

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-1-20-25

ВЛИЯНИЕ НАЧАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПЕРЕСАЖЕННОЙ ПОЧКИ НА БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

А.В. Шабунин^{1, 2}, П.А. Дроздов¹, И.В. Нестеренко¹, Д.А. Макеев¹, С.А. Астапович¹,
О.С. Журавель^{1, 2}, Л.Р. Карапетыан¹

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель: проанализировать непосредственные и отдаленные результаты трансплантации почки (ТП) в зависимости от длительности отсроченной функции почечного трансплантата (ОФПТ). **Материалы и методы.** В исследовании был проведен ретроспективный анализ результатов трансплантации почки у 312 пациентов, оперированных в ГКБ им. С.П. Боткина с июня 2018-го по декабрь 2022 г. Были исключены пациенты с первично не функционирующим трансплантатом, а также наблюдения с развитием тяжелых хирургических осложнений, потребовавших неотложной трансплантатэктомии в первую неделю после ТП, и наблюдения, где применялся комплексный подход к профилактике ОФПТ. ОФПТ определяли как необходимость гемодиализа в течение 7 суток после операции. Тяжесть данного осложнения оценивали по времени нормализации функции пересаженной почки от легкой до тяжелой степени. В зависимости от наличия начальной функции пересаженной почки и тяжести ОФПТ мы проанализировали ближайшие и отдаленные результаты трансплантации почки. **Результаты.** ОФПТ развилась в 25,3% случаев. Среднее время нормализации функции трансплантата составило $16,5 \pm 6,8$ сут. В 68% наблюдений была определена легкая степень, в остальных случаях – тяжелая степень ОФПТ (32%). Частота развития осложнений была статистически значимо выше в группе тяжелой ОФПТ: 14/25 (56%) против 15/54 (27,8%) ($p = 0,047$). Также не зафиксировано значимых различий по частоте развития осложнений между реципиентами с немедленной и отсроченной функцией легкой степени: 43/233 (18,4%) против 15/54 (27,8%) ($p > 0,05$). Тяжелая ОФПТ длительностью более 2 недель имела статистически значимую связь с развитием осложнений в послеоперационном периоде ($p = 0,047$) и со снижением отдаленной выживаемости трансплантатов ($\log\text{-rank } p = 0,021$). **Заключение.** На наш взгляд, на развитие тяжелой ОФПТ главным образом влияют характеристики донора, сроки и особенности консервации трансплантата. Тем не менее другие факторы, как, например, острая нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, не должны оставаться без внимания. Поэтому профилактика всех потенциально модифицируемых факторов риска развития ОФПТ должна идти параллельно расширению показаний к донорству.

Ключевые слова: трансплантация почки, отсроченная функция почечного трансплантата, выживаемость.

EFFECT OF DELAYED GRAFT FUNCTION ON IMMEDIATE AND LONG-TERM KIDNEY TRANSPLANT OUTCOMES

A.V. Shabunin^{1, 2}, P.A. Drozdov¹, I.V. Nesterenko¹, D.A. Makeev¹, S.A. Astapovich¹,
O.S. Zhuravel^{1, 2}, L.R. Karapetyan¹

¹ Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

Objective: to analyze the immediate and long-term outcomes of kidney transplantation (KT) depending on the duration of delayed graft function (DGF). **Materials and methods.** The study conducted a retrospective analysis of KT outcomes in 312 patients operated on at Botkin Hospital from June 2018 to December 2022. Exclusion

Для корреспонденции: Дроздов Павел Алексеевич. Адрес: 117148, Москва, ул. Брусилова, д. 15, кв. 8. Тел. (962) 985-04-41. E-mail: dc.drozdov@gmail.com

