]. В раннем посттрансплантационном периоде у реципиентов донорской почки, когда рекомендуемые дозы и концентрации препарата наиболее высоки, острая нефротоксичность является самым частым нежелательным эффектом [Шабунин А.В., 2023]. При этом иммунологический конфликт продолжает оставаться одним из основных этиологических факторов утраты функций почечных трансплантатов [Lai X., 2021]. По данным ряда авторов, до 42,2% случаев возврата на диализ спровоцированы развитием реакции отторжения [Van Loon E., 2020].

Важную роль в выживаемости почечных трансплантатов играют исходное состояние донорского органа, степень иммунологической совместимости, длительность холодовой, первичной и продолжительность вторичной тепловой ишемии, тяжесть реперфузионных повреждений [Данович Г.М., 2013, Галеев Ш.Р., 2020]. Неспецифические повреждения значимо повышают уровень иммунного ответа, для контроля над которым требуется увеличение доз ингибиторов кальциневрина (CNIs), оказывающих нефротоксическое и дополнительное повреждающее воздействие на почечный трансплантат, снижающих его функциональные возможности. Установлено, что отсроченная функция почечного трансплантата ассоциирована с более выраженной частотой развития острой реакции отторжения [Райниене Т., 2005, Budhiraja P., 2022], а применяемые режимы индукционной иммуносупрессивной терапии не всегда оказываются достаточно эффективными [Lee H., 2021].

Решением данной проблемы может быть применение препаратов, обеспечивающих эффективную индукцию иммуносупрессии, которые бы

обеспечивали надежную профилактику развития острой реакции отторжения и были лишены недостатков, присущих ингибиторам кальциневрина. В настоящее время в трансплантационных центрах наиболее широко применяются антагонист рецептора ИЛ-2R α (базиликсимаб), кроличий антилимфоцитарный иммуноглобулин и, в значительно меньшей степени, лошадиный антилимфоцитарный иммуноглобулин [Горайнов В. А., 2011, Колбин А. С., 2013, Арзуманов С.В., 2015, Арзуманов С.В., 2016, Боровкова Н. В., 2018]. В свою очередь, последние при применении в стандартных дозах ассоциируются с более частым риском развития инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде и злокачественных новообразований в отдаленном [Clesca P., Dirlando M., 2007].

Вопросы поиска оптимальных протоколов, обеспечивающих надежную профилактику развития острой реакции отторжения почечного трансплантата при минимизации нежелательных явлений, обусловленных применением данных препаратов, остаются далеки от разрешения. Разработка, научное обоснование новых безопасных режимов иммуносупрессивной терапии, направленных на надежное предотвращение развития острой реакции отторжения в раннем посттрансплантационном периоде, остаются актуальными, а их внедрение позволит улучшить исходы трансплантации почки, снизив бремя ранних дисфункций трансплантата, обусловленных иммунологическим конфликтом.

Цель исследования

Улучшение результатов трансплантации почки посредством оптимизации, научного обоснования эффективности и безопасности медикаментозной иммуносупрессии в ранние сроки после трансплантации.

Задачи исследования

1. Разработать режим индукции иммуносупрессии, основанный на комбинированном применении препаратов, влияющих на разные звенья иммунного ответа, и оценить его безопасность по результатам динамики лабораторных показателей крови у реципиентов почки.
2. Провести анализ показателей функции трансплантированной почки у реципиентов, получивших комбинированную индукцию иммуносупрессии.
3. В группах реципиентов почки, получивших различные варианты индукции иммуносупрессии, провести сравнительный анализ динамики концентрации креатинина, мочевины, альбумина в сыворотке крови в течение 6 месяцев после трансплантации.
4. Оценить клиническую эффективность комбинированной схемы индукции иммуносупрессии и отдельно препаратов антагониста рецептора ИЛ-2R α ; антилимфоцитарных антител в стандартной дозе или антилимфоцитарного иммуноглобулина в низкой дозе на основании сравнения потребности в диализе у реципиентов в ранние сроки после трансплантации почки.
5. Провести сравнительный анализ влияния различных режимов индукции иммуносупрессии у реципиентов почки на концентрацию гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов в течение первых 6 месяцев после трансплантации.

6. Провести сравнительный анализ влияния различных режимов индукции иммуносупрессии на динамику показателей лейкоцитарного звена крови у реципиентов почки в первые 6 месяцев после трансплантации.

7. Оценить безопасность и эффективность отсроченного назначения такролимуса в капсулах пролонгированного действия у реципиентов почечного трансплантата после применения различных вариантов индукции иммуносупрессии.

8. Проанализировать режим применения глюкокортикостероидов в зависимости от схемы индукции иммуносупрессии.

Научная новизна

Впервые был разработан, научно обоснован и применен режим иммуносупрессивной терапии, основанный на комбинированном применении двух препаратов: антагониста рецепторов интерлейкина-2R α и антитимоцитарного иммуноглобулина в низкой дозе.

На основании сравнения результатов трансплантации почки в зависимости от режима индукции иммуносупрессивной терапии, доказано преимущество режима индукции иммуносупрессии, основанного на комбинации лимфоцитистоощающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α , в отношении непосредственных результатов трансплантации почки в виде более ранней и стабильной функции трансплантата, уменьшения потребности в заместительной почечной терапии методом диализа в раннем посттрансплантационном периоде, уменьшения числа отторжений в период до 6 месяцев после трансплантации.

Доказана безопасность и эффективность отсроченного назначения такролимуса в капсулах пролонгированного действия у реципиентов почечного трансплантата на фоне режима комбинированной иммуносупрессивной терапии в ранние сроки после трансплантации.

Теоретическая и практическая значимость

Разработана научная концепция повышения эффективности медикаментозной индукции иммуносупрессии за счет сочетанного воздействия на разные звенья иммунного ответа.

Разработана и впервые внедрена в клиническую практику оригинальная методика индукционной иммуносупрессии, основанной на комбинации антагониста рецепторов интерлейкина-2R α и антитимоцитарного иммуноглобулина в низких дозах, которая позволила улучшить клинические результаты трансплантации почки.

Проведен сравнительный анализ различных режимов индукции иммуносупрессивной терапии и их влияния на функцию почки и исходы трансплантации.

Практическое значение имеют разработанный алгоритм применения протокола комбинированной индукции иммуносупрессии и данные о его эффективности и безопасности.

Для практического здравоохранения предложен надежный, легко воспроизводимый и безопасный режим индукции иммуносупрессии, эффективно предотвращающий развитие острой реакции отторжения в раннем

посттрансплантационном периоде. Определена возможность отсроченного назначения такролимуса в виде капсул пролонгированного действия у реципиентов почечного трансплантата.

Методология и методы исследования

Исследование было произведено методом ретроспективного анализа результатов трансплантаций почки, выполненных совершеннолетним реципиентам в период с 01.01.2020 по 31.01.2022 гг. в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова»). В исследование включены клинические данные доноров и реципиентов, данные общих анализов крови, биохимических анализов крови, иммунологические тесты, результаты инструментальных и функциональных методов исследований. Длительность наблюдения составила 6 месяцев после трансплантации почки.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Индукция иммуносупрессии, основанная на комбинации антагониста рецептора IL-2R α и лимфоцитистоощающих антител, является безопасной и может быть применена у реципиентов при трансплантации почки.
2. Комбинированное применение препаратов, влияющих на разные звенья иммунного ответа (лимфоцитистоощающих антител и антагониста рецептора IL-2R α), реализует более выраженный, по сравнению с отдельным применением каждого из препаратов указанных классов, биологический эффект.
3. Разработанная, научно обоснованная и внедренная в клиническую практику методика индукции иммуносупрессии, основанная на комбинации лимфоцитистоощающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α , в сочетании с отсроченным назначением такролимуса в виде капсул пролонгированного действия улучшает непосредственные результаты трансплантации почки.
4. Режим комбинированной индукции иммуносупрессии позволяет безопасно уменьшить дозу глюкокортикостероидов при сроке наблюдения до 6 месяцев после трансплантации почки.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется: объемом проведенных исследований (в исследование включен анализ лечения 652 реципиентов почечного трансплантата, учтены исходные характеристики донорских почек, использованных для трансплантации), и применением современных стандартизированных лабораторных и инструментальных методов исследования, методами статистической обработки.

Апробация диссертации состоялась 14 июня 2024 года на заседании объединенной научной конференции научных и клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России и кафедры трансплантологии и искусственных органов Федерального государственного автономного образовательного учреждения

высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Результаты исследований и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: V Российском национальном конгрессе с международным участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 2020 г.) Научно-практической конференции «Современные аспекты клинической медицины» (Волжский, 2022 г.), XI Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2022 г.), Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы трансплантологии», посвященной 10-летию трансплантации органов на Дону, (Ростов-на-Дону, 2023 г.), II ежегодной научно-практической конференции «Современные аспекты клинической медицины. Школа-семинар по нефрологии» (Волжский, 2023 г.), VI Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (с международным участием) (г. Москва, 2023 г.), Научно-практической конференции «Актуальные рекомендации по ведению пациентов до и после трансплантации» (г. Москва, 2024 г.), Межрегиональной научно-практической конференции: «Актуальные проблемы нефрологии, урологии, терапии: междисциплинарные подходы» Южного и Северо-Кавказского Федеральных округов (г. Волгоград, 2024 г.), III Ежегодной научно-практической конференции «Современные аспекты клинической медицины: актуальные вопросы гепатологии и нефрологии» (г. Волжский, 2024 г.), 11-ой Научно-практической конференции с международным участием «Тренды современной трансплантологии» (г. Москва, 2024 г.).

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по темам: «Разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов (почки, печени), направленных на пролонгирование функции трансплантата и полную реабилитацию, включая репродуктивную функцию и способность к рождению здоровых детей» (2018-2020 гг.), «Биомаркеры фиброза трансплантированной почки: клинические, морфологические, биохимические корреляции и роль в улучшении отдаленного прогноза реципиентов» (2021-2023 гг.), «Органозамещающие и реконструктивные операции на органах мочеполовой системы» (2021-2023 гг.).

Внедрение результатов исследования в практическую работу

Результаты исследования используются в работе хирургического отделения №1 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, хирургического отделения №1 Филиала ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Волжский, Волгоградская область), отделения пересадки почки Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства Здравоохранения Республики Татарстан»; в образовательном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего

образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), на кафедре урологии, нефрологии и трансплантологии Казанской государственной медицинской академии – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Диссертантом самостоятельно сформулирована и обоснована концепция, определены цель и задачи, разработан дизайн исследования. Автором лично разработана методика индукции иммуносупрессии, основанной на комбинированном применении двух биологических препаратов: антагониста рецепторов интерлейкина-2R α и низких доз анти timоцитарного иммуноглобулина. Автор принимал участие и самостоятельно выполнял операции трансплантации почки от живых и посмертных доноров, организовывал и осуществлял лечебный процесс у пациентов после проведенных операций. Диссертантом самостоятельно проведены анализ и статистическая обработка полученных данных.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, из них 13 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, 11 статей в изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных; 1 глава в монографии.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 248 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 26 отечественных и 238 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 81 таблицей, 67 рисунками и 4 схемами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 652 пациента в возрасте от 18 до 77 лет, которым в период с 01.01.2020 по 31.01.2022 в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» были выполнены 652 трансплантации почки. Отбор больных, их обследование и лечение проводилось ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России. Наблюдение за исходами трансплантации почки осуществлялось на протяжении последующих 6 месяцев. В исследовании учитывались показатели почечной функции, частота острых реакций отторжения, доля пациентов, сохраняющих зависимость от диализных методов лечения, и летальность по окончании периода наблюдения.

Методы обследования пациентов

С целью выявления противопоказаний к трансплантации почки и их своевременного устранения все пациенты перед трансплантацией почки от живого родственного донора или перед постановкой в лист ожидания на трансплантацию почки проходили обследование в соответствии с локальным протоколом трансплантационного центра и учетом национальных клинических рекомендаций по трансплантации почки. Для решения вопроса о возможности прижизненного донорства почки потенциальные родственные доноры обследовались в соответствии с локальным протоколом трансплантационного центра и учетом национальных клинических рекомендаций. Объем обследования прижизненных доноров почки был сопоставимым с объемом обследования потенциальных реципиентов. Объем обследования доноров определялся потребностью вынесения экспертного «заключения консилиума врачей-специалистов о возможности изъятия почки», определенного статьей 11 Закона Российской Федерации от 22.12.1992 N 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека», статьей 47 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".

С целью оценки качества исходных свойств и особенностей донорских почек и учета «донорского» фактора в исходах трансплантации почки для последующего анализа были учтены следующие параметры: возраст, пол, вид донорства, индекс массы тела, уровень креатинина и мочевины, длительность холодовой ишемии и длительность оперативного вмешательства, анатомические особенности донорского органа (в том числе потребность сосудистых реконструкций)

С целью оценки возможного влияния неиммунологических факторов на исходы трансплантации со стороны реципиента оценивались возраст реципиента на момент трансплантации, пол, вид и длительность заместительной почечной терапии, доля пациентов с сахарным диабетом. Также учитывались такие факторы, как идентичность, совпадение или несовпадение по группе крови,

общее количество несовпадений по А, В и Dq локусам системы HLA в паре донор-реципиент.

Факт отторжения почечного трансплантата констатировался на основании изменения клинико-лабораторных показателей, результатов инструментальных методов исследований – верификация диагноза осуществлялась морфологическим методом.

С целью определения частоты и степени выраженности нежелательных реакций, связанных с введением препаратов для индукционной иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде у реципиентов, анализировались следующие факторы: уровень гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови – в 0, 1, 3, 5, 7, 14, 30, 90 и 180 сутки после трансплантации. Для оценки эффективности исследуемых протоколов и оценки результатов проведенной трансплантации почки у реципиентов донорской почки в качестве маркера были избраны уровни креатинина, анализируемые в 0, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 14, 30, 60 и 90 сутки после трансплантации, а также мочевины и альбумина, оцениваемые через 30, 60 и 90 дней после пересадки. Операция по трансплантации почки проводилась по стандартной методике.

Режимы индукционной и поддерживающей иммуносупрессивной терапии

Все пациенты в зависимости от режима медикаментозной иммуносупрессивной терапии были разделены на 4 группы: исследуемую (N=80), индукционная иммуносупрессия у которых была обеспечена комбинацией антагониста рецептора IL-2R α и низких доз анти- лимфо/тимоцитарного иммуноглобулина, и три группы сравнения. В группе сравнения I (N=500), пациенты получали индукцию применением антагониста рецептора IL-2R α ; в группе сравнения II (N=34) пациенты в качестве индукционной иммуносупрессии получали стандартные дозировки антилимфоцитарного иммуноглобулина; и группа сравнения III, пациенты, у которых индукция иммуносупрессивной терапии была осуществлена низкими дозами антитимоцитарного иммуноглобулина. Так же различался и режим поддерживающей медикаментозной иммуносупрессии: в исследуемой группе, в отличие от всех групп сравнения, у пациентов применялся режим отсроченного назначения CNI и препаратов группы антипролиферативных агентов.

Всем пациентам после трансплантации проводилась профилактика цитомегаловирусной инфекции в течение 200 дней препаратом валганцикловир с расчетом дозы препарата по СКФ. Профилактика инфекции, вызываемой *Pneumocystis jirovecii*, осуществлялась препаратом Ко-тримоксазол в дозе 480 мг через день на протяжении 90 дней. Целевые значения CNI были идентичны для всех групп.

Методы статистического анализа

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики представлены в виде наблюдаемого числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных и среднего ($\pm$ стандартное отклонение) и медианы (1-ый и 3-ий квартили) – для количественных переменных с симметричным распределением, и медианы (1-ый и 3-ий квартили) – для количественных переменных с асимметричным распределением отличным от нормального. Для оценки симметричности выборочного распределения использовался коэффициент асимметрии (критическим считали абсолютное значение коэффициента равное 1,96), для тестирования гипотезы о соответствии выборочного распределения нормальному закону использовался тест Шапиро-Уилка.

С целью обеспечения баланса в отношении основных предикторов исходов проводилась процедура псевдорандомизации 2:1, в качестве метода оценки propensity score использовалась бинарная логистическая регрессия, отбор наблюдений для последующего анализа проводился методом ближайшего соседа. Для оценки достигнутого баланса использовались стандартизованные разницы средних, критическим значением считали 0,2.

Для сравнения двух групп в отношении количественных переменных в зависимости от характеристик выборочного распределения использовался t-тест Уэлча и тест Манна-Уитни. Для сравнения групп в отношении количественных переменных использовался тест Краскела-Уоллиса, в качестве метода для попарных post hoc сравнений использовался тест Данна с поправкой Холма. Для сравнения групп в отношении качественных переменных использовался точный тест Фишера, при проведении post hoc сравнений применялась поправка Холма. Для исследования количественных показателей в динамике использовались смешанные линейные модели с включением времени наблюдения, индикатора групп, а также термина взаимодействия между ними в качестве ковариат, в качестве случайного фактора выступал уникальный индикатор пациента. Зависимые переменные с правосторонней асимметрией включались в модели после логарифмической трансформации, при наличии левосторонней асимметрии или нулевых значений проводилась ранговая трансформация. При post hoc сравнении групп между собой использовались стандартные ошибки Хубера-Уайта 4 типа. Для контроля инфляции ошибки I рода при проведении попарных сравнений использовалась поправка Холма. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ, ПОЛУЧИВШИХ КОМБИНИРОВАННУЮ ИНДУКЦИЮ ИММУНОСУПРЕССИИ (АНТАГОНИСТ IL-2 R α И ПОЛИКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА В НИЗКОЙ ДОЗЕ)

Было проанализировано 80 случаев трансплантации почки после применения исследуемого протокола индукционной иммуносупрессии. В 40 случаях почки для трансплантации были получены от посмертных доноров и в 40 – от живых родственных доноров. Соотношение мужчин доноров к донорам женщинам составило 0,95/1. В случае прижизненного донорства донорами выступали родители (28 случаев), сибсы (9 случаев), и по одному случаю – дочь, дед и тетка.