Corresponding author: Pavel Drozdov. Address: 15/8, Brusilov str., Moscow, 117148, Russian Federation. Phone: (962) 985-04-41. E-mail: dc.drozdov@gmail.com

criteria were primary non-function, severe surgical complications that required emergency transplantectomy in the first week after KT and cases where a comprehensive approach to DGF prevention was applied. DGF was defined as the need for dialysis within the first 7 days of KT. The severity of this complication was assessed by the time it took the transplanted kidney function to normalize from mild DGF to severe. We analyzed the immediate and long-term outcomes of KT depending on the presence of initial function and the severity of DGF. **Results.** DGF developed in 25.3% of cases. The mean time for graft function normalization was 16.5 ± 6.8 days. Mild DGF occurred in 68% of cases, severe DGF was determined in the remaining cases (32%). The incidence of complications was statistically significantly higher in the severe DGF group: 14/25 (56%) vs. 15/54 (27.8%) ($p = 0.047$). There were also no significant differences in the rate of complications between recipients with immediate and mild DGF: 43/233 (18.4%) vs. 15/54 (27.8%) ($p > 0.05$). Severe DGF lasting for more than 2 weeks had a statistically significant association with postoperative complications ($p = 0.047$) and with decreased long-term graft survival (log-rank $p = 0.021$). **Conclusion.** Development of severe DGF mainly depends on donor characteristics, timing and peculiarities of graft preservation. Nevertheless, other factors, such as acute calcineurin inhibitor nephrotoxicity, should not be ignored. Therefore, prevention of all potentially modifiable risk factors for DGF should go hand in hand with the expansion of the indications for donation.

Keywords: kidney transplantation, delayed renal graft function, survival.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки (ТП) в настоящее время является оптимальным методом заместительной почечной терапии, так как ассоциируется с наилучшими результатами отдаленной выживаемости и улучшением качества жизни [1]. В связи с этим в мире и в Российской Федерации наблюдается неуклонный рост листа ожидания на трансплантацию трупной почки, несмотря на ежегодный рост числа выполняемых пересадок [2, 3]. Этот факт диктует необходимость в постоянном расширении показаний для посмертного донорства органов для увеличения количества почечных трансплантатов. В то же время данный подход увеличивает риск развития отсроченной функции почечного трансплантата, что приводит к ухудшению как непосредственных, так и отдаленных результатов трансплантации почки [4].

Отсроченная функция почечного трансплантата (ОФПТ) в литературе определяется как необходимость заместительной почечной терапии в течение 7 дней после трансплантации [5, 6]. Многими авторами отмечена связь между ОФПТ и множеством отдаленных неблагоприятных последствий, среди которых острое отторжение, снижение выживаемости трансплантата и другие [7–13], в связи с чем актуальность данной проблемы чрезвычайно высока. В нашем предыдущем исследовании было продемонстрировано статистически значимое снижение отдаленной выживаемости трансплантатов, прошедших через отсроченную функцию. В то же время ОФПТ – безусловно, многофакторная проблема, и далеко не все состояния, попадающие под классическое определение данного осложнения, могут иметь влияние на ранние и отдаленные результаты трансплантации почки. Таким образом, данная работа посвящена анализу непосредственных и отдаленных результатов ТП в зависимости от длительности ОФПТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу исследования лег ретроспективный анализ результатов трансплантации почки у 312 пациентов, оперированных в ГКБ им. С.П. Боткина с июня 2018-го по декабрь 2022 г. Были исключены пациенты с первично не функционирующим трансплантатом, а также наблюдения с развитием тяжелых хирургических осложнений, потребовавших неотложной трансплантатэктомии в первую неделю после ТП. С середины 2022 года в нашей клинике предложен и внедрен в практику комплекс мер, направленных на профилактику отсроченной функции пересаженной почки, что позволило значимо снизить бремя и несколько изменить структуру факторов риска данного осложнения. С целью исключения ошибки в интерпретации результатов данного анализа наблюдения, где применялся комплексный подход к профилактике ОФПТ, были также исключены.

Средний возраст реципиентов составил $46,02 \pm 11,5$ (от 22 до 67) года. Мужчин было 196 (62,8%), женщин – 116 (37,2%). Большая часть пациентов находилась на заместительной почечной терапии: 212 (67,9%) – на гемодиализе, 38 (12,2%) – на перитонеальном диализе, и 15 пациентов (4,8%) были оперированы до начала ЗПТ. Среди причин развития терминальной стадии болезни почек преимущественно встречался хронический гломерулонефрит – 173 (55,4%). Также у 26 (8,3%) имела место диабетическая нефропатия, у 25 (8%) – хронический тубулоинтерстициальный нефрит, у 15 (4,8%) – хронический пиелонефрит, у 9 (2,8%) – ренопривное состояние и у 64 – другие заболевания (20,5%).