Из 40 почек, полученных от посмертных доноров с констатированной смертью головного мозга, 3 почки были получены от доноров, погибших в результате травмы головного мозга, 37 почек от доноров, погибших от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Из них 23 почки получены от доноров, соответствующих критериям стандартного донора, 17 почек получены от доноров, характеризующихся как доноры с расширенными критериями. Средний возраст доноров составлял 50,9 ($\pm 10,5$) лет, для прижизненного – 51,7 ($\pm 11,3$) лет, для посмертного донора – 50 ($\pm 9,8$) лет. Всего было получено 29 почек от доноров O(I) группы крови, 19 – A(II) группы крови, 19 – B(III) и 13 от доноров AB(IV) группы крови.

Средний вес донора составил 80,7 ($\pm 15,5$) кг, для прижизненного 76,8 ($\pm 10,9$) кг, для посмертного донора 84,5 ($\pm 18,4$) кг. Средний индекс массы тела доноров составил 28,2 ($\pm 5,5$), для прижизненного 28,3 ($\pm 4,6$), для посмертного 28 ($\pm 6,3$).

Прижизненные доноры на момент изъятия имели достоверно лучшие показатели почечной функции ($p < 0,05$), определенные через показатели креатинина, мочевины и альбумина.

Всего в целях трансплантации было получено 35 (43,8%) правых и 45 (56,2%) левых почек, а при прижизненном донорстве было использовано 14 (35%) правых и 26 (65%) левых почек.

Средний возраст реципиентов почечного трансплантата составил 39,7 ($\pm 13,1$) лет, реципиенты почек, полученных от прижизненных доноров, были достоверно моложе 32,1 ($\pm 8,1$) ($p < 0,05$) реципиентов почек, получивших орган от посмертных доноров 47,3 ($\pm 12,7$). Данное различие объясняется тем, что в большинстве (70%, N=28) случаев прижизненными донорами являлись родители для своих детей. Из 80 реципиентов почки сахарный диабет был у 14 (17,5%) реципиентов. Десяти реципиентам с сахарным диабетом 1 типа было выполнено 5 трансплантаций от прижизненного и 5 от посмертного доноров. Четырем реципиентам с сахарным диабетом 2 типа было выполнена 1 трансплантация от прижизненного и 3 от посмертного донора.

Средняя длительность заместительной почечной терапии к моменту трансплантации составила 31,7 ($\pm 36,7$) месяца и была достоверно меньше ($p < 0,05$) в случае трансплантации от прижизненного донора 14,5 ($\pm 18,4$), по сравнению с

трансплантацией от посмертного 48,9 ($\pm 42,3$). 7 (17,5%) трансплантаций от прижизненного донора были выполнены до начала программного гемодиализа.

В исследуемой группе была выполнена 61 (76,3%) АВ0 идентичная трансплантация почки, 13 (16,2%) АВ0 совместимых и 6 (7,5%) АВ0 несовместимых трансплантаций почки. Среднее количество несовпадающих по системе HLA антигенов при трансплантации почки составило 3,5 ($\pm 1,4$). При трансплантации почки, выполняемой от живого родственного донора, количество несовпадений было достоверно ниже, 2,5 ($\pm 1,1$), по сравнению с трансплантацией от посмертного донора 4,4 ($\pm 0,9$).

Всего было выполнено 74 первичные и 6 (3 от прижизненного и 3 от посмертного донора) повторных трансплантаций почки. В 65 случаях почка была пересажена в правую, а в 15 случаях левую подвздошные области. Время операции при трансплантации почки составило [Me (Q1-Q3)] 220 (185; 251.2) минут, при трансплантации почки от живого родственного донора этот показатель составил [Me (Q1-Q3)] 230 (200; 261.2) минут против [Me (Q1-Q3)] 210 (175; 236.2) минут при трансплантации почки от посмертного донора. Длительность холодовой ишемии при трансплантации почки, полученной от прижизненного донора, составила [Me (Q1-Q3)] 95 (83.2; 105.5) мин. против [Me (Q1-Q3)] 554.5 (419.8; 670.8) мин. при трансплантации почки, полученной от посмертного донора.

Индукция иммуносупрессии была обеспечена введением двух биологических препаратов: антагониста рецептора IL-2R α (базиликсимаб, торговое наименование Симулект®) в дозе 20 мг в нулевые сутки до реперфузии и на 4 сутки после трансплантации и иммуноглобулина анти-Т-лимфоцитарного животного происхождения для применения у человека (в 15 случаях был применён препарат под торговым наименованием Атгам®, в 65 случаях Тимоглобулин®). Средняя доза Атгам®, которая была применена у реципиентов (N=15) почечного трансплантата, составила [Me (Q1-Q3)] 750 (500; 750) мг или [Me (Q1-Q3)] 9.1 (8.1; 11.1) мг/кг массы пациента; доза Тимоглобулин® (N=65) составила [Me (Q1-Q3)] 125 (75; 150) мг или [Me (Q1-Q3)] 1.6 (1.1; 2.2) мг/кг массы. В качестве компонента индукционной иммуносупрессии применялась внутривенная форма метилпреднизолона в качестве стартовой «пульс-терапии» в дозе [Me (Q1-Q3)] 1125 (1000; 1125) мг или [Me (Q1-Q3)] 15.2 (12.3; 18.9) мг/кг массы.

В качестве базовой поддерживающей иммуносупрессивной терапии применялось три препарата: такролимус в виде капсул пролонгированного действия (торговое наименование Адваграф®), микофенолата мофетил или микофенолат натрия и таблетированная форма метилпреднизолона. Адваграф® назначался на [Me (Q1-Q3)] 4 (4; 4) сутки после трансплантации, перевод с внутривенной формы метилпреднизолона на таблетированную осуществлялся на [Me (Q1-Q3)] 4 (4; 4) сутки. Средняя стартовая доза таблетированного метилпреднизолона составила [Me (Q1-Q3)] 16 (16; 16) мг. Трём пациентам (3,8%) на фоне дисфункции почечного трансплантата, был повторно внутривенно введен метилпреднизолон в дозе [Me (Q1-Q3)] 750 (500; 750) мг или 11.7 (7.1; 14) мг/кг веса больного. Ни в одном из этих случаев не потребовалось проведения гистологического исследования с целью определения причин дисфункции почечного трансплантата, во всех случаях наступило восстановление почечной функции.

Учитывая риск, согласно инструкции к применению, таких частых побочных эффектов со стороны системы кроветворения как: лейкопения и лимфоцитопения, тромбоцитопения и анемия, при применении анти-Т-лимфоцитарного иммуноглобулина животного происхождения, был проведен анализ динамики гематологических показателей в сроки до 6 месяцев после трансплантации почки. Как видно из рисунков 1, 2, максимальная выраженность анемии у пациентов после трансплантации почки развивалась к 3-им суткам с последующим прогрессивным восстановлением показателей красной крови и превышением средних показателей предтрансплантационного периода к 3-ему месяцу наблюдения. Уровень тромбоцитов (рисунок 3), также снижался в послеоперационном периоде на фоне перенесенной хирургической травмы и применения поликлональных антител, достигая минимальных значений к 1-ым суткам с постепенным восстановлением до исходных значений и превышением их уже начиная с 14 суток посттрансплантационного периода. Анализ показателей уровня лейкоцитов (рисунок 4) демонстрировал их значимый прирост в первые сутки после трансплантации, что объяснимо хирургической травмой и применением высоких доз внутривенной формы метилпреднизолона, используемого, как компонент индукционной иммуносупрессивной терапии. Достижение медианы нормальных значений уровней лейкоцитов наступает к 14 суткам с последующим восстановлением ее исходных значений.

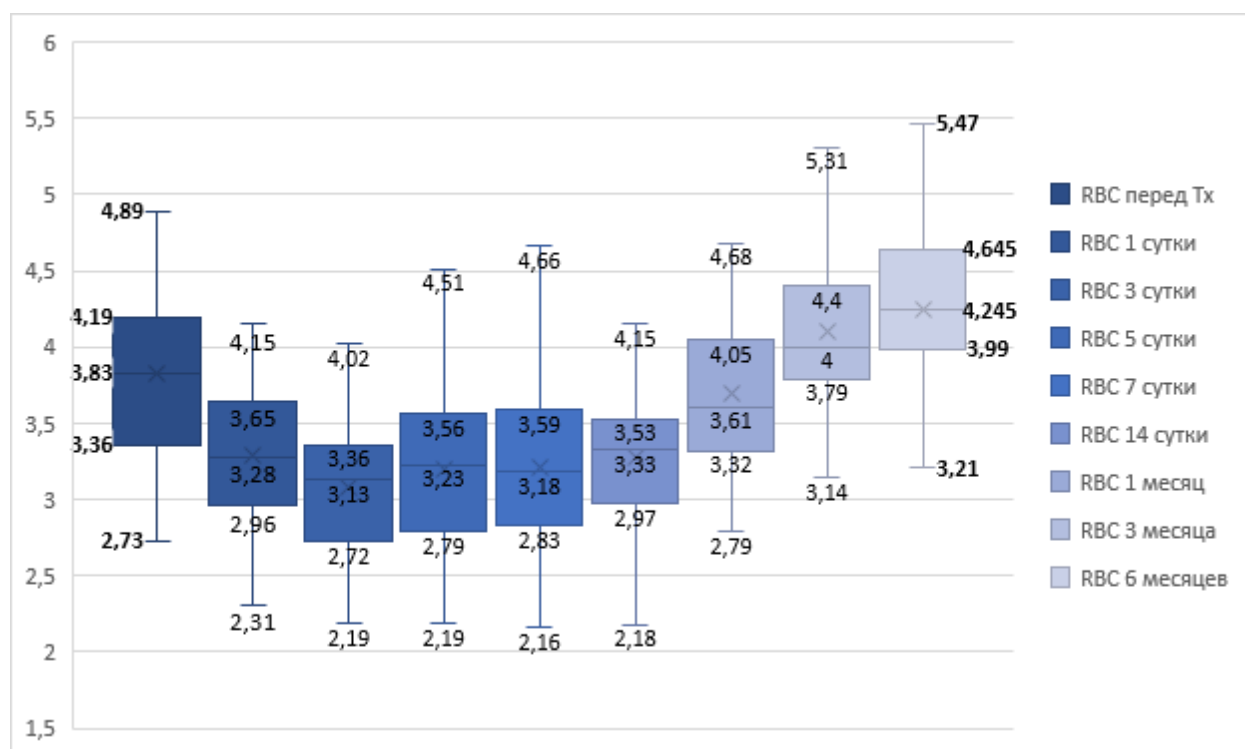


Рисунок 1 – Динамика уровня эритроцитов у реципиентов почки исследуемого протокола ($\times 10^{12}/л$)

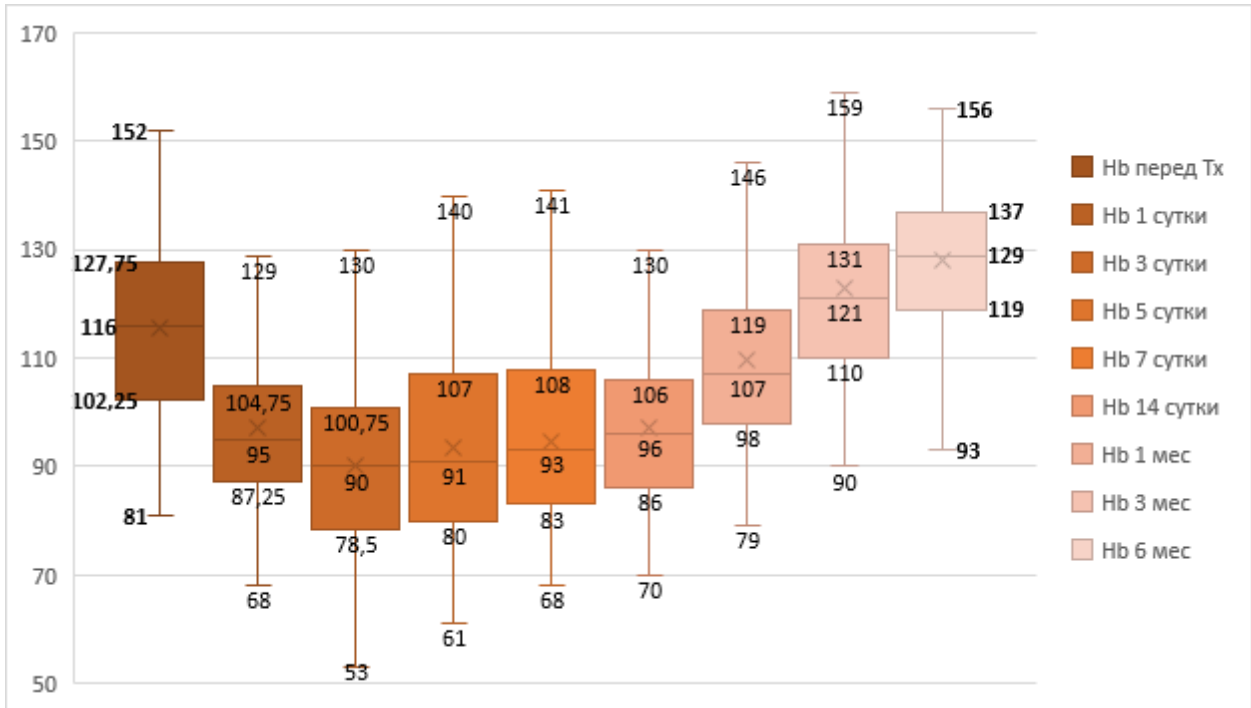


Рисунок 2 - Динамика уровня гемоглобина у реципиентов почки исследуемого протокола (г/л)

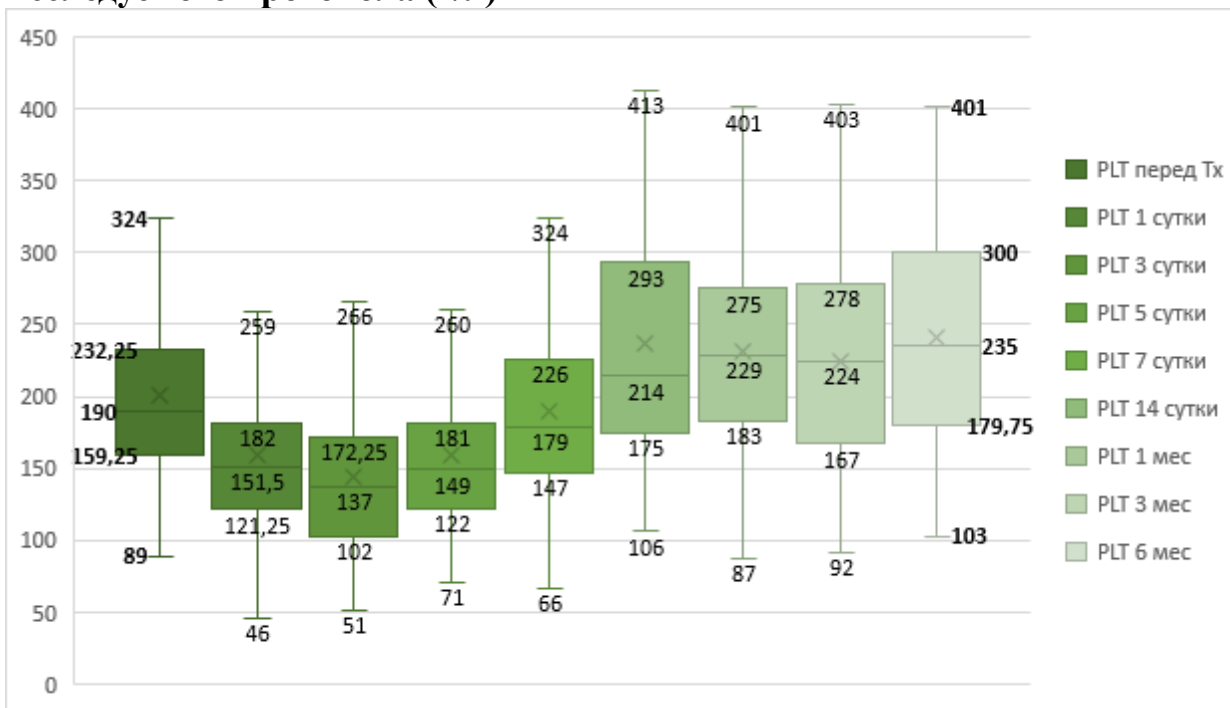


Рисунок 3 – Динамика уровня тромбоцитов у реципиентов почки исследуемого протокола ($\times 10^9/\text{л}$)