Во всех наблюдениях была выполнена изолированная трансплантация почки от посмертного донора. Средний возраст доноров составил $48,35 \pm 10,2$ года (от 18 до 71). В 163 (52,2%) наблюдениях донор был признан стандартным, в 137 (43,9%)

случаях использовались доноры с расширенными критериями и в 12 (3,8%) почечные трансплантаты были получены от доноров с необратимой остановкой кровообращения. Среднее время нахождения донора в реанимации составило $61,7 \pm 37,2$ ч (95% ДИ: 36,9–86,5), среднее время холодовой консервации трансплантатов – $11,3 \pm 4,9$ ч (95% ДИ: 10,1–13,3).

Изъятие почек у донора, пересадка почки и ведение реципиентов в раннем послеоперационном периоде, подбор иммуносупрессивной терапии проводились в соответствии со стандартными протоколами Национальных клинических рекомендаций. Отсроченную функцию почечного трансплантата определяли как необходимость гемодиализа в течение 7 суток после операции. Тяжесть данного осложнения оценивалась по времени нормализации функции пересаженной почки. В данной работе нами использовалась следующая градация: до 14 суток – легкая степень, от 15 суток и более – тяжелая степень ОФПТ. В зависимости от наличия начальной функции пересаженной почки и тяжести ОФПТ мы проанализировали ближайшие и отдаленные результаты трансплантации почки.

Статистическая обработка и анализ данных

Статистическая обработка и анализ данных были выполнены в программе SPSS Statistics для Microsoft Windows 26-й версии (США). Для сравнения двух групп количественных показателей при нормальном распределении (в зависимости от равенства дисперсий) использовали t-критерий Стьюдента либо t-критерий Уэлча. При распределении, отличающемся от нормального, для сравнения двух групп количественных данных – U-критерий Манна–Уитни, для сравнения трех и более – критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение качественных показателей произведено с использованием χ^2 -критерия Пирсона либо точного критерия Фишера с определением отношения шансов (ОШ) и тесноты связи изучаемых признаков. Анализ выживаемости осуществлен с помощью метода Каплана–Мейера с определением статистически значимых различий с помощью логранкового теста Мانتеля–Кокса. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$, тенденция к статистической значимости определялась как $p < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 312 наблюдений, ретроспективно отобранных в настоящий анализ, отсроченная функция трансплантата почки имела место в 79 (25,3%). Среднее время нормализации функции трансплантата составило $16,5 \pm 6,8$ сут (95% ДИ: 10,2–21,7). Согласно вышеописанной градации тяжести отсроченной

функции пересаженной почки, в 54/79 наблюдений (68%) была определена легкая степень, в остальных случаях – тяжелая степень ОФПТ (25/79 – 32%).

В 72 наблюдениях из 312 (23,1%) в раннем послеоперационном периоде развились хирургические осложнения различной тяжести. Гематома послеоперационной раны, потребовавшая ревизии, развилась в 18 (5,7%) наблюдениях, лимфоцеле, потребовавшее вмешательства, – у 25 (8%), раневая инфекция – у 27 (8,6%), урологические осложнения – у 11 (3,5%), пневмония – у 6 (1,9%), сепсис у 15 (4,8%) реципиентов. У 23 (7,3%) больных в раннем послеоперационном периоде было зарегистрировано 2 и более осложнений одновременно (либо последовательно). В 7 случаях их развитие привело к потере трансплантата, в 3 из которых причиной этого явилась госпитальная летальность реципиента. Развитие отсроченной функции трансплантата повышало шансы развития хирургических осложнений в 2,56 (95% ДИ: 1,5–4,5) раза ($p = 0,001$). При этом частота развития осложнений была статистически значимо выше в группе тяжелой ОФПТ: 14/25 (56%) против 15/54 (27,8%) у пациентов с ОФПТ легкой степени ($p = 0,047$). Необходимо отметить, что нами не зафиксировано статистически значимых различий по частоте развития осложнений между реципиентами с немедленной и отсроченной функцией легкой степени: 43/233 (18,5%) против 15/54 (27,8%) ($p > 0,05$). Непосредственные результаты пересадки почки в зависимости от начальной функции трансплантата наглядно представлены в таблице.

Однолетняя выживаемость почечных трансплантатов в группе из 312 реципиентов составила 92,4% (95% ДИ: 88,1–96,3%), четырехлетняя – 74,0% (95% ДИ: 63,2–81,2%). Развитие отсроченной функции статистически значимо ухудшало отдаленные результаты трансплантации почки, при этом случаи смерти реципиента с функционирующим трансплантатом были цензурированы. Так, при немедленной функции трансплантата 1- и 4-летняя выживаемость 99,4% (95% ДИ: 91,3–100%) и 95,5% (95% ДИ: 82,3–98,1%), а при отсроченной – 94,8% (95% ДИ: 87,4–97,2%) и 83,6% (95% ДИ: 71,1–92,4%) (log-rank $p = 0,001$). При этом отдаленная выживаемость между реципиентами с немедленной функцией и ОФПТ легкой степени статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$). Напротив, отдаленная выживаемость трансплантатов при развитии ОФПТ тяжелой степени была статистически значимо ниже (log-rank $p = 0,021$), чем при немедленной функции. 1- и 3-летняя выживаемость трансплантатов при тяжелой ОФПТ составили 79,4% (95% ДИ: 69,2–85,4%) и 53,0% (95% ДИ: 26,5–71,2%) соответственно. Основными причинами потери трансплантата в группе тяжелой ОФПТ помимо

смерти реципиента по не связанным с пересаженной почкой причинам явились инфекционные осложнения – 16/25 (64%) и острое отторжение – 9/25 (36%). Анализ выживаемости трансплантатов в зависимости от начальной функции представлен на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании в очередной раз подчеркивается чрезвычайная актуальность проблемы отсроченной функции почечного трансплантата.

Расширение критериев к посмертному донорству почек вслед за непропорциональным ростом спроса на трансплантацию будет неизбежно приводить к увеличению частоты данного осложнения. Тем не менее, как уже упоминалось, ни для кого не секрет, что проблема отсроченной функции трансплантата является многофакторной. В наших предыдущих исследованиях были выявлены основные факторы риска ОФПТ, с учетом которых мы предложили комплекс профилактических мер, направленных на

Таблица

Непосредственные результаты трансплантации почки в зависимости от начальной функции

Immediate kidney transplant outcomes depending on DGF

Показатель	Немедленная функция (А) (n = 233)	ОФПТ легкой степени (В) (n = 54)	ОФПТ тяжелой степени (С) (n = 25)	p
Возраст реципиента, лет	44 (IQR: 32–58)	45 (IQR: 40–52)	49 (IQR: 44–59)	0,14
ИМТ реципиента, кг/м ²	25 (IQR: 22,5–28)	26 (IQR: 24–28)	26 (IQR: 23,7–30,5)	0,51
Время холодовой консервации, мин	680 (IQR: 570–820)	710 (IQR: 670–850)	820 (IQR: 721–900)	A-C < 0,001 B-C < 0,001
Возраст донора, лет	47 (IQR: 38–56)	46 (IQR: 40–52)	57 (IQR: 48–59)	A-C = 0,018 B-C = 0,035
ИМТ донора, кг/м ²	26 (IQR: 24–29)	27,8 (IQR: 25–31)	31 (IQR: 26–33)	A-C = 0,032 B-C = 0,044
Медиана длительности ОФПТ	0	7 (IQR: 3–9)	25 (IQR: 19–35)	A-C < 0,001 B-C < 0,001
Наибольшая C ₀ такролимуса в первые 7 сут	12,4 (IQR: 9,2–13,4)	22,2 (IQR: 16,2–24,4)	20,6 (IQR: 15,2–26,4)	A-B = 0,03 A-C = 0,014
Частота послеоперационных осложнений	43/233 (18,4%)	15/54 (27,8%)	14/25 (56%)	A-C = 0,02 B-C = 0,017