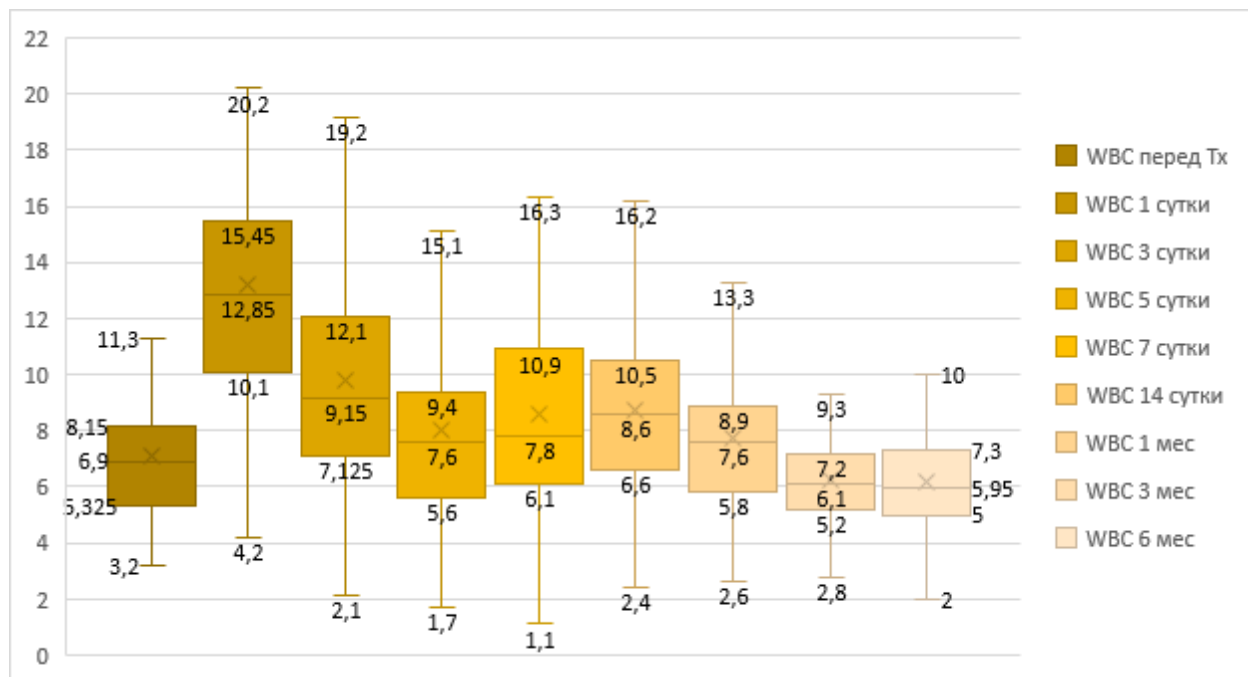


Рисунок 4 - Динамика уровня лейкоцитов у реципиентов почки исследуемого протокола ($\times 10^9/\text{л}$)

В отношении уровня лимфоцитов (рисунок 5) наблюдали противоположно направленную динамику.

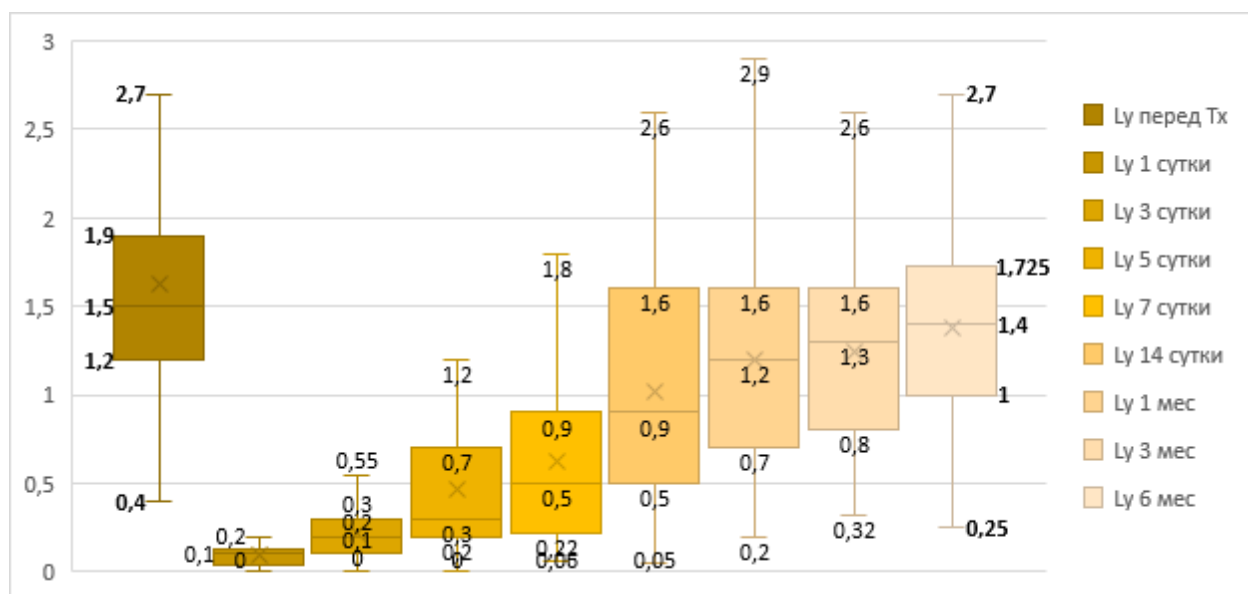


Рисунок 5 – Динамика уровня лимфоцитов у реципиентов почки исследуемого протокола ($\times 10^9/\text{л}$)

Так, с момента введения поликлональных антител и на протяжении первых суток удавалось достигнуть абсолютной лимфоцитопении. Медиана абсолютной лимфоцитопении сохраняется на протяжении первых пяти суток, превышая порог абсолютного значения уровня лимфоцитов в $0,4 \times 10^9/\text{л}$ к седьмым суткам. Абсолютные значения уровня лимфоцитов остаются сниженными на протяжении всего последующего периода наблюдения, восстанавливая исходные значения к 6 месяцу посттрансплантационного периода. Именно данный эффект позволял

отсрочить назначение препаратов группы CNI, который в отношении исследуемой группы составил [Me (Q1-Q3)] 4 (4; 4) суток.

В работе были проанализированы следующие показатели, описывающие состояние почечного трансплантата: доля отсроченных функций почечного трансплантата, суммарная потребность в заместительной почечной терапии методом диализа и ее пересчет на 100 пациенто/дней терапии, динамика креатинина сыворотки крови. Функция почечного трансплантата определялась как отсроченная в том случае, если в посттрансплантационном периоде возникала потребность в проведении сеансов диализа. Показаниями для проведения сеанса гемодиализа мы считали наличие любого из следующих признаков у реципиента: гипергидратация (прирост более чем на 7% от «сухого веса»), уровень мочевины более 30 ммоль/л, уровень калия более 5,5 ммоль/л при отсутствии эффекта от консервативной терапии, направленной на нормализацию указанных показателей. В заместительной почечной терапии методом гемодиализа нуждалось 7 (8,75 %) из всех пациентов после трансплантации. Таким образом, на первые 7 дней посттрансплантационного периода лечения пациентов (или 560 пациенто/дней наблюдения) пришлось 22 сеанса гемодиализа, или 3,92 сеанса гемодиализа на 100 пациенто/дней посттрансплантационного периода).

Из 80 трансплантаций почки в 31 (38,75%) случае терапия посттрансплантационного периода не требовала отступления от описываемого протокола и включала в себя в качестве дополнения не более двух антигипертензивных препаратов из различных классов. У остальных 49 (61,25%) реципиентов в первый месяц возникли отклонения в течении посттрансплантационного периода, потребовавшие дополнительного специального лечения. Любые отклонения от стандартной медикаментозной терапии, описанной протоколом в течение первых 30 дней послеоперационного периода, были зафиксированы и учтены в виде всестороннего индекса осложнений (Comprehensive Complication Index), который составил [Me (Q1-Q3)] 20,9 (0; 29,6). В большинстве случаев тяжесть осложнений соответствовала I и II степени по Clavien-Dindo. Из 80 выполненных трансплантаций неблагоприятный исход был у одного пациента в виде первично нефункционирующего трансплантата. Показатели восстановления почечной функции представлены на рисунке 6.

Полученные данные продемонстрировали, что режим индукции иммуносупрессивной терапии, основанный на комбинации антагониста рецептора IL-2R α с антитимоцитарным иммуноглобулином в низких дозах, позволяет добиться хороших результатов трансплантации почки, при минимальном числе нежелательных явлений, обусловленных его применением, быстрым восстановлением функции пересаженного органа у большинства больных и ее стабильно хорошей функцией на протяжении последующих 6 месяцев периода времени, определенном дизайном исследования.

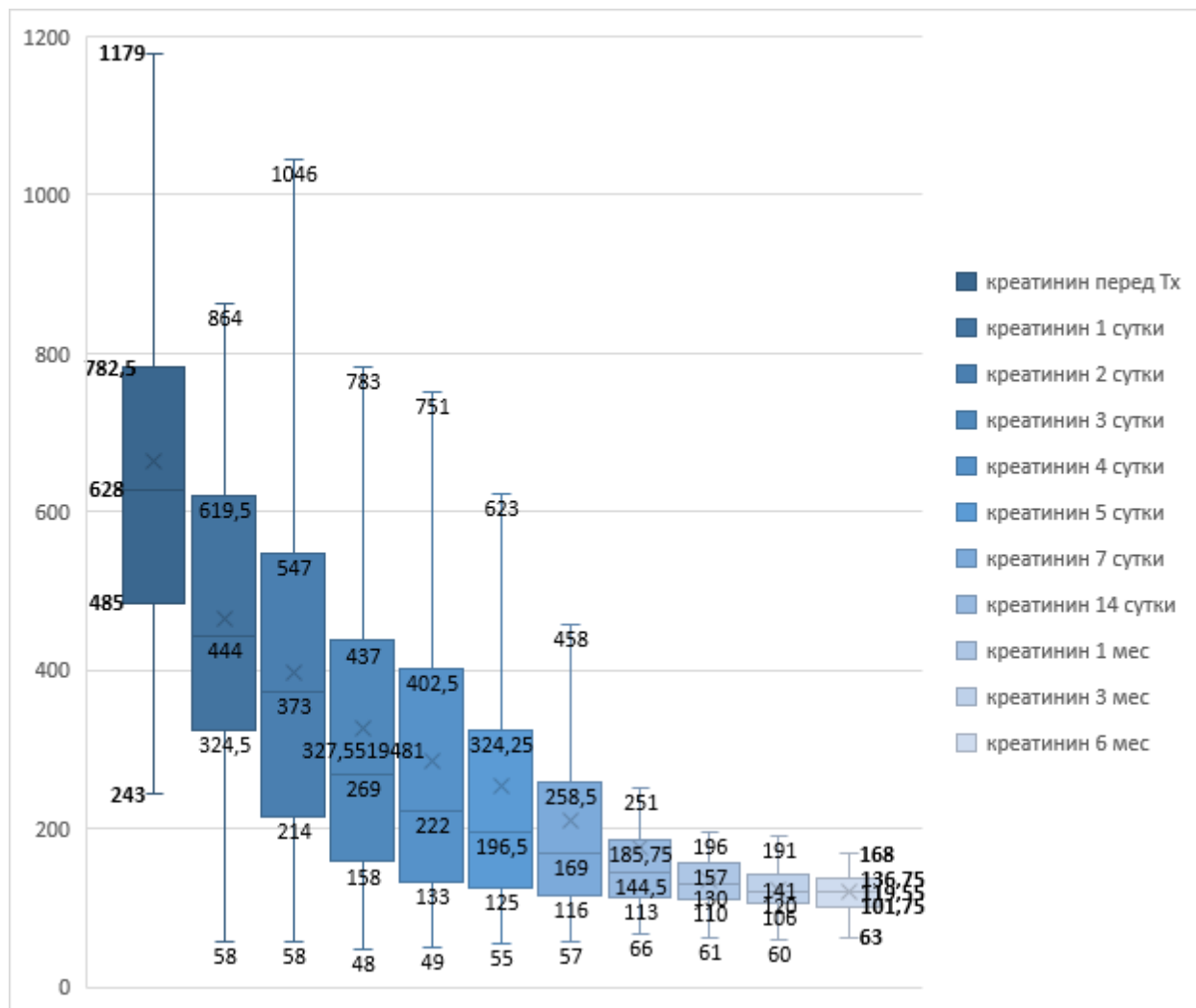


Рисунок 6 – Распределение показателей креатинина (мкмоль/л) у реципиентов почки на протяжении 6 месяцев после трансплантации

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ, ПОЛУЧИВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ РЕЖИМЫ ИНДУКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИИ

Всего в исследование включено 652 случая трансплантации почки у реципиентов старше 18 лет, выполненные за период с 01.01.2020 по 31.01.2022, в хирургическом отделении №1 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» и хирургическом отделении Филиала НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова в г. Волжском.

При сравнительном анализе донорских факторов (таблица 1) нами было установлено, что во II группе оказалось больше почек, полученных от доноров мужского пола по сравнению с группой I ($p=0,089$) и исследуемой группой ($p=0,02$), статистически значимых отличий между исследуемой группой и группой I в отношении гендерного состава донорских органов выявлено не было. Доля почек, полученных от прижизненных доноров в исследуемой группе, была статистически значимо выше по сравнению с группами I ($p=0,003$), II ($p<0,001$) и III ($p=0,008$). Во II группе, в свою очередь, доля почек, полученных от прижизненных доноров, была самой низкой и статистически значимо ниже по сравнению с группой I ($p<0,001$). При оценке характеристик почек, полученных от посмертных доноров, установлено, что

доля доноров с расширенными критериями была больше, чем в группах сравнения ($p=0,028$), однако при попарных сравнениях отличия оказались недостоверными. В отношении возраста было установлено, что доноры, от которых получены почки во II группе, были статистически значимо моложе доноров III группы ($p=0,048$), статистически значимых отличий между возрастами доноров исследуемой группой и группой I установлено не было ($p=0,958$). При попарных сравнениях статистические различия в отношении возраста посмертных доноров были установлены в группе сравнения I, которые были достоверно старше группы сравнения II ($p=0.004$).

Таблица 1 – Параметры донорских факторов в исследуемой группе и группах сравнения

Донорские факторы		Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
Пол	женский	41 (51,2%)	210 (42%)	7 (20,6%)	15 (39,5%)	0,023
	мужской	39 (48,8%)	290 (58%)	27 (79,4%)	23 (60,5%)	
Вид донора	прижизненный	40 (50%)	152 (30,4%)	1 (2,9%)	8 (21,1%)	<0,001
	посмертный	40 (50%)	348 (69,6%)	33 (97,1%)	30 (78,9%)	
	травма	3 (3,8%)	15 (3%)	1 (2,9%)	4 (10,5%)	<0,001
	ОМНК	37 (46,2%)	333 (66,6%)	32 (94,1%)	26 (68,4%)	
Характеристики посм-ого донора	стандартный донор	23/40 (57,5%)	218/348 (62,6%)	27/33 (81,8%)	24/30 (80%)	0,028
	донор с расширенными критериями	17/40 (42,5%)	130/348 (37,4%)	6/33 (18,2%)	6/30 (20%)	
Возраст (лет)		50 (44; 60,2)	54 (43; 60)	49 (39,2; 55,5)	48 (42,8; 55,2)	0,03
Сторона нефрэктомии	левая	45 (56,2%)	294 (58,8%)	13 (38,2%)	22 (57,9%)	0,139
	правая	35 (43,8%)	206 (41,2%)	21 (61,8%)	16 (42,1%)	
Группа крови	0(I)	29 (36,2%)	180 (36%)	9 (26,5%)	11 (28,9%)	0,083
	A(II)	19 (23,8%)	182 (36,4%)	10 (29,4%)	10 (26,3%)	
	B(III)	19 (23,8%)	91 (18,2%)	11 (32,4%)	10 (26,3%)	
	AB(IV)	13 (16,2%)	47 (9,4%)	4 (11,8%)	7 (18,4%)	
Резус-фактор	Rh+	75 (93,8%)	443 (88,6%)	30 (88,2%)	35 (92,1%)	0,553
	Rh–	5 (6,2%)	57 (11,4%)	4 (11,8%)	3 (7,9%)	
Вес донора (кг)		80,7 ($\pm 15,5$)	81,8 ($\pm 15,7$)	79,6 ($\pm 13,1$)	81,6 ($\pm 17,1$)	0,577
ИМТ (кг/м ²)		28,2 ($\pm 5,5$)	27,7 ($\pm 4,7$)	25,9 ($\pm 3,8$)	27,2 ($\pm 4,9$)	0,163
Креатинин (мкмоль/л)		84 (72,8; 116)	89 (76; 111)	103 (81; 141)	94 (82; 130,5)	0,117

Средние показатели почечной функции (таблица 2), оцененной по уровню креатинина при трансплантации почки, полученной от посмертного донора, имели достоверные статистические различия. При попарных сравнениях было установлено, что уровень креатинина и мочевины был достоверно выше у доноров исследуемой группы по сравнению с донорами группы I ($p=0.006$ и $p=0.024$, соответственно). Полученные различия в биохимических показателях, характерных для посмертных доноров, соотносятся с тенденцией к большей доле доноров с расширенными критериями среди пациентов исследуемой группы ($p=0,028$).

Таблица 2 – Биохимические показатели

Критерии донора	Исследуемая группа	Группа сравнения I	Группа сравнения II	Группа сравнения III	p
Креатинин (мкмоль/л)					
Прижизненный	76.5 (68; 82)	77 (70; 88)	93	84 (77; 91)	0.325
Посмертный	116 (94.5; 174)	93 (80; 119)	96 (85.5; 136.5)	104 (80.5; 141.5)	0.009*
Среднее значение для всех типов доноров	84 (72.8; 116)	89 (76; 111)	103 (81; 141)	94 (82; 130.5)	0.117
Мочевина (ммоль/л)					
Прижизненный	5 (4.3; 5.8)	4.4 (4; 5.2)	5	4.6 (4.4; 5.2)	0.028
Посмертный	8.8 (5.8; 12)	6.5 (4.8; 8.4)	7.2 (5.8; 9.9)	6 (4.4; 8.6)	0.011
Среднее значение для всех типов доноров	5.8 (4.7; 8.8)	5.6 (4.2; 7.6)	7 (5.5; 9.7)	5.3 (4.4; 8.1)	0.008

Статистически значимых отличий между группами в отношении гендерного состава реципиентов обнаружено не было (таблица 3). Пациенты исследуемой группы были статистически значимо младше пациентов группы I ($p=0,015$). Не было выявлено различий в группах среди реципиентов по соотношению групп крови и резус фактора, однако пациенты II и III группы характеризовались наиболее высокой частотой полной совместимости донора и реципиента по группе крови, трансплантаций при отсутствии совместимости в данных группах не проводилось, доля пациентов с полной совместимостью в исследуемой группе была ниже по сравнению с группами I ($p<0,001$), II ($p=0,016$) и III ($p=0,06$). В исследуемой группе было выполнено 61 (76,2%) трансплантация почки от донора с идентичной с реципиентом группой крови, 13 (16,2%) трансплантаций от донора с совместимой группой крови и 6 (7,6%) трансплантаций от АВ0 несовместимого донора; в группе сравнения I идентичных по системе АВ0 трансплантаций было выполнено 466 (93,2%), совместимых – 22 (4,4%) и несовместимых 12 (2,4%); в группе сравнения II выполнялись только АВ0 идентичные трансплантации, а в группе сравнения III – 37 (97,4%) идентичных и одна (2,6%) совместимая трансплантация почки. Различия в данном наблюдении носили достоверный характер ($p<0,001$), и были обусловлены достоверно более высоким количеством АВ0 несовместимых трансплантаций в исследуемой группе по сравнению с группой I, II, III ($p<0,001$). Количество несовпадений (mismatch) было статистически значимо выше в группе III по сравнению с исследуемой группой ($p<0,001$) и группой I ($p=0,014$), статистически значимых различий в отношении данного показателя между исследуемой группой и группой I выявлено не было ($p=0,1$).

Таблица 3 – Характеристика реципиентов в исследуемых группах

Характеристика		Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
Пол	женский	32 (40%)	215 (43%)	18 (52,9%)	19 (50%)	0,506
	мужской	48 (60%)	285 (57%)	16 (47,1%)	19 (50%)	
Возраст (лет)	–	36,5 (30,5; 47)	44 (34; 54)	45,5 (37; 49)	41,5 (35; 49)	0,023
Сахарный диабет		14 (17,5%)	69 (13,8%)	4 (11,8%)	6 (15,8%)	0,779
	1 тип	10 (12,5%)	47 (9,4%)	–	6 (15,8%)	0,07
	2 тип	4 (5%)	22 (4,4%)	4 (11,8%)	–	0,129
Вид ЗПТ	гемодиализ	73 (91,2%)	464 (92,8%)	34 (100%)	36 (94,7%)	0,391
	перитонеальный диализ	7 (8,8%)	36 (7,2%)	–	2 (5,3%)	
Длительность ЗПТ (мес)		21 (5; 47)	28,5 (10; 55)	45 (12; 69,5)	34 (7; 84)	0,093
Группа крови	0(I)	29 (36,2%)	180 (36%)	9 (26,5%)	11 (28,9%)	0,083
	A(II)	19 (23,8%)	182 (36,4%)	10 (29,4%)	10 (26,3%)	
	B(III)	19 (23,8%)	91 (18,2%)	11 (32,4%)	10 (26,3%)	
	AB(IV)	13 (16,2%)	47 (9,4%)	4 (11,8%)	7 (18,4%)	
Резус-фактор	Rh+	74 (92,5%)	450 (90%)	30 (88,2%)	32 (84,2%)	0,524
	Rh–	6 (7,5%)	50 (10%)	4 (11,8%)	6 (15,8%)	
Совместимость по группе крови	нет	6 (7,5%)	12 (2,4%)	–	–	<0,001
	совместима	13 (16,2%)	22 (4,4%)	–	1 (2,6%)	
	совпадает	61 (76,2%)	466 (93,2%)	34 (100%)	37 (97,4%)	
Mismatch		3 (3; 5)	4 (3; 5)	4 (4; 5)	5 (4; 5)	<0,001

Наименьшее время лечения методом диализа до трансплантации отмечается во всех группах реципиентов, получивших донорскую почку от прижизненного донора ($p < 0,05$). Достоверных различий в длительности заместительной почечной терапии между исследуемой группой и группами сравнения как у пациентов, получивших почку от прижизненного донора, так и от посмертного, отмечено не было.

Как видно из таблицы 4, различия по количеству несовпадений в группах генеральной совокупности обусловлены различиями у групп трансплантаций почек, выполненных от посмертных доноров. При сравнении генеральных совокупностей в исследуемой группе и группе сравнения I количество несовпадений было достоверно меньше при сравнении с группой III ($p < 0,001$ и $p = 0,014$, соответственно), а при попарных сравнениях при трансплантации почки от посмертного донора степень совпадений была достоверно меньше только в группе I по сравнению с группой III ($p = 0,006$).

Исходная концентрация креатинина до пересадки почки была несколько выше в исследуемой группе по сравнению с остальными группами, но различия не были достоверными. Уровень гемоглобина до трансплантации был статистически значимо выше среди пациентов исследуемой группы по сравнению с группами I ($p < 0,001$), II ($p < 0,001$) и III ($p = 0,03$). Уровень эритроцитов в периферической крови был статистически значимо выше среди пациентов исследуемой группы по сравнению с

группой I ($p=0,002$). Уровень тромбоцитов в группе I был статистически значимо выше по сравнению с исследуемой группой ($p=0,023$) и группой II ($p=0,002$). Уровень лейкоцитов в периферической крови был несколько выше у пациентов I группы по сравнению с группами II и III ($p=0,077$) и статистически значимо выше по сравнению с исследуемой группой ($p<0,001$). Статистически значимых отличий между группами в отношении уровня лимфоцитов до трансплантации выявлено не было ($p=0,298$).

Таблица 4 – Степень несовместимости по системе HLA между донорским органом и реципиентом

Критерии донора	Исследуемая группа	Группа сравнения I	Группа сравнения II	Группа сравнения III	p
	Miss Match	Miss Match	Miss Match	Miss Match	
Прижизненный донор	3 (2; 3)	3 (2; 3)	4	3 (2.8; 3)	0.101
Посмертный донор	5 (4; 5)	4 (4; 5)	4 (3.8; 5)	5 (4.2; 5)	0.007
Средние значения	3 (3; 5)	3 (3; 5)	4 (4; 5)	5 (4; 5)	<0.001

Частота повторных трансплантаций в группах II и III была выше по сравнению с исследуемой группой ($p<0,001$ и $0,057$, соответственно) и группой сравнения I ($p<0,001$ и $0,008$, соответственно). Длительность операции в исследуемой группе была статистически значимо большей по сравнению с другими группами ($p<0,001$), а длительность холодовой ишемии была статистически значимо меньшей в исследуемой группе по сравнению со всеми группами сравнения ($p<0,001$). Медиана ишемии при трансплантации почки в исследуемой группе была достоверно меньше по сравнению со всеми исследуемыми группами $p<0,001$, а медиана времени операции достоверно выше по сравнению с теми же исследуемыми группами $p<0,001$. Длительность операций по трансплантации почек, полученных от прижизненного и посмертного донора, достоверно не отличалась, а продолжительность холодовой ишемии была статистически значимо меньшей при трансплантации почки, полученной от живого родственного донора, по сравнению с пересадкой от посмертного донора $p<0,05$.

С целью обеспечения баланса в отношении предикторов исходов среди пациентов исследуемой группы и группы I нами была проведена псевдорандомизация в отношении 1:2 с использованием в качестве ковариат вида донора, возраста донора и реципиента, ИМТ донора, уровня креатинина донора, наличия сахарного диабета, количества mismatch, совместимости по группе крови, индикатора повторной трансплантации, длительности ЗПТ, длительности холодовой ишемии трансплантата и операции, индикатора проведения сосудистой реконструкции (таблица 5,6). Таким образом, после проведения псевдорандомизации различия в гендерном составе, возрасте, структуре доноров почечного трансплантата, и исходных параметрах почечной функции, определяемых через вес, ИМТ и уровень креатинина у донора, виде и длительности заместительной почечной терапии у реципиентов, доле в структуре пациентов с сахарным диабетом, частоте совместимости по группе крови и уровне несовместимости по системе главного комплекса гистосовместимости были полностью

нивелированы между исследуемой группой и группой сравнения I. Различиями в соотношении групп крови у доноров, имевшихся и сохранившихся после проведения псевдорандомизации у реципиентов, с учётом отсутствия различий в структуре идентичных, совместимых и несовместимых по группе крови трансплантаций почки, стало возможным пренебречь. Сравнения результатов исследования в группах, получившихся после псевдорандомизации, в дополнение с результатами, полученными при сравнении групп генеральной совокупности, а также в отношении результатов генеральной совокупности в подгруппах реципиентов, получивших почки от прижизненных и от посмертных доноров, позволяют делать надежные выводы в отношении исследуемых параметров.

Таблица 5 – Характеристика доноров после проведения псевдорандомизации

Характеристика		Исследуемая группа	Группа I (N=121)	P
Пол	женский	40/79 (50,6%)	54/121 (44,6%)	0,469
	мужской	39/79 (49,4%)	67/121 (55,4%)	
Вид	прижизненный	39/79 (49,4%)	62/121 (51,2%)	0,885
	посмертный	40/79 (50,6%)	59/121 (48,8%)	
	травма	3/79 (3,8%)	3/121 (2,5%)	0,86
	ОНМК*	37/79 (46,8%)	56/121 (46,3%)	
Посмертный донор	стандартный донор	23/40 (57,5%)	31/59 (52,5%)	0,684
	расширенные критерии	17/40 (42,5%)	28/59 (47,5%)	
Родство	отец/мать	28/39 (71,8%)	43/62 (69,4%)	0,264
	брат/сестра	8/39 (20,5%)	12/62 (19,4%)	
	сын/дочь	1/39 (2,6%)	–	
	иное	2/39 (5,1%)	2/62 (3,2%)	
	двоюродные	–	5/62 (8,1%)	
Возраст (лет)		50 (44; 60,5)	56 (43; 61)	0,261
Сторона нефрэктомии	левая	44/79 (55,7%)	83/121 (68,6%)	0,072
	правая	35/79 (44,3%)	38/121 (31,4%)	
Группа крови	0(I)	29/79 (36,7%)	52/121 (43%)	0,005
	A(II)	19/79 (24,1%)	46/121 (38%)	
	B(III)	18/79 (22,8%)	18/121 (14,9%)	
	AB(IV)	13/79 (16,5%)	5/121 (4,1%)	
Резус-фактор	Rh+	74/79 (93,7%)	103/121 (85,1%)	0,073
	Rh–	5/79 (6,3%)	18/121 (14,9%)	
Масса тела (кг)		80,5 (±15,6)	81,8 (±14,9)	0,322
ИМТ (кг/м²)		28,1 (±5,5)	28 (±4,3)	0,535
Креатинин (мкмоль/л)		85 (74; 116)	86 (73; 111)	0,694

* ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Все 4 группы имели достоверные различия в схеме, применяемой индукции иммуносупрессивной терапии. Доза антилимфоцитарного иммуноглобулина была достоверно ниже в исследуемой группе по сравнению с группой II ($p < 0.001$), в то же время достоверных различий в дозе антитимоцитарного иммуноглобулина в исследуемой группе и группе сравнения III выявлено не было. Несмотря на то, что доза кортикостероидов в абсолютных величинах имела достоверные различия между группами, различия в суммарной дозе метилпреднизолона при пересчете в мг/кг не носили достоверного характера. Повторное применения высоких доз внутривенного метилпреднизолона было достоверно ниже в исследуемой группе $p < 0.001$. Также было установлено, что суммарная повторная доза метилпреднизолона, в абсолютных значениях и в пересчете мг/кг, была достоверно больше в группе сравнения II относительно исследуемой группы, группы сравнения I и III. Различия в оставшихся группах при попарных сравнениях были недостоверны. В группе сравнения I у 24 пациентов (4,8%) применение Атгама $N=16$ (3,2%) и Тимоглобулина $N=8$ (1,6%) было обусловлено не режимом индукционной иммуносупрессии, а лечением острой Т-клеточной реакции отторжения. Введение данных препаратов было обусловлено стероидорезистентным отторжением, общая доля которого составила 4,8%.

Таблица 6 – Характеристика реципиентов после проведения псевдорандомизации

Характеристика		Исследуемая группа	Группа I (N=121)	P
Пол	женский	31/79 (39,2%)	58/121 (47,9%)	0,247
	мужской	48/79 (60,8%)	63/121 (52,1%)	
Возраст (лет)	–	37 (31; 47)	38 (30; 53)	0,928
Сахарный диабет	отсутствует	14/79 (17,7%)	24/121 (19,8%)	0,854
	1 тип	10/79 (12,7%)	20/121 (16,5%)	0,545
	2 тип	4/79 (5,1%)	4/121 (3,3%)	0,715
Вид ЗПТ*	гемодиализ	72/79 (91,1%)	108/121 (89,3%)	0,811
	перитонеальный диализ	7/79 (8,9%)	13/121 (10,7%)	
Длительность ЗПТ*		22 (6; 47)	14 (5; 40)	0,348
Группа крови	0(I)	29/79 (36,7%)	52/121 (43%)	0,005
	A(II)	19/79 (24,1%)	46/121 (38%)	
	B(III)	18/79 (22,8%)	18/121 (14,9%)	
	AB(IV)	13/79 (16,5%)	5/121 (4,1%)	
Резус-фактор	Rh+	73/79 (92,4%)	102/121 (84,3%)	0,125
	Rh–	6/79 (7,6%)	19/121 (15,7%)	
Совместимость по группе крови	нет	6/79 (7,6%)	6/121 (5%)	0,272
	совместима	13/79 (16,5%)	12/121 (9,9%)	
	совпадает	60/79 (75,9%)	103/121 (85,1%)	
Mismatch		3 (3; 5)	3 (3; 5)	0,696

* ЗПТ – заместительная почечная терапия

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ПЕРЕСАЖЕННОЙ ПОЧКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ИНДУКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИИ

В исследовании было проанализировано влияние различных режимов индукционной иммуносупрессии на частоту и выраженность ранних дисфункций почечного трансплантата и на функциональное состояние почек.

Во всех группах (таблица 7) отмечено статистически значимое снижение концентрации креатинина в течение периода наблюдения ($p < 0,001$). Достоверных различий между группами в отношении уровня креатинина на 1 и 2 сутки после трансплантации ($p = 0,491$ и $0,419$, соответственно) установлено не было, а начиная с 3-х суток была отмечена статистически значимая ассоциация уровня креатинина с протоколом индукционной иммуносупрессии, у пациентов исследуемой группы уровень креатинина по сравнению с группой I был ниже, но при проведении попарных сравнений была отмечена только тенденция к наличию различий на 4, 5 и 7 сутки ($p = 0,06$, $0,064$ и $0,097$, соответственно), а различия между другими группами были статистически не значимыми.