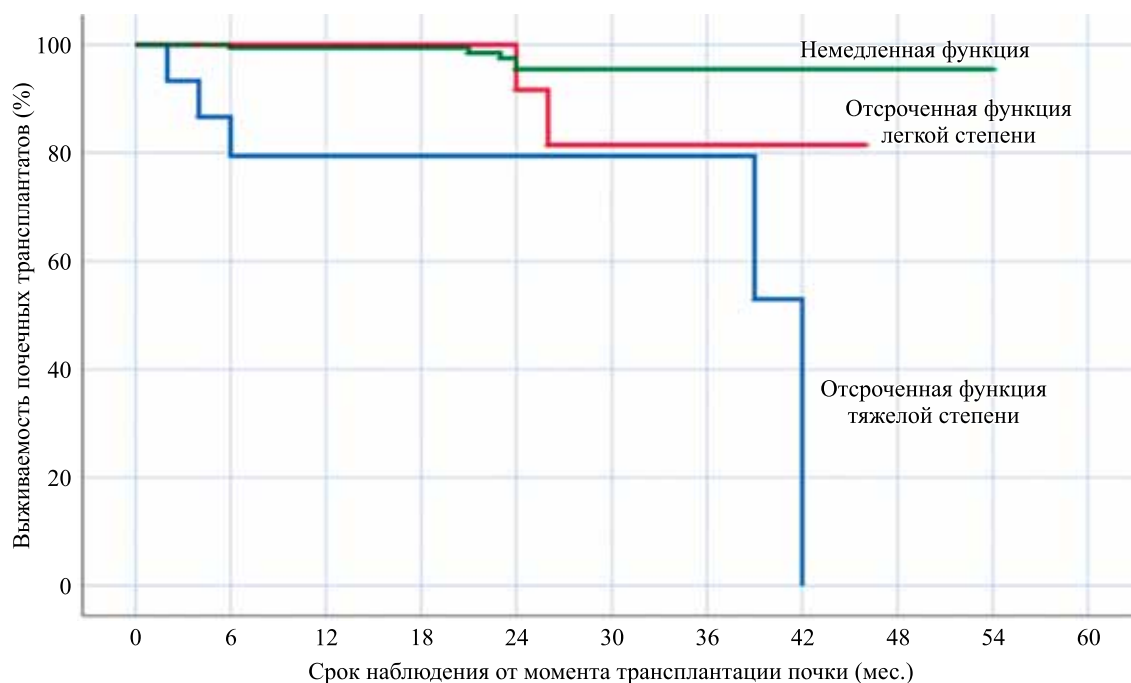


Рис. Отдаленная выживаемость почечных трансплантатов в зависимости от начальной функции

Fig. Long-term survival of kidney transplants depending on initial functions

улучшение функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде.

Классическое определение отсроченной функции трансплантата, основанное на диализе, подвергается критике многими авторами [14]. Действительно, ряд факторов может приводить к необходимости ЗПТ в первую неделю после операции, однако не иметь ничего общего с тяжестью ишемически-реперфузионного повреждения – морфологической основой ОФПТ. К самым ярким примерам можно отнести олигоанурию у реципиента перед ТП, острое отторжение или же нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, возникшие сразу после трансплантации почки. Тем не менее более оптимального определения на сегодняшний день представлено не было. На наш взгляд, классическое определение представляет стандарт, удобный для статистической обработки и последующего анализа результатов, однако оно требует уточнения.

На сегодняшний день в мировой литературе нет однозначного ответа, влияет ли наличие отсроченной функции трансплантата на его отдаленную выживаемость. Ряд авторов в желании оправдать расширение критериев к посмертному донорству почек заявляют о сравнимой отдаленной выживаемости независимо от начальной функции. Другие, наоборот, демонстрируют повышенные риски развития осложнений и потери трансплантата при наличии ОФПТ. В попытках прояснить эти противоречия мы в очередной раз провели ретроспективный анализ собственных результатов пересадки почки. По нашему мнению, длительность ОФПТ могла бы стать тем уточняющим показателем, который способен хотя бы косвенно отделить действительно тяжелое ишемически-консервационно-реперфузионное повреждение трансплантата от транзиторной необходимости провести реципиенту гемодиализ. Действительно, длительность ОФПТ более 2 недель имела статистически значимую связь с развитием осложнений в послеоперационном периоде ($p = 0,047$), а также со снижением отдаленной выживаемости трансплантатов (log-rank $p = 0,021$). На наш взгляд, на развитие тяжелой ОФПТ главным образом влияют характеристики донора, сроки и особенности консервации трансплантата. Тем не менее другие факторы, как, например, острая нефротоксичность ингибиторов кальциневрина, не должны оставаться без внимания. Если их наличие при ТП от стандартного донора вряд ли приведет к развитию длительной ОФПТ, то при пересадке почки от донора с расширенными критериями они могут существенно усугубить течение данного осложнения, а иногда и привести к необратимому повреждению пересаженного органа. Таким образом, профилактика всех потенциально