Таблица 7 - Динамика концентрации креатинина после трансплантации в группах пациентов (мкмоль/л)

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
1 сутки	440 (323,8; 612)	471,5 (309,5; 637,5)	428 (315; 563)	409 (253; 667)	0,491
2 сутки	374 (222; 547)	395 (200,2; 647,8)	485,5 (200,5; 615,2)	294 (162,5; 673,5)	0,419
3 сутки	271 (162; 437)	339 (173; 645)	351 (180; 621)	355,5 (135,2; 753,8)	0,003
4 сутки	223,5 (133; 407)	279,5 (142; 621,2)	343,5 (138,5; 483,5)	232 (131,8; 530,2)	<0,001
5 сутки	199 (125; 325)	238 (131; 521)	176 (99; 531)	222 (126,8; 769,8)	<0,001
7 сутки	171 (116; 262)	182 (117; 404,2)	170 (114; 424)	178 (118; 635,2)	<0,001
14 сутки	145 (113; 187)	150 (115; 220)	170 (106; 296)	158 (111,5; 440,8)	0,03
1 месяц	130 (110,5; 154)	138 (104; 187)	135,5 (107,5; 222)	134,5 (110,2; 174,2)	<0,001
3 месяца	121 (108,5; 140,5)	134 (107; 166,5)	118,5 (103; 171)	131,5 (108,2; 185,5)	<0,001
6 месяцев	119,6 (102,5; 133,8)	133 (112; 161,8)	118 (99; 154)	138 (104,8; 156,5)	<0,001

При проведении сравнительного анализа динамики креатинина в исследуемой группе и группе I в зависимости от вида донора, была выявлена статистически значимая ассоциация изменений уровня креатинина в течение периода наблюдения с протоколом индукционной иммуносупрессии как в случае прижизненного, так и в случае посмертного донора ($p < 0,001$). В случае прижизненного донора на сроке до 1 месяца в исследуемой группе отмечалась тенденция к более высоким уровням креатинина, однако выявленные различия не носили достоверного характера, а через 6 месяцев пациенты исследуемой группы характеризовались статистически значимо меньшим уровнем креатинина по сравнению с пациентами группы I ($p = 0,011$). В случае посмертного донора на 1 и 2 сутки не установлено статистически значимых

отличий между исследуемой группой и группой I в отношении уровня креатинина ($p=0,832$ и $0,243$, соответственно), начиная с 3 суток на протяжении всего периода наблюдения пациенты исследуемой группы характеризовались статистически значимо меньшим уровнем креатинина по сравнению с пациентами группы I, которым была проведена трансплантация от посмертного донора. При проведении сравнительного анализа концентрации креатинина после устранения дисбаланса базовых характеристик пациентов методом псевдорандомизации нами была установлена достоверная разница между пациентами исследуемой группы и группы I в отношении динамики данного показателя ($p<0,001$). При проведении сравнений между двумя группами на протяжении периода наблюдения, было выявлено, что пациенты исследуемой группы характеризовались статистически значимо меньшим уровнем креатинина через 1, 3 и 6 месяцев ($0,048$, $0,005$ и $<0,001$, соответственно). Таким образом по результатам анализа динамики концентрации креатинина было установлено, что в исследуемой группе при различных вариантах сравнения (сравнение четырех групп генеральной совокупности, сравнение результатов трансплантации почки в зависимости от типа донора в исследуемой и группе сравнения I, сравнение результатов в группах после проведения псевдорандомизации) были получены более низкие показатели креатинина.

Как в исследуемой группе ($p=0,002$), так и в группах I ($p<0,001$), II ($p<0,001$) и III ($p=0,015$) было отмечено статистически значимое снижение концентрации мочевины к 6 месяцу наблюдения (таблица 8). Статистически значимых отличий между группами через 1 месяц после трансплантации установлено не было ($p=0,103$). Через 3 месяца пациенты исследуемой группы характеризовались меньшим уровнем мочевины по сравнению с группой I ($p<0,001$), группой II ($p<0,001$) и группой III ($p=0,062$), статистически значимых отличий при попарных сравнениях других групп через 3 месяца установлено не было. Через 6 месяцев после трансплантации пациенты исследуемой группы имели статистически значимо меньшую концентрацию мочевины по сравнению с группой I и группой II ($p<0,001$), различия данного показателя по сравнению с группой III не были статистически значимыми ($p=0,152$), статистически значимых отличий при попарных сравнениях других групп через 6 месяцев выявлено не было.

Таблица 8 – Динамика концентрации мочевины после трансплантации в группах пациентов (ммоль/л)

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
1 месяц	8,8 (7; 10,9)	11 (8,5; 15,2)	14,5 (11,4; 20,8)	11,1 (8,5; 16,5)	0,103
3 месяца	7,9 (6,3; 9,9)	10,3 (8,3; 14)	12,9 (9,6; 16,3)	10,1 (7,7; 13,5)	<0,001
6 месяцев	8 (6,2; 9,4)	10 (7,9; 13,2)	11,5 (9,5; 13,7)	9,2 (7,7; 11,1)	<0,001

При использовании трансплантата от прижизненного донора через 1 и 3 месяца после трансплантации между группами не было выявлено статистически значимых отличий при оценке концентрации мочевины (таблица 9), а через 6 месяцев после трансплантации для пациентов исследуемой группы был характерен статистически меньший уровень мочевины по сравнению с пациентами группы I ($p=0,029$). При

использовании трансплантата от посмертного донора различия между группами через 1 месяц после трансплантации не были статистически значимыми ($p=0,762$), через 3 и 6 месяцев среди пациентов исследуемой группы отмечена статистически значимо меньшая концентрация мочевины ($p<0,001$).

Таблица 9 – Динамика концентрации мочевины (ммоль/л) после трансплантации в группах пациентов в зависимости от вида донора

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
Прижизненный донор			
1 месяц	8 (7; 10,6)	8,7 (7; 11,6)	0,064
3 месяца	7,5 (6,3; 9,8)	8,6 (7; 10,1)	0,38
6 месяцев	7,1 (6,2; 9,9)	8,2 (6,9; 10,4)	0,029
Посмертный донор			
1 месяц	9,3 (7,2; 11,2)	12,1 (9,2; 17,2)	0,762
3 месяца	8,6 (7; 10,1)	11,6 (9,1; 15)	<0,001
6 месяцев	8,1 (6,7; 8,8)	10,8 (8,8; 14)	<0,001

В когорте пациентов после проведения псевдорандомизации (таблица 10) В результате межгруппового сравнительного анализа не было установлено статистически значимых различий между группами через 1 месяц после трансплантации ($p=0,874$), через 3 и 6 месяцев среди пациентов исследуемой группы отмечена статистически значимо меньшая концентрация мочевины ($p<0,001$).

Таблица 10 – Динамика концентрации мочевины (ммоль/л) после трансплантации в группах после проведения псевдорандомизации

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
1 месяц	8,9 (7; 10,9)	10,4 (8; 13,6)	0,874
3 месяца	7,9 (6,4; 10)	9,9 (8,5; 12,5)	<0,001
6 месяцев	8 (6,3; 9,4)	10 (7,8; 12,8)	<0,001

По результатам анализа динамики уровня мочевины сыворотки крови было установлено, что в исследуемой группе, при различных вариантах сравнения были получены достоверно более низкие показатели мочевины. Так же, как и показатели креатинина положительная тенденция в исследуемой группе была более выражена при трансплантации почки, полученной от посмертного донора. В данной когорте различия становились достоверными уже на сроке от трех месяцев после операции, в то время как при пересадке почки, полученной от прижизненного донора, достоверность различий в пользу исследуемой группы, была получена только к шестому месяцу наблюдений.

По результатам анализа динамики уровня альбумина сыворотки крови при различных вариантах сравнения (сравнение четырех групп генеральной совокупности, сравнение результатов трансплантации почки в зависимости от вида донора в исследуемой и группе сравнения I, сравнение результатов в группах после проведения псевдорандомизации) не было получено значимого различия ни в одной из групп.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОТРЕБНОСТИ В ДИАЛИЗЕ В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЖИМА ИНДУКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИИ

По результатам сравнительного анализа потребности в проведении диализа на сроках до седьмого дня после трансплантации (таблица 11) нами было установлено, что начиная со 2-х по 4-е и на 6-е сутки была отмечена достоверно более низкая потребность в проведении сеансов гемодиализа в исследуемой группе по сравнению с группами I, II и III. На 5-е сутки различия $p < 0,05$ были выявлены только при попарном сравнении исследуемой группы и группы I и III. На 7-е сутки достоверные различия в количестве проведенных сеансов гемодиализа наблюдались только при сравнении исследуемой и III группы.

Таблица 11 – Динамика потребности в диализе в группах пациентов после трансплантации

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
1 сутки	4/80 (5%)	49/500 (9,9%)	3/34 (8,8%)	2/38 (5,3%)	0,551
2 сутки	5/80 (6,25%)	48/500 (9,6%)	6/34 (17,6%)	9/38 (23,7%)	<0,05
3 сутки	3/80 (3,75%)	23/500 (4,6%)	4/34 (11,8%)	5/38 (13,2%)	<0,05
4 сутки	5/80 (6,25%)	72/498 (14,5%)	3/34 (8,8%)	6/38 (15,8%)	<0,05
5 сутки	6/80 (7,5%)	70/497 (14,1%)	3/34 (8,8%)	6/38 (15,8%)	0,386
6 сутки	5/80 (6,25%)	46/496 (9,3%)	4/34 (11,8)	6/38 (15,8%)	<0,05
7 сутки	4/80 (5%)	38/496 (7,7%)	3/34 (8,8)	5/38 (13,2%)	0,062

В период с 8 по 14 сутки и с 15 по 30 сутки после трансплантации частота потребности в диализе была статистически значимо ниже среди пациентов исследуемой группы по сравнению с группой III ($p=0,018$ и $0,006$, соответственно), также отмечена тенденция к более низкой частоте проведения диализа среди пациентов I группы по сравнению с III группой ($p=0,069$ и $0,086$, соответственно), различия между другими группами не были статистически значимыми (таблица 12).

Таблица 12 – Доля пациентов, продолжающих нуждаться в диализе после трансплантации, в различных группах

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
8-14 сутки	3/80 (3,75%)	53/496 (10,7%)	5/34 (14,7%)	9/38 (23,6%)	0,013
15-30 сутки	1/80 (1,25%)	31/496 (6,25%)	4/34 (11,8%)	10/38 (26,3%)	0,002

Через 3 месяца (таблица 13) наименьшее количество пациентов, нуждающихся в диализе, наблюдалось в исследуемой группе, наиболее высокая частота потребности в диализе была отмечена среди пациентов I и III группы, однако при проведении попарных сравнений статистически значимых отличий выявлено не было.

Таблица 13 – Доля пациентов, продолжающих нуждаться в диализе через 3 месяца после трансплантации, в группах пациентов

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
3 месяца	1/80 (1,25%)	17/488 (3,5%)	1/34 (2,6%)	2/38 (5,9%)	0,043

При проведении внутригруппового сравнительного анализа (таблица 14) отмечалась статистически значимо меньшая частота потребности в диализе среди пациентов исследуемой группы на 4, 5 и 7 сутки только при выполнении трансплантации от посмертного донора.

Таблица 14 - Динамика потребности в диализе после трансплантации почки от посмертного донора

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
1 сутки	3/40 (7,5%)	48/348 (13,8%)	0,326
2 сутки	5/40 (12,5%)	46/348 (13,2%)	>0,999
3 сутки	3/40 (7,5%)	23/348 (6,6%)	0,744
4 сутки	4/40 (10%)	70/346 (20,2%)	<0,05
5 сутки	5/40 (12,5 %)	68/346 (19,7%)	<0,05
6 сутки	5/40 (12,5%)	44/346 (12,5%)	>0,999
7 сутки	3/40 (12,8%)	36/346 (24,2%)	<0,05

В период с 8 по 14 сутки и с 15 по 30 сутки (таблица 15) достоверных различий в количестве пациентов, продолжающих нуждаться в диализе, между исследуемой группой и группой сравнения I после трансплантации почек, полученных от прижизненного донора, выявлено не было, а при сравнении тех же групп, но пациентов, получивших трансплантат от посмертного донора, частота потребности в диализе была статистически значимо ниже среди пациентов исследуемой группы по сравнению с группой I.

Таблица 15 – Доля пациентов, продолжающих нуждаться в диализе после трансплантации от посмертного донора

Время	Исследуемая группа	Группа I	p
8-14 сутки	2/40 (5%)	51/346 (14,7%)	<0,05
15-30 сутки	1/40 (2,5%)	29/346 (8,4%)	<0,05

По истечении трех месяцев различий в потребности в диализе среди пациентов, получивших почку от прижизненного донора, выявлено не было, в то время как при трансплантации почки от посмертного донора в исследуемой группе потребность в диализе была достоверно ($p < 0,05$) ниже 2,5% против 4,6% соответственно.

Таким образом, по результатам анализа клинических показателей на сроке до трех месяцев после трансплантации почки было установлено, что в исследуемой группе, была зафиксирована достоверно более низкая потребность в проведении заместительной почечной терапии методом диализа.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У РЕЦИПИЕНТОВ, ПОЛУЧИВШИХ РАЗЛИЧНЫЕ РЕЖИМЫ ИНДУКЦИИ ИММУНОСУПРЕССИИ

В исследуемой (таблица 16) группе было отмечено статистически значимое снижение концентрации гемоглобина на 3 сутки по сравнению с концентрацией на 1 сутках после трансплантации ($p=0,002$), а в группах сравнения данных закономерностей выявлено не было. На 3, 5 и 7 сутки в исследуемой группе также отмечалась меньшая концентрация гемоглобина по сравнению с группой I ($p<0,001$, $0,007$ и $<0,001$, соответственно) и группой III ($p=0,093$, $0,005$ и $0,008$, соответственно), статистически значимо меньшая концентрация гемоглобина в исследуемой группе по сравнению с группой I также была выявлена на 14 сутки ($p=0,023$). Начиная с раннего послеоперационного периода, во всех группах пациентов отмечалось увеличение уровня гемоглобина, которое становилось статистически значимым через 1 месяц после проведения трансплантации по сравнению с уровнем через 14 дней ($p<0,001$, $<0,001$, $0,021$ и $0,006$, в исследуемой группе и группах I, II, III, соответственно), через 3 месяца также отмечено статистически значимое увеличение концентрации гемоглобина, по сравнению с предыдущим периодом ($p<0,001$).

Таблица 16 – Динамика концентрации гемоглобина (г/л)

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
1 сутки	97,1 ($\pm 14,3$) 95 (87,8; 104,2)	100,3 ($\pm 15,4$) 99 (90; 111)	97,4 ($\pm 13,9$) 96 (87; 109)	99,7 ($\pm 12,7$) 101 (86; 109)	0,309
3 сутки	90,2 ($\pm 14,7$) 90 (79,5; 100,2)	99,5 ($\pm 13,5$) 99,5 (90; 108)	94,3 ($\pm 14,1$) 95 (84; 105)	97,5 ($\pm 16,6$) 99 (90; 108)	<0,001
5 сутки	93,6 ($\pm 16,6$) 91 (80,5; 107)	99,3 ($\pm 12,9$) 100 (90; 108)	97,5 ($\pm 14,3$) 99 (88; 107)	103,3 ($\pm 16,9$) 106 (87,2; 111,8)	0,016
7 сутки	94,4 ($\pm 16,1$) 93 (83; 106)	102,5 ($\pm 13,1$) 101,5 (93,2; 111)	98,1 (± 14) 95,5 (89,2; 105)	103,9 ($\pm 13,2$) 103 (93; 111)	<0,001
14 сутки	97,1 ($\pm 14,2$) 96 (86; 106)	100,8 ($\pm 11,1$) 101 (93; 107)	96,1 ($\pm 11,6$) 97 (85; 106)	103,4 ($\pm 11,6$) 102 (95; 112)	0,013
1 месяц	109,7 ($\pm 18,1$) 107 (99; 118,5)	113,8 (± 16) 113 (102; 124)	105,3 ($\pm 15,7$) 103 (96,8; 111,8)	113,7 ($\pm 19,2$) 112,5 (100,8; 120,8)	0,013
3 месяца	123 ($\pm 20,4$) 121 (110,5; 131)	128,1 ($\pm 18,2$) 128 (117; 139)	126,5 ($\pm 22,8$) 122 (113,2; 136,8)	126,7 ($\pm 18,1$) 121,5 (114,5; 137,5)	0,317
6 месяцев	127,9 ($\pm 20,3$) 129 (119,2; 136,8)	128 ($\pm 17,8$) 127 (115; 139)	127,6 ($\pm 18,5$) 125 (117; 133)	129,4 ($\pm 16,6$) 132 (118; 137)	0,985

Через 1 месяц статистически значимые отличия в отношении уровня гемоглобина были обнаружены только при сравнении группы I с группой II ($p=0,012$). Через 3 и 6 месяцев статистически значимых различий между группами установлено уже не было ($p=0,317$ и $0,985$, соответственно).

Среди пациентов после трансплантации почки от посмертного донора не отмечено статистически значимых отличий между исследуемой группой и группой I в отношении динамики гемоглобина ($p=0,713$), в обеих группах было отмечено статистически значимое увеличение концентрации через 1 месяц и 3 месяца после трансплантации по сравнению с предыдущим периодом наблюдения ($p<0,001$). В то же время, через 3 дня после трансплантации была отмечена статистически значимо меньшая концентрация гемоглобина среди пациентов исследуемой группы ($p=0,018$). Среди пациентов после трансплантации от прижизненного донора была выявлена статистически значимая разница в отношении динамики уровня гемоглобина ($p=0,004$), в исследуемой группе через 3 суток после трансплантации наблюдалось статистически значимое снижение гемоглобина по сравнению с предыдущим периодом ($p=0,041$). В свою очередь, уровень гемоглобина в исследуемой группе также был ниже по сравнению с группой I через 1-14 сутки и 1-3 месяца после трансплантации, а к 6-ти месяцам после трансплантации различия становились недостоверны. Тем не менее, в обеих группах, как и при трансплантации почки от посмертного донора, было отмечено статистически значимое увеличение уровня гемоглобина через 1 и 3 месяца после трансплантации по сравнению с предыдущими периодами наблюдения ($p<0,001$).

В когорте после проведения псевдорандомизации также была отмечена статистически значимая разница между группами в динамике уровня гемоглобина ($p=0,006$). В исследуемой группе на 3 сутки после трансплантации наблюдалось статистически значимое снижение гемоглобина по сравнению с предыдущим периодом ($p=0,002$). Концентрация гемоглобина в исследуемой группе была статистически значимо ниже на 3 ($p<0,001$), 5 ($p=0,027$) и 7 сутки ($p<0,001$), а также через 3 месяца после трансплантации ($p=0,025$), а к 6-ти месяцам после трансплантации различия становились недостоверны. Так же в обеих группах было отмечено планомерное повышение гемоглобина, которое становилось статистически значимо через 1 месяц и 3 месяца после трансплантации по сравнению с предыдущим периодом наблюдения ($p<0,001$).

В исследуемой группе (таблица 17) было отмечено статистически значимое снижение уровня эритроцитов на 3 сутки по сравнению с уровнем на 1 сутках после трансплантации ($p=0,004$), а в группах сравнения изменения на 3 сутки были статистически не значимыми. Уровень эритроцитов был статистически значимо ниже в исследуемой группе по сравнению с группами I, II и III на 3 сутки после трансплантации ($p<0,001$, 0,024 и $<0,001$, соответственно), по сравнению с группами I и III на 5 сутки после пересадки ($p=0,005$ и $<0,001$, соответственно), на 7 сутки ($p=0,007$ и $<0,001$, соответственно) и на 14 сутки ($p<0,001$), а по сравнению с группой I достоверные различия сохранялись и через 1 ($p=0,009$), 3 ($p<0,001$) и 6 месяцев ($p=0,002$). Как и уровень гемоглобина, количество эритроцитов, начиная с раннего послеоперационного периода прогрессивно нарастало. Так, в исследуемой группе, группах сравнения I и II отмечалось статистически значимое увеличение уровня эритроцитов через 1 месяц после проведения трансплантации по сравнению с уровнем через 14 дней ($p<0,001$, $<0,001$, $<0,01$), а через 3 месяца во всех группах отмечено статистически значимое увеличение уровня эритроцитов по сравнению с предыдущим периодом ($p<0,001$ в исследуемой группе и группах I и II и $p=0,002$ в группе III).

Таблица 17 – Динамика уровня эритроцитов ($\times 10^{12}/\text{л}$)

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
1 сутки	3,27 (2,96; 3,64)	3,38 (3,11; 3,7)	3,62 (3; 3,8)	3,56 (3,01; 3,74)	0,089
3 сутки	3,12 (2,72; 3,37)	3,33 (3,08; 3,66)	3,49 (3,06; 3,8)	3,48 (3,16; 3,86)	<0,001
5 сутки	3,19 (2,8; 3,56)	3,37 (3,08; 3,64)	3,39 (2,95; 3,65)	3,63 (2,96; 4,19)	0,016
7 сутки	3,16 (2,8; 3,59)	3,42 (3,17; 3,7)	3,32 (3,03; 3,65)	3,73 (3,26; 3,96)	<0,001
14 сутки	3,31 (2,89; 3,52)	3,47 (3,22; 3,83)	3,27 (2,93; 3,55)	3,54 (3,33; 3,9)	<0,001
1 месяц	3,6 (3,31; 3,98)	3,9 (3,49; 4,27)	3,57 (3,22; 4,06)	3,86 (3,48; 4,34)	0,003
3 месяца	4 (3,8; 4,38)	4,43 (4; 4,92)	4,26 (3,9; 4,79)	4,24 (3,96; 4,6)	<0,001
6 месяцев	4,24 (3,99; 4,61)	4,54 (4,06; 4,99)	4,42 (4,14; 4,79)	4,5 (4,23; 4,92)	0,002

При внутригрупповом сравнении исследуемой и I группы в зависимости от вида донора не было выявлено статистически значимых отличий в отношении динамики уровня эритроцитов ($p=0,241$ и $0,877$ для случаев трансплантации от прижизненного и посмертного доноров соответственно). При трансплантации от прижизненного донора в исследуемой группе отмечено статистически значимое снижение уровня эритроцитов на 3 сутки ($p=0,014$), как в исследуемой, так и в группе сравнения I, а через 1 ($p<0,001$) и 3 месяца ($p=0,005$ и $<0,001$, соответственно) отмечено увеличение содержания эритроцитов по сравнению с предыдущим периодом. При трансплантации почки, полученной от посмертного донора, снижение уровня эритроцитов на 3 сутки не было статистически значимым как в исследуемой ($p=0,346$), так и в контрольной группе ($p=0,973$), а через 1 и 3 месяца отмечалось статистически значимое увеличение уровня эритроцитов в обеих группах ($p<0,001$).

После проведения псевдорандомизации не наблюдалось статистически значимых отличий между группами в отношении динамики эритроцитов ($p=0,247$). На протяжении всего периода наблюдения отмечалось более высокое содержание эритроцитов среди пациентов I группы.

Согласно полученным данным наиболее выраженное снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов в периферической крови отмечается у пациентов исследуемой группы. Наиболее значимыми эти различия становятся к третьим суткам, и данная закономерность прослеживается независимо от метода статистического анализа. В то же время во всех группах уровень гемоглобина начиная с пятых суток начинает увеличиваться и достигает достоверно более высокого уровня по сравнению с предыдущими наблюдениями к третьему и шестому месяцам, а достоверность различий по уровням гемоглобина полностью исчезала к шестому месяцу наблюдений. Также необходимо отметить, что несмотря на то что уровень гемоглобина и количество эритроцитов в исследуемой группе были ниже данных полученных в группах сравнения, по истечении 1 месяца наблюдения эти показатели стали выше предтрансплантационного уровня, а по результатам 6 месяцев они оказались в референсных значениях, определенных для общей популяции.

При анализе уровня тромбоцитов (таблица 18) в зависимости от режима индукционной иммуносупрессии была установлена статистически значимая ассоциация динамики уровня тромбоцитов с протоколом индукционной иммуносупрессии ($p < 0,001$). В исследуемой группе было отмечено статистически значимое снижение уровня тромбоцитов на 3 сутки ($p = 0,006$) и дальнейшее увеличение их содержания по сравнению с предыдущим периодом на 5 сутки ($p = 0,009$), 7 и 14 сутки ($p < 0,001$). В группе I отмечалось достоверное увеличение уровня тромбоцитов на 7 и 14 сутки ($p < 0,001$) и снижение через 3 месяца по сравнению с уровнем через 1 месяц после трансплантации ($p = 0,006$). В группе II была отмечена тенденция к увеличению уровня тромбоцитов на 14 сутки по сравнению с предыдущим периодом ($p = 0,089$), а в III группе на 14 сутки было выявлено статистически значимое увеличение уровня тромбоцитов по сравнению с их содержанием на 7 сутки после трансплантации ($p = 0,009$). При сравнении групп на разных этапах наблюдения после трансплантации нами был установлен статистически значимо меньший уровень тромбоцитов в исследуемой группе по сравнению с группой I на сроках 1, 3, 5, 7, 14 суток ($p < 0,001$), через 1 месяц ($p = 0,002$) и 3 месяца ($p = 0,01$), кроме того, уровень тромбоцитов среди пациентов исследуемой группы был статистически значимо ниже по сравнению с группой II на сроке 3 суток после трансплантации ($p = 0,004$) и группой III на сроках 3 и 7 суток ($p < 0,001$ и $0,027$, соответственно). Уровень тромбоцитов в группе II по сравнению с группой I был статистически значимо ниже на сроках 5, 7 и 14 суток ($p = 0,001$, $0,004$ и $0,001$, соответственно), а в группе III – на 1 сутках после проведения трансплантации ($p = 0,01$).

Таблица 18 – Динамика уровня тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
1 сутки	151,5 (122; 180)	199,5 (165; 239)	168 (141,5; 195,5)	153 (131; 204)	<0,001
3 сутки	137 (102; 168,8)	196 (159,5; 237)	176,5 (146; 206,2)	171 (142; 239)	<0,001
5 сутки	149 (122; 179,5)	203 (166; 247)	160 (132; 197)	190,5 (148,5; 239)	<0,001
7 сутки	179 (147,5; 222)	229 (180; 287)	182 (143; 226,8)	216 (166,5; 264)	<0,001
14 сутки	214 (176; 290,5)	265 (203; 336)	226 (155; 280)	269 (218; 322)	<0,001
1 месяц	229 (183; 273)	257 (208; 322)	259 (192; 294)	251 (199,2; 312,8)	<0,001
3 месяца	224 (168,5; 277)	241 (199; 298)	218,5 (191; 264,2)	253,5 (206,2; 275,8)	0,035
6 месяцев	235 (180; 298)	238 (200,5; 294)	227 (180; 260)	244,5 (208; 279,8)	0,7

Динамика уровня тромбоцитов статистически значимо отличалась между исследуемой группой и группой I при трансплантации как от прижизненного, так и посмертного донора. При трансплантации от прижизненного донора в исследуемой группе было отмечено статистически значимое увеличение числа тромбоцитов на 7 и 14 сутки по сравнению с предыдущим периодом ($p = 0,012$ и $0,022$, соответственно), в группе I на 7 и 14 день также было отмечено статистически значимое увеличение

содержания тромбоцитов по сравнению с предыдущим периодом ($p < 0,001$), через 1 месяц наблюдалось их снижение по сравнению с уровнем на сроке 14 суток после трансплантации ($p = 0,02$). При трансплантации от посмертного донора в исследуемой группе на 3 сутки после трансплантации было отмечено статистически значимое снижение количества тромбоцитов ($p < 0,001$), на 3, 5, 7 и 14 сутки наблюдался статистически значимый рост числа тромбоцитов в периферической крови по сравнению с предыдущим периодом ($p = 0,008$, $0,003$ и $< 0,001$, соответственно). При трансплантации от посмертного донора на 7 и 14 сутки в группе I был отмечен статистически значимый рост количества тромбоцитов по сравнению с предыдущим периодом ($p < 0,001$), а через 3 месяца – тенденция к снижению их содержания ($p = 0,05$). При трансплантации от прижизненного донора пациенты исследуемой группы имели статистически значимо более низкое содержание тромбоцитов на сроках до 3 месяцев после операции, а при трансплантации от посмертного донора – на сроках до 7 суток.

При анализе когорты пациентов после псевдорандомизации статистически значимые отличия между группами в отношении динамики уровня тромбоцитов сохранялись ($p < 0,001$). В исследуемой группе наблюдалось достоверно меньшее содержание тромбоцитов в периферической крови на протяжении периода наблюдения вплоть до 3 месяцев ($p < 0,001$). В исследуемой группе было отмечено достоверное снижение количества тромбоцитов на 3 сутки после трансплантации ($p = 0,006$), и дальнейшее увеличение их содержания на 5 ($p = 0,012$), 7 ($p < 0,001$) и 14 сутки ($p < 0,001$) по сравнению с предыдущим периодом. В группе I увеличение по сравнению с предыдущим периодом наблюдения было отмечено на 7 ($p = 0,03$) и 14 сутки ($p < 0,001$).

Как видно из представленных данных, во всех группах пациентов на сроках наблюдения до 6 месяцев отмечается определённое снижение количества тромбоцитов в периферической крови. Уровень тромбоцитов в большинстве точек наблюдения в сроке до трех месяцев после трансплантации был достоверно ниже в группе пациентов, получивших исследуемый протокол индукционной иммуносупрессии, по сравнению с пациентами, получившими стандартные режимы индукционной терапии. Тем не менее, медиана количества тромбоцитов на всем периоде наблюдения за пациентами остается на уровне более 100×10^9 /л, который, согласно эмпирическим данным, обеспечивает приемлемое качество гемостаза.

При сравнительном анализе была отмечена статистически значимая разница между группами в отношении динамики содержания лейкоцитов в периферической крови ($p < 0,001$) (таблица 19). В исследуемой группе было отмечено статистически значимое снижение содержания лейкоцитов на 3 и 5 сутки после трансплантации ($p < 0,001$), а также статистически значимое снижение по сравнению с предыдущим периодом на сроке 1 ($p = 0,029$) и 3 месяца ($p < 0,001$). Статистически значимых различий группы I по сравнению с группами II и III выявлено не было, при этом III группа по сравнению с группой II характеризовалась более высоким содержанием лейкоцитов на сроках 1 и 5 сутки ($p = 0,012$ и $0,06$, соответственно).

Таблица 19 – Динамика уровня лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
1 сутки	12,8 (10,3; 15,4)	11,1 (8,9; 14,6)	10,6 (7,6; 11,8)	12,2 (10; 15,4)	0,007
3 сутки	9,1 (7,2; 12,1)	11 (8,4; 14)	9,3 (7,3; 12,1)	9,7 (7,3; 11,2)	0,008
5 сутки	7,6 (5,6; 9,4)	8 (6,2; 10,7)	7,2 (6; 9,1)	9,5 (6,9; 11,6)	0,02
7 сутки	7,8 (6,1; 10,8)	8,7 (7,1; 11,3)	8,4 (5,8; 12,1)	8,7 (6,8; 10,8)	0,254
14 сутки	8,6 (6,6; 10,4)	9,9 (7,9; 11,9)	10,6 (8,5; 14,7)	9,3 (7,4; 11,8)	0,002
1 месяц	7,6 (6,1; 8,9)	8,1 (6,2; 10,3)	7,8 (6,2; 10,7)	7 (5,8; 10,3)	0,146
3 месяца	6,1 (5,2; 7,2)	7,9 (6,4; 9,8)	7,8 (6; 10)	6,8 (5,8; 8,6)	<0,001
6 месяцев	6 (5; 7,3)	7,8 (6,3; 9,5)	7,3 (5,7; 8,8)	7,7 (6; 9,7)	<0,001

При использовании трансплантата от прижизненного донора в исследуемой группе было отмечено статистически значимое снижение уровня лейкоцитов на сроках 3 ($p<0,001$) и 5 сутки ($p=0,015$), а также 3 месяца после трансплантации ($p=0,016$), в то время как в группе I статистически значимое снижение количества лейкоцитов по сравнению с предыдущим периодом отмечено на сроке 5 суток ($p<0,001$) и 1 месяц ($p<0,001$) и статистически значимое увеличение на сроке 14 суток ($p=0,011$). При использовании трансплантата от посмертного донора, в исследуемой группе было отмечено статистически значимое снижение количества лейкоцитов по сравнению с предыдущим периодом на сроках 3 сутки ($p<0,001$), 5 сутки ($p=0,015$), 1 месяц ($p=0,021$) и 3 месяца ($p=0,004$); в группе I – на сроках 3 сутки ($p=0,013$), 5 сутки ($p<0,001$) и 1 месяц ($p<0,001$), на сроках 7 и 14 суток отмечалось увеличение уровня лейкоцитов по сравнению с уровнем на предыдущем этапе наблюдения ($p=0,044$ и $0,007$, соответственно), при этом различия между группами в отношении содержания лейкоцитов в периферической крови были статистически значимыми на сроках 3 и 6 месяцев ($p<0,001$).

После проведения псевдорандомизации различия в отношении динамики уровня лейкоцитов также были статистически значимыми ($p<0,001$). В исследуемой группе отмечалось статистически значимое снижение уровня лейкоцитов по сравнению с предыдущим этапом наблюдения на сроках 3 ($p<0,001$), 5 суток ($p<0,001$), 1 ($p=0,049$) и 3 месяца ($p<0,001$); в группе I статистически значимое снижение уровня лейкоцитов по сравнению с предыдущим периодом было отмечено на сроках 5 суток ($p<0,001$) и 1 месяц ($p=0,003$) после трансплантации. На протяжении всего периода наблюдения, начиная с 3 суток, исследуемая группа характеризовалась статистически значимо меньшим содержанием лейкоцитов по сравнению с группой I.

Как видно из полученных данных, медиана уровня лейкоцитов во всех группах и на всех сроках наблюдения оказывается в референсных значениях за исключением первых и третьих суток наблюдения, и 14-х суток во всех группах сравнения. Это обусловлено, во-первых, самым оперативным вмешательством и хирургической травмой, а во-вторых, применением высоких доз внутривенных ГКС. Доза метилпреднизолона, применяемая в раннем посттрансплантационном периоде для всех групп пациентов, была сопоставима ($p=0,1$): медиана составляла $15,2 \text{ мг/кг}$

для исследуемой группы и от 14,1 мг/кг до 16,2 мг/кг для групп сравнений. В то же время в группах сравнения I и II было выявлено статистически значимый рост количества лейкоцитов на 7 и 14 сутки по сравнению с предыдущим наблюдением, во всех группах сравнения количество лейкоцитов на 14 сутки после трансплантации было выше референсных значений. Данные изменения объяснимы достоверно более высокой частотой эпизодов ($p < 0.001$) повторного применения высоких доз внутривенного метилпреднизолона в группах сравнения (от 12,6% до 23,7%) по сравнению с исследуемой группой (3,8%). Таким образом, с учетом данных полученных при псевдорандомизации, попарных сравнений и сравнений групп в зависимости от источника донорского органа, мы можем констатировать, что на всем периоде наблюдения группа, получившая индукционную иммуносупрессию комбинацией базиликсимаба и низких доз антиtimoцитарных антител, имеет более низкий уровень лейкоцитов, чем у пациентов, получавших традиционные режимы индукции иммуносупрессивной терапии.