модифицируемых факторов риска развития ОФПТ должна идти параллельно расширению показаний к донорству.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков РМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; 22 (2): 8–34. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2019. 12th report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; 22 (2): 8–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-8-34>.
2. Минина МГ, Игнатов НА, Трухманов СБ. Математический анализ потребности и доступности донорских почек для трансплантации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2017; 19 (4): 27–33. Minina MG, Ignatov NA, Truhmanov SB. Mathematical analysis of kidney transplant demand and availability. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017; 19 (4): 27–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-4-27-33>.
3. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, Gilbertson DT, Herzog CA, Ishani A et al. US renal data system 2020 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2021; 77 (4): A7–A8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.002>.
4. Шабунин АВ, Дроздов ПА, Нестеренко ИВ, Макеев ДА, Журавель ОС, Астапович СА. Факторы риска отсроченной функции почечного трансплантата от посмертного донора. *Трансплантология*. 2022; 14 (3): 265–277. Shabunin AV, Drozdov PA, Nesterenko IV, Makeev DA, Zhuravel OS, Astapovich SA. Risk factors for delayed kidney graft function from a deceased donor. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022; 14 (3): 265–277. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-265-277>.
5. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-term survival after kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2021; 385 (8): 729–743. <https://doi.org/10.1056/nejmra2014530>.
6. Lim WH, Johnson DW, Teixeira-Pinto A, Wong G. Association between duration of delayed graft function, acute rejection, and allograft outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2019; 103 (2): 412–419. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000002275>.
7. Bahl D, Haddad Z, Datoo A, Qazi YA. Delayed graft function in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019; 24 (1): 82–86. <https://doi.org/10.1097/mot.0000000000000604>.
8. Mogulla MR, Bhattacharjya S, Clayton PA. Risk factors for and outcomes of delayed graft function in live donor

- kidney transplantation – a retrospective study. *Transpl Int*. 2019; 32 (11): 1151–1160. <https://doi.org/10.1111/tri.13472>.
9. Ying T, Shi B, Kelly PJ, Pilmore H, Clayton PA, Chadban SJ. Death after kidney transplantation: an analysis by era and time post-transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (12): 2887–2899. <https://doi.org/10.1681/asn.2020050566>.
 10. Phillips BL, Ibrahim M, Greenhall GHB, Mumford L, Dorling A, Callaghan CJ. Effect of delayed graft function on longer-term outcomes after kidney transplantation from donation after circulatory death donors in the United Kingdom: A national cohort study. *Am J Transplant*. 2021; 21 (10): 3346–3355. <https://doi.org/10.1111/ajt.16574>.
 11. Shamali A, Kassimatis T, Phillips BL, Burton H, Kessaris N, Callaghan C. Duration of delayed graft function and outcomes after kidney transplantation from controlled donation after circulatory death donors: a retrospective study. *Transpl Int*. 2019; 32 (6): 635–645. <https://doi.org/10.1111/tri.13403>.
 12. Gorayeb-Polacchini FS, Caldas HC, Fernandes-Charpiot IMM, Ferreira-Baptista MAS, Gauch CR, Abbud-Filho M. Impact of Cold Ischemia Time on Kidney Transplant: A Mate Kidney Analysis. *Transplant Proc*. 2020; 52 (5): 1269–1271. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.12.052>.
 13. Song SH, Jung D, Chung KY. Combined impact of extended criteria donor and cold ischemic time on delayed graft function in deceased donor kidney transplantation. *Korean J Transplant*. 2021; 35 (1): S56. <http://doi.org/10.4285/ATW2021.PO-1081>.
 14. Hall IE, Reese PP, Doshi MD, Weng FL, Schröppel B, Asch WS et al. Delayed Graft Function Phenotypes and 12-Month Kidney Transplant Outcomes. *Transplantation*. 2017; 101 (8): 1913–1923. <http://doi.org/10.1097/TP.0000000000001409>.

Статья поступила в редакцию 05.08.2023 г.
The article was submitted to the journal on 05.08.2023