На протяжении всего периода времени после проведения трансплантации (таблица 20) пациенты исследуемой группы характеризовались статистически значимо меньшим уровнем лимфоцитов по сравнению с группой I ($p < 0,001$), а также статистически значимо меньшим содержанием лимфоцитов по сравнению с группой II на 1 и 3 сутки после трансплантации ($p < 0,001$) и по сравнению с группой III на 1, 3 и 5 сутки ($p < 0,001$). При проведении сравнительного анализа статистически значимые различия в отношении содержания лимфоцитов в периферической крови также были обнаружены при сравнении группы II и группы I на сроках 1-14 сутки ($p < 0,001$) и 1 месяц ($p = 0,015$) после трансплантации, при сравнении группы III и группы I на сроках 1-14 сутки ($p < 0,001$) и через 3 месяца после трансплантации ($p = 0,045$), а также группы II и группы III на сроке 1 сутки после трансплантации ($p = 0,01$).

Таблица 20 – Динамика уровня лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
1 сутки	0,1 (0,05; 0,12)	0,6 (0,42; 1,04)	0,41 (0,27; 0,56)	0,11 (0,09; 0,16)	<0,001
3 сутки	0,2 (0,1; 0,3)	0,99 (0,57; 1,41)	0,46 (0,28; 0,7)	0,26 (0,19; 0,56)	<0,001
5 сутки	0,3 (0,2; 0,7)	1,12 (0,56; 1,56)	0,62 (0,43; 0,9)	0,37 (0,18; 0,86)	<0,001
7 сутки	0,5 (0,26; 0,9)	1,24 (0,8; 1,95)	0,66 (0,51; 1,09)	0,82 (0,29; 1,29)	<0,001
14 сутки	0,9 (0,55; 1,6)	1,68 (1,13; 2,51)	1,03 (0,63; 1,39)	1 (0,66; 1,82)	<0,001
1 месяц	1,2 (0,7; 1,6)	1,8 (1,15; 2,55)	1,14 (0,72; 2,23)	1,24 (0,79; 1,94)	<0,001
3 месяца	1,3 (0,85; 1,6)	1,81 (1,26; 2,44)	1,5 (1,1; 2,19)	1,46 (1,11; 2,17)	<0,001
6 месяцев	1,4 (1; 1,7)	1,92 (1,35; 2,43)	1,55 (1,24; 2,33)	1,9 (1,39; 2,72)	<0,001

В исследуемой группе существенное увеличение уровня лимфоцитов по сравнению с предыдущим периодом отмечено через 14 суток ($p = 0,073$) и через 1 месяц после трансплантации ($p = 0,003$), в группе I увеличение уровня лимфоцитов по сравнению с предыдущим периодом отмечено на сроках 14 суток, 1, 3 месяца ($p < 0,001$) и 6 месяцев ($p = 0,074$), во II группе – на 3 сутки ($p = 0,011$) и через 3 месяца после трансплантации ($p = 0,002$), статистически значимых изменений уровня

лимфоцитов по сравнению с предыдущим периодом в течение периода наблюдения в группе III выявлено не было. Независимо от вида донора пациенты исследуемой группы характеризовались статистически значимо меньшим содержанием лимфоцитов на всем протяжении периода наблюдения ($p < 0,001$). Статистически значимых изменений уровня лимфоцитов среди пациентов исследуемой группы установлено не было, как в случае трансплантации от прижизненного, так и посмертного донора, в группе I отмечалось статистически значимое увеличение уровня лимфоцитов по сравнению с предыдущим периодом на 14 сутках, через 1 и 3 месяца после трансплантации. После проведения процедуры псевдорандомизации исследуемая группа также характеризовалась статистически значимо меньшим уровнем лимфоцитов в периферической крови по сравнению с группой I на протяжении всего периода наблюдения.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ИММУНОСУПРЕССИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧКИ

В ходе сравнительного анализа (таблица 21) было установлено, что частота применения такролимуса в виде капсул пролонгированного действия была статистически значимо выше в исследуемой группе по сравнению с группами I и II на сроках 7 и 14 суток ($p < 0,001$), а также по сравнению с группой I на сроке 1 месяц после операции. При остальных попарных сравнениях достоверной разницы в режиме применения такролимуса между группами выявлено не было. Частота применения в качестве ингибитора кальциневрина такролимуса в виде капсул пролонгированного действия среди пациентов, которым проведена трансплантация от прижизненного донора в исследуемой группе, была статистически значимо выше по сравнению с группой I на сроках 7 и 14 суток, а среди пациентов после трансплантации от посмертного донора – на сроках 7, 14 суток и 1 месяц ($p < 0,001$). После проведения псевдорандомизации частота применения пролонгированной формы такролимуса была статистически значимо выше в исследуемой группе на сроках 7, 14 суток и 1 месяц ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,003$ соответственно). При проведении сравнительного анализа нами была установлена статистически значимая разница между группами в отношении сроков начала терапии ингибиторами кальциневрина: в исследуемой группе назначение препаратов происходило статистически значимо позже [Me (Q1;Q3)] 4 (4; 4) по сравнению со всеми группами сравнения [Me (Q1;Q3)] 1 (1; 1) ($p < 0,001$).

Концентрация такролимуса (таблица 22) была статистически значимо выше среди пациентов I группы на сроке 14 суток по сравнению с исследуемой группой ($p = 0,02$) и группами II ($p = 0,006$) и III ($p = 0,029$) и на сроке 1 месяц после трансплантации по сравнению с исследуемой группой ($p = 0,024$) и группой III ($p = 0,039$). Статистически значимых отличий в отношении концентрации ингибиторов кальциневрина между исследуемой группой и группой I среди пациентов, которым была проведена трансплантация от прижизненного донора, установлено не было, а среди пациентов, получивших трансплантат от посмертного донора, в исследуемой группе отмечена статистически значимо более низкая концентрация на сроках 1 и 3 месяца ($p = 0,003$ и $0,036$, соответственно).

Таблица 21 – Применение ингибиторов кальциневрина

Время	CNI	Исследуемая группа	Группа I*	Группа II *	Группа III*	p
7 сутки	Adv	78/80 (97,5%)	124/496 (25%)	9/34 (26,5%)	16/38 (42,1%)	<0,001
	Tac	2/80 (2,5%)	365/496 (73,6%)	25/33 (73,5%)	20/38 (57,9%)	
	CsA	0/80 (0%)	7/496 (1,4%)	0/33 (0%)	0/38 (0%)	
14 сутки	Adv	79/80 (98,75%)	244/496 (49,2%)	18/34 (52,9%)	29/ (76,3%)	<0,001
	Tac	1/80 (1,25%)	246/496 (49,6%)	15/31 (47,1%)	9/38 (23,7%)	
	CsA	0/80 (0%)	6/496 (1,1%)	0/31 (0%)	0/33 (0%)	
1 месяц	Adv	77/80 (96,25%)	364/496 (73,4%)	28/34 (82,4%)	34/38 (89,5%)	<0,001
	Tac	3/80 (3,75%)	127/496 (25,6%)	6/34 (17,6%)	3/34 (10,5%)	
	CsA	0/71 (0%)	5/496 (1%)	0/34 (0%)	0/34 (0%)	
3 месяца	Adv	63/80 (78,75%)	357/488 (73,2%)	21/25 (84%)	27/29 (93,1%)	0,18
	Tac	17/80 (21,25%)	127/488 (26%)	4/25 (16%)	2/29 (6,9%)	
	CsA	0/67 (0%)	4/488 (0,8%)	0/25 (0%)	0/29 (0%)	
6 месяцев	Adv	63/80 (78,75%)	250/308 (81,2%)	23/25 (92%)	21/23 (91,3%)	0,63
	Tac	17/80 (21,25%)	55/308 (17,9%)	2/25 (8%)	2/23 (8,7%)	
	CsA	0/80 (0%)	3/308 (1%)	0/25 (0%)	0/23 (0%)	

Adv – адваграф, пролонгированная форма такролимуса

Tac – стандартный такролимус для приема два раза в день

CsA – циклоспорин А

* Уменьшение количества наблюдений в группах сравнения связано с отбытием пациентов в места их постоянного проживания

В когорте после проведения псевдорандомизации отмечена статистически значимо более низкая концентрация ингибиторов кальциневрина в исследуемой группе на сроках 14 суток и 1 месяц.

Таблица 22 – Концентрация ингибиторов кальциневрина

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
7 сутки	7,8 (5,7; 10,9)	7,7 (6,2; 9,3)	7,8 (6,7; 8,5)	7,6 (6,4; 9,2)	0,424
14 сутки	7,7 (6,4; 9,6)	9,6 (7,6; 12,3)	7,4 (6; 9,1)	8 (6,4; 9,9)	<0,001
1 месяц	8,6 (6,5; 10,8)	9,8 (8,1; 11)	8,1 (6,4; 12)	8,9 (5,8; 11,2)	0,013
3 месяца	8,4 (7,3; 10,6)	8,3 (6,8; 10)	7,3 (5,6; 9,9)	8,3 (5,5; 9,8)	0,194
6 месяцев	7,1 (6,2; 8,1)	7,6 (5,9; 8,8)	6,4 (5,5; 9)	8,5(7,2; 9,8)	0,25

Исходя из полученных данных, концентрация такролимуса находилась в целевых диапазонах во всех группах и на всех этапах наблюдения. При этом наиболее высокие концентрации такролимуса отмечались в группе сравнения I.

Первичное внутривенное применение метилпреднизолона было несколько выше в исследуемой группе и группе сравнения III по сравнению с группой сравнения I и II, но эти различия были недостоверны (таблица 23).

Таблица 23 – Стартовая доза метилпреднизолона (мг)

Характеристика	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
Стероиды (мг)	1125 (1000; 1125)	1000 (750; 1250)	937,5 (750; 1125)	1125 (1000; 1375)	0,025
Стероиды (мг/кг)	15,2 (12,3; 18,9)	14,7 (11,8; 17,7)	14,1 (10,7; 17,8)	16,2 (14,3; 19,6)	0,1

Пациенты исследуемой группы получали метилпреднизолон в статистически значимо меньших дозах по сравнению с группами I, II и III на сроках 14 суток ($p<0,001$, 0,006 и 0,004, соответственно), 1 месяц ($p<0,001$, 0,027 и 0,003, соответственно), 3 и 6 месяцев после проведения трансплантации ($p<0,001$), а статистически значимых отличий между другими группами выявлено не было (таблица 24). Так же статистически значимо меньшая доза метилпреднизолона была установлена на всех сроках после трансплантации в исследуемой группе по сравнению с группой I независимо от источника донорского органа ($p<0,001$). Псевдорандомизация подтвердила применение более низких доз метилпреднизолона у пациентов исследуемой группы. ($p<0,001$).

Таблица 24 – Суточная доза стероидов (мг)

Время	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
14 сутки	12 (12; 13,5)	16 (16; 16)	16 (16; 16)	16 (16; 16)	<0,001
1 месяц	8 (6,5; 10)	12 (11; 12)	12 (11; 12)	12 (11; 12)	<0,001
3 месяца	6 (4; 6)	8 (6; 9)	8 (6; 10)	8 (8; 10)	<0,001
6 месяцев	3 (2; 4)	4 (4; 6)	6 (4; 7)	4 (4; 6)	<0,001

Пациенты II и III группы (таблица 25) характеризовались статистически значимо более высокой частотой потребности в назначении повторных курсов по сравнению с пациентами I группы (ОР=1,8 [95% ДИ: 1,2; 2,7], $p=0,005$ и 1,9 [95% ДИ: 1,3; 2,7], $p<0,05$, соответственно) и исследуемой группы (ОР=16,5 [95% ДИ: 3,6; 75,2], $p<0,001$ и ОР=17,5 [95% ДИ: 3,9; 79,2], $p<0,05$, соответственно). Частота проведения повторных курсов терапии внутривенными стероидами среди пациентов I группы также была статистически значимо выше по сравнению с пациентами исследуемой группы (ОР=9,1 [95% ДИ: 2,1; 40,2], $p<0,05$). Статистически значимых отличий в отношении частоты повторных курсов между пациентами II и III группы установлено не было ($p=0,81$).

При проведении повторных курсов пульс-терапии суммарная доза стероидов в мг и в мг на кг массы тела во II группе была статистически значимо выше по сравнению с исследуемой группой ($p=0,01$ и 0,015, соответственно), группами I ($p<0,001$) и III ($p<0,001$). Статистически значимых отличий при сравнении дозы

стероидов при проведении пульс-терапии в течение 14 дней после трансплантации между исследуемой группой и группами I ($p=0,474$ и $0,546$, соответственно) и III ($p=0,576$ и $0,632$, соответственно) выявлено не было, как и при сравнении I и III группы между собой ($p=0,316$ и $0,321$, соответственно).

Таблица 25 – Характеристика потребности в назначении повторных курсов глюкокортикоидами в течение первых 14 суток после трансплантации

	Исследуемая группа	Группа I	Группа II	Группа III	p
Доля пациентов	3 (3,75%)	63 (12,6%)	6 (17,6%)	9 (23,68%)	<0,05
Доза (мг)	750 (500; 750)	1250 (500; 2000)	4000 (2500; 6000)	750 (250; 1500)	<0,001
Доза (мг/кг)	11,7 (7,1; 14)	16,4 (8,1; 28,9)	69 (35,7; 100)	12,5 (3,1; 21,6)	<0,001

Было установлено, что риск возникновения потребности в назначении повторных курсов пульс-терапии стероидами в исследуемой группе по сравнению с группой I был в 2,36 [95% ДИ: 1,6; 8] раз ниже при использовании трансплантата от прижизненного донора ($p<0,05$) и в 5,6 [95% ДИ: 1,8; 15] раз ниже при использовании трансплантата от посмертного донора. После проведения псевдорандомизации частота возникновения потребности в назначении повторных курсов пульс-терапии стероидами в исследуемой группе по сравнению с группой I была статистически значимо ниже в 3,75 раз [95% ДИ: 2,8; 9] ($p < 0,05$).

В результате было установлено, что индукция иммуносупрессивной терапии, основанной на комбинации рецептора IL-2R α с низкими дозами антилимфоцитарных иммуноглобулинов, позволяет достоверно сократить применение глюкокортикостероидов у пациентов на сроках до 6 месяцев после трансплантации почки. Данный суммарный эффект достигается как за счет снижения потребности в повторном введении высоких доз внутривенных форм глюкокортикостероидов в первые 14 дней после трансплантации, так и за счет безопасного, не увеличивающего частоту острых клеточных отторжений, уменьшения средней дозы пероральных форм метилпреднизолонa. Несмотря на отсроченное назначение такролимуса и достоверно меньшее количество примененных глюкокортикоидов, у пациентов, получивших индукцию иммуносупрессии антагонистом рецептора IL-2R α в комбинации с поликлональными антителами, количество подтверждённых острых реакций отторжения было достоверно меньше 1,25% (N=1) по сравнению с группами I, II и III соответственно 8,6 % (N=42); 6,1% (N=2) и 10,5 %. (N=4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным литературных источников, отсроченная функция почечного трансплантата наблюдается в пределах от 11% до 30% случаев, ассоциируется с ростом количества послеоперационных осложнений и с худшими результатами отдаленной выживаемости почечных трансплантатов [Lentine K.L., 2022, Шабунин А.В., 2022]. Отсроченная функция почечного трансплантата возникает из-за сложного патофизиологического процесса, связанного с ишемией органа на этапе его консервации, а также его последующим дополнительным повреждением, обусловленным действием неспецифического иммунитета при реперфузии [De Vries D.K., 2011]. Воспалительная реакция, стимуляция клеточной адгезии и активация лейкоцитов являются ключевыми патологическими механизмами, которые приводят к значимому снижению функционального резерва органов или даже его первичной потере [Hashemi P., 2022]. После возобновления кровотока активированные клетки становятся источником свободных радикалов и ферментов лизиса [Schofield Z.V., 2013, Cahilog Z., 2020], а активация молекул адгезии способствует выходу гранулоцитов в интерстициальное пространство трансплантата, его лейкоцитарной инфильтрации. Все это усиливает реперфузионное повреждение донорской почки в организме реципиента [Nakamura K., 2019].

Показано, что исходное состояние почечного трансплантата напрямую влияет на выраженность нефротоксичности CNIs [Yagisawa T., 2015]. Острая нефротоксичность CNIs в раннем посттрансплантационном периоде, когда рекомендуемые дозы и концентрации препарата наиболее высоки [Шабунин А.В., 2023], а орган компрометирован ишемически-реперфузионными повреждениями, является частым нежелательным эффектом [Xia T., 2018, Yu M., 2018]. Формируется порочный круг: чем более выражены ишемически-реперфузионные повреждения, тем выше иммуногенность трансплантированного органа, это требует увеличения доз CNIs, которые в свою очередь усугубляют ишемические повреждения органа. Таким образом, ишемически-реперфузионные повреждения в совокупности с нефротоксичностью CNIs замедляют репаративные процессы, уменьшают выживаемость пациентов и трансплантатов. Все это делает актуальным поиск протоколов индукции иммуносупрессии, которые с одной стороны позволили бы отсрочить начало терапии CNIs, а с другой – надежно профилактировали риски возникновения ОКО.

В проведенной работе установлено, что в исследуемой группе, при различных вариантах анализа достигнуты результаты лучше, чем в группах сравнения. Летальность по истечении шести месяцев наблюдения достоверно не отличалась в исследуемой и сравниваемых группах, составляя 0; 2,6; 2,9 и 0 процентов для исследуемой группы и групп сравнения I, II и III соответственно. Тем не менее доля почечных трансплантатов, которые к окончанию наблюдения так и не восстанавливали свою функцию и не позволили пациентам обходиться без заместительной почечной терапии составила 1,25; 3,5; 2,6 и 5,9 процентов соответственно ($p=0,043$). Количество острых реакций отторжения в исследуемой группе было достоверно меньше 1,25% ($N=1$) по сравнению с группами I, II и III

соответственно 8,6 % (N=42); 6,1% (N=2) и 10,5 %. (N=4). Различия в уровне креатинина были достоверны в пользу исследуемой группы при анализе результатов трансплантации почки, полученной от посмертного донора, уже начиная с четвертых суток после пересадки. При трансплантации почки, полученной от прижизненного донора, уровень креатинина был достоверно ниже в отношении наблюдений, проведенных через шесть месяцев после операции. Показатели мочевины в исследуемой группе, так же, как и показатели креатинина демонстрировали более выраженную динамику при трансплантации почки, полученной от посмертного донора. В данной категории пациентов различия начинали носить достоверный характер на сроке от трех месяцев после операции. Достоверно более быстрое снижение уровня креатинина в крови и, соответственно, достоверно меньшая потребность в проведении ЗПТ у пациентов исследуемой группы, получивших орган от посмертного донора, подтверждают гипотезу о более эффективной профилактике ишемически-реперфузионного повреждения при применении индукционной иммуносупрессии, основанной на комбинации лимфоцитистоощающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α , и отсроченном назначении пролонгированной формы такролимуса.

Таким образом, по результатам исследования установлено, что протокол индукции ИСТ, основанный на комбинации лимфоцитистоощающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α , позволяет достичь лучших краткосрочных результатов трансплантации почки за счет более раннего и стабильного восстановления функции почечного трансплантата, уменьшения потребности в заместительной почечной терапии методом диализа в раннем послеоперационном периоде, снижения доли пациентов, не восстановивших функцию почечного трансплантата, возможности безопасного отсроченного назначения пролонгированной формы такролимуса, уменьшений потребности в глюкокортикостероидах и достоверно более низком количестве острых реакций отторжения. Данные результаты достигаются за счет синергического эффекта препаратов, которые, с одной стороны, обеспечивают деплецию лимфоцитов периферической крови, а с другой – селективно подавляют дифференцировку и рекрутирование специфически реагирующей на донорские аллогены популяции CD4⁺ лимфоцитов, депонированных в тканях и лимфоидных органах. Таким образом в организме реципиента реализуется индукция донорспецифической гипореактивности иммунной системы реципиента, которая в сочетании с отсроченным назначением CNIs позволяет эффективно реализовать функциональный резерв донорской почки и обеспечить лучшую почечную функцию в группе пациентов, получивших предложенный режим индукции иммуносупрессивной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Введение реципиентам после трансплантации почки антагониста рецептора ИЛ-2R α в комбинации с поликлональными антителами в низкой (до 2 мг/кг) дозе безопасно и сопровождается восстановлением к 14-м суткам средних показателей концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в крови до исходного, определяемого до операции, уровня; число лимфоцитов, минимальное в первые 5 суток, остается низким ($0,4 \cdot 10^9$ /л. в 7-е сутки) и постепенно восстанавливается до исходного к 6 месяцу после операции.

2. У реципиентов почки, получивших комбинированную индукцию иммуносупрессии после трансплантации, уровень креатинина, мочевины сыворотки крови в последующие 6 месяцев динамично снижается; 92,3% реципиентов в посттрансплантационном периоде не нуждаются в дополнительной заместительной почечной терапии методами диализа.

3. Уровень креатинина и мочевины сыворотки крови реципиентов почки, получивших комбинированную индукцию иммуносупрессии, достоверно ниже, чем у реципиентов после индукции иммуносупрессии отдельно препаратами антагониста рецептора ИЛ-2R α ; антилимфоцитарных антител в стандартной дозе или антитимоцитарного иммуноглобулина в низкой дозе ($p < 0,001$ во всех случаях спустя 6 месяцев после трансплантации). Различия в динамике и величине концентрации альбумина в группах пациентов, получавших различные схемы индукции иммуносупрессии, не значимы.

4. Клиническая эффективность комбинированной схемы индукции иммуносупрессии, в сравнении с реципиентами, получившими отдельно препараты антагониста рецептора ИЛ-2R α ; антилимфоцитарных антител в стандартной дозе или антитимоцитарного иммуноглобулина в низкой дозе, подтверждается меньшей потребностью в дополнительной заместительной почечной терапии методами диализа в первый месяц после трансплантации почки, ($p < 0,05$, $p = 0,013$, $p = 0,002$, соответственно).

5. Использование комбинированной индукции иммуносупрессии при трансплантации почки сопровождается более значимым снижением концентрации Hb, числа эритроцитов и тромбоцитов в крови, нежели применение отдельно препаратов антагониста рецептора ИЛ-2R α ; антилимфоцитарных антител в стандартной дозе или антитимоцитарного иммуноглобулина в низкой дозе, тем не менее спустя месяц после комбинированной индукции иммуносупрессии показатели красной крови превышают дотрансплантационный уровень (гемоглобин: $p < 0,001$, $p = 0,021$ и $p = 0,006$, соответственно; число эритроцитов: $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно), спустя 6 месяцев соответствуют референтным значениям, определенным для общей популяции; а медиана количества тромбоцитов весь период наблюдения превышает уровень $100 \cdot 10^9$ /л.

6. У реципиентов, получивших комбинированную индукцию иммуносупрессии, имеет место более низкий уровень числа лимфоцитов, чем у реципиентов, получивших отдельно препараты антагониста рецептора ИЛ-2R α ; антилимфоцитарных антител в стандартной дозе или антиtimoцитарного иммуноглобулина в низкой дозе ($p < 0,001$ во всех случаях, в первый, третий и шестой месяцы после трансплантации).

7. Отсроченное назначение пролонгированной формы ингибитора кальциневрина безопасно и эффективно у реципиентов, получивших после трансплантации почки комбинированную схему индукции иммуносупрессии, что подтверждается улучшением клинических результатов трансплантации в сравнении с применением отдельно препаратов антагониста рецептора ИЛ-2R α ; антилимфоцитарных антител в стандартной дозе или антиtimoцитарного иммуноглобулина в низкой дозе.

8. Индукция иммуносупрессии, основанная на комбинации антагониста рецептора ИЛ-2R α с антилимфоцитарным иммуноглобулином в низкой дозе, позволяет сократить применение глюкокортикостероидов в первые 6 месяцев после трансплантации почки за счет уменьшения частоты повторного введения высоких доз внутривенных форм глюкокортикостероидов в первые 14 дней после трансплантации ($p < 0,05$) и безопасного, не приводящего к увеличению частоты острых клеточных отторжений, уменьшения средней дозы таблетированных форм метилпреднизолона ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. При проведении трансплантации почки рекомендуется применение режима индукции иммуносупрессивной терапии, основанной на комбинации лимфоцитистощающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α .

2. В рекомендуемом протоколе антагонист рецептора IL-2R α (базиликсимаб) применяется согласно инструкции по применению препарата внутривенно в 0 и 4 сутки после пересадки почки в дозе 20 мг, первая доза препарата вводится до реперфузии донорского органа.

3. Препарат иммуноглобулин анти-Т-лимфоцитарный животного происхождения для применения у человека (Тимоглобулин) применяется в виде продленной внутривенной инфузии в дозе 50-75 мг до реперфузии почечного трансплантата. Длительность применения поликлональных антител составляет 2-3 дня для обеспечения суммарной дозировки тимоглобулина в 200 мг, не зависящей от веса больного.

4. Тимоглобулин необходимо вводить в центральную вену. Время введения готового раствора, содержащего тимоглобулин, должно составлять не менее 4-х часов при концентрации раствора не более 0,1 мг препарата на 1 мл растворителя.

5. При комбинированном назначении лимфоцитистощающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α необходим ежедневный контроль уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. В случае снижения уровня тромбоцитов менее 100×10^9 /л необходимо отменить назначение тимоглобулина. Следующая доза тимоглобулина вводится при достижении уровня тромбоцитов более 100×10^9 /л, но не позднее 4-х суток от момента трансплантации.

6. На фоне применения режима индукции иммуносупрессивной терапии, основанной на комбинации лимфоцитистощающих антител с антагонистом рецептора IL-2R α , прием пролонгированной формы такролимуса рекомендуется начинать на 4-е сутки после трансплантации в дозе Me (Q1Q3) 10 (8; 12) мг.

7. Переходить с внутривенной формы метилпреднизолона на форму для приема внутрь рекомендуется в следующий день после завершения курса тимоглобулина.

**СПИСОК РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Активная подготовка реципиентов к трансплантации почки / К. Г. Тайлер, Ш. Р. Галеев, А. Ю. Николаев [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24, № S. – С. 100-101. – EDN KCZUES.
2. Галеев, Р. Х. Организационные аспекты трансплантации почки в республике Татарстан / Р. Х. Галеев, Ш. Р. Галеев // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2006. – № 4(12). – С. 105-108. – EDN KWHGNV.
3. Галеев, Р. Х. Современные подходы к диагностике и лечению окклюзирующих поражений почечных артерий / Р. Х. Галеев, Ш. Р. Галеев // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 24 -29. – EDN NTJVTN.
4. Галеев, Р. Х. Современные подходы к хирургическому лечению вазоренальной гипертензии / Р. Х. Галеев, Ш. Р. Галеев, Хадаан Ахмед Хамед // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 330. – EDN IBRBAR.
5. Галеев, Р. Х. Состояние службы трансплантации органов и тканей в России и Европе [по материалам конференции "Клиническая трансплантация органов (актуальные вопросы)" (Москва, 26-27 сентября 2007 Г.), 13-го конгресса Европейской ассоциации трансплантации органов и 15-го конгресса Европейской организации трансплантационной координации (Прага, Чехия, 29 сентября-3 октября 2007 Г.)] / Р. Х. Галеев, М. И. Хасанова, Ш. Р. Галеев // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2008. – № 1(17). – С. 59-65. – EDN KVOQLR.
6. Галеев, Р. Х. Частота окклюзирующих поражений почечных артерий среди больных артериальной гипертензией / Р. Х. Галеев, Ш. Р. Галеев, А. Х. Хадаан // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2009. – № 1(21). – С. 61-65. – EDN KWSGOJ.
7. Галеев, Р.Х. Органозамещающие и реконструктивные операции на органах мочеполовой системы / Р.Х. Галеев, Ш.Р. Галеев. – Казань: «ПИК «Идеал-Пресс», 2011. – 112 с.
8. Галеев, Ш. Р. Аллотрансплантация при ангиомиолипоме донорской почки / Ш. Р. Галеев, Р. Х. Галеев, О. М. Кадыров // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18, № S. – С. 154. – EDN YNGQWD.
9. Галеев, Ш. Р. Законодательные основы и правовое регулирование службы трансплантации органов в России и Республике Татарстан / Ш. Р. Галеев // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2008. – № 1(17). – С. 65-69. – EDN KVOQMB.
10. Галеев, Ш. Р. К вопросу о возможности дальнейшего расширения показаний к прижизненному донорству почки / Ш. Р. Галеев, Р. Х. Галеев, О. М. Кадыров // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19, № S. – С. 153. – EDN ZVKUMB.
11. Галеев, Ш. Р. Организационные и клинические аспекты внедрения трансплантации печени в Республике Татарстан / Ш. Р. Галеев // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2010. – № 3(27). – С. 45-50. – EDN MVBETR.

12. Галеев, Ш. Р. Оценка двойной индукции иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки / Ш. Р. Галеев, М. И. Хасанова, К. В. Ситкина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21, № S. – С. 104. – EDN XWUQOU.

13. Галеев, Ш. Р. Риски и пути профилактики нарушения функции почек при проведении медикаментозной иммуносупрессии у реципиентов солидных органов / Ш. Р. Галеев, С. В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 24-38. – DOI 10.15825/1995-1191-2022-4-24-38. – EDN ZCRADD.

14. Галеев, Ш. Р. Роль ультразвукового исследования в комплексной оценке функционального состояния трансплантированной почки / Ш. Р. Галеев, Э. Р. Гафурова // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 2, № 3. – С. 5-7. – EDN NQYGRX.

15. Галеев, Ш. Р. Трансплантация почки у пациентов с сахарным диабетом / Ш. Р. Галеев, М. И. Хасанова, К. В. Ситкина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20, № S1. – С. 117. – EDN WSYSKF.

16. Галеев, Ш. Р. Хирургическая техника, краткосрочные и отдаленные результаты трансплантации подковообразной почки / Ш. Р. Галеев // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – Т. 17, № 4. – С. 72-76. – DOI 10.15825/1995-1191-2015-4-72-76. – EDN VCOUHP.

17. Двухэтапная реконструктивно-пластическая операция по поводу гигантской олеогранулемы половых органов у пациента с трансплантированной почкой / Ш. Р. Галеев, Р. Е. Шульгин, Ш. Ю. Бижиев, Д. М. Гадаборшев // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 133-138. – DOI 10.15825/1995-1191-2022-3-133-138. – EDN JNTGSV.

18. Клинический случай трансплантации почки у пациента с АНЦА-ассоциированным васкулитом / А. М. Лялюев, Ш. Р. Галеев, К. Г. Тайлер [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25, № S. – С. 127. – EDN PXATCB.

19. Особенности динамического наблюдения реципиентов почки в регионе / М. И. Хасанова, Р. Х. Галеев, Ш. Р. Галеев, Д. А. Назаров // Медицинский альманах. – 2008. – № S. – С. 40-42. – EDN JTXQCF.

20. Расширении возможностей оказания высокоспециализированной медицинской помощи пациентам с терминальными заболеваниями почек / Ш. Р. Галеев, А. И. Иванов, А. Д. Сапожников [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23, № S. – С. 11. – EDN GCOOTV.

21. Современная ультразвуковая диагностика в оценке состояния почечного трансплантата / М. Г. Тухбатуллин, Р. Х. Галеев, Л. И. Гарифуллина, Ш. Р. Галеев // Практическая медицина. – 2016. – № 4-2(96). – С. 115-119. – EDN WKBGZP.

22. Сравнительный анализ протоколов индукции иммуносупрессивной терапии у реципиентов почечных трансплантатов (ретроспективный обзор) / Ш. Р. Галеев, Р. Х. Галеев, М. И. Хасанова, С. В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 44-52. – DOI 10.15825/1995-1191-2020-2-44-52. – EDN GHKVAR.

23. Тайлер, К. Г. Родственная трансплантация почки у пациента с ВИЧ-инфекцией / К. Г. Тайлер, Ш. Р. Галеев, С. С. Рагузова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25, № S. – С. 101-102. – EDN BQMCDP.

24. Тайлер, К. Г. Трансплантация почки у пациентки с семейной средиземноморской лихорадкой, осложненной вторичным амилоидозом (клинический случай) / К. Г. Тайлер, Ш. Р. Галеев // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 47-51. – DOI 10.15825/1995-1191-2023-1-47-51. – EDN VIKDMC.

25. Трансплантация гипоплазированной почки (клиническое наблюдение) / Ш. Р. Галеев, О. М. Цирульникова, А. Д. Сапожников [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23, № S. – С. 102. – EDN BYUUIG.

26. Тухбатуллин, М. Г. Возможности ультразвуковой эластографии в комплексной диагностике почечного трансплантата / М. Г. Тухбатуллин, Л. И. Гарифуллина, Ш. Р. Галеев // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19, № S. – С. 145. – EDN ZVKUIZ.

27. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной в оценке состояния почечного трансплантата / М.Г. Тухбатуллин, Ш.Р. Галеев, Л.И. Гарифуллина, Р.Х. Галеев // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2017. — № 4. —С. 131-136.

28. Хаертынов, Х. С. Роль цитомегаловирусной инфекции в трансплантации солидных органов / Х. С. Хаертынов, Ш. Р. Галеев // Практическая медицина. – 2016. – № 4-2(96). – С. 149-152. – EDN WKBHDV.

29. Хасанова, М. И. Организация динамического наблюдения реципиентов почки в регионе / М. И. Хасанова, Р. Х. Галеев, Ш. Р. Галеев // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2008. – № 1(17). – С. 80-83. – EDN KVOQNP.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Me (Q1-Q3) – медиана (1-ый и 3-ий квартили)

CsA – циклоспорин А

CNIs – ингибиторы кальциневрина

IL-2R α – интерлейкин-2R α

HLA – лейкоцитарные антигены человека

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ИМТ – индекс массы тела

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ОКО – острое клеточное отторжение

ГКС – глюкокортикостероиды

ДИ – доверительный интервал

ОР – относительный риск