

## Оригинальная статья

DOI: 10.15690/pf.v12i5.1452

В.А. Горяйнов, М.М. Каабак, Н.Н. Бабенко, М.М. Морозова, Л.И. Агуреева, А.Г. Аганесов, Е.Н. Платова, О.В. Дымова, В.В. Панин

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

# Предикторы результатов пересадки почек от живых родственных доноров у детей

**Контактная информация:**

Горяйнов Виктор Андреевич, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского

Адрес: 119435, Москва, Абрикосовский пер., 2, тел.: +7 (499) 248-13-44; e-mail: vik-kid@mail.ru

Статья поступила: 08.02.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

**Актуальность.** Успешная трансплантация почки от живого родственного донора (ЖРД) — самый эффективный метод лечения детей с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. **Материалы и методы.** В отделении трансплантации почки ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» с декабря 2012 по март 2015 г. были выполнены 148 пересадок почек от живых родственных доноров детям. Для оценки факторов, влияющих на результаты данной операции, были использованы следующие параметры: возраст и пол реципиента; возраст и пол живых родственных доноров; степень совместимости между донором и реципиентом по антигенам системы HLA-A, -B, -DR; характер индукционной иммуносупрессии; степень родства между донором и реципиентом; наличие или отсутствие эпизодов отторжения на протяжении всего периода наблюдения. Было сформировано две группы сравнения (в зависимости от возраста пациентов): группа 1 — дети 1–11 лет и группа 2 — 12–18 лет. Для проведения статистической обработки были использованы критерий Стьюдента, критерий Фишера, кумулятивная выживаемость реципиентов и трансплантатов по Каплану–Мейеру. **Результаты.** В группе 1 потеряны 4 аллопочки из 71 (5,63%), в группе 2 — 4 из 77 (5,19%). При возрасте ЖРД 24–40 лет процент потерь трансплантатов и пациентов ниже, чем при возрасте ЖРД 41–68 лет. В группе 1 умерли 12 больных из 77 (15,58%), в группе 2 — 3 из 65 (4,62%). У девочек были потеряны 7 аллопочек из 67 и наступило 7 летальных исходов, у мальчиков — 6 и 8 из 81, соответственно. Наибольший процент летальных исходов и потери трансплантатов наблюдались в группе больных, получавших для индукционной иммуносупрессии даклизумаб, наименьший — у использующих метилпреднизолон. **Заключение.** Проведенный анализ клинического материала привел нас к заключению, что только два фактора оказались влияющими на результаты пересадки родственных почек у детей — степень совместимости между донором и реципиентом по антигенам системы HLA-A, -B, -DR и наличие эпизодов отторжения в посттрансплантационном периоде.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, живой родственный донор, предиктор, иммуносупрессия.**(Для цитирования:** Горяйнов В.А., Каабак М.М., Бабенко Н.Н., Морозова М.М., Агуреева Л.И., Аганесов А.Г., Платова Е.Н., Дымова О.В., Панин В.В. Предикторы результатов пересадки почек от живых родственных доноров у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 524–527. doi: 10.15690/pf.v12i5.1452)

524

V.A. Goryaynov, M.M. Kaabak, N.N. Babenko, M.M. Morozova, L.I. Agureyeva, A.G. Aganesov, E.N. Platova, O.V. Dymova, V.V. Panin

Academician Petrovskiy Russian Surgical Research Center, Moscow, Russian Federation

## Predictors of Results of Living Relative Donor Kidney Transplantation in Children

**Relevance.** Successful living relative donor (LRD) kidney transplantation is the most effective method of treating children with terminal chronic renal failure. **Materials and methods.** 148 living relative donor kidney transplantations to children were performed at the department of kidney transplantation of the Federal State Budgetary Research Institution “Academician Petrovskiy Russian Surgical Research Center” from December 2012 to March 2015. We used the following parameters to evaluate the factors affecting results of such an operation: recipient’s age and sex; living relative donor’s age and sex; antigen donor/recipient compatibility (system HLA-A, -B, -DR); type of induced immunosuppression; donor/recipient degree of kindred; presence or absence of rejection episodes throughout the whole observation period. Student’s test, Fisher’s test and Kaplan–Meier’s cumulative survival analysis of recipients and transplants were used for statistical processing. **Results.** 4 allokidneys out of 71 were rejected in group 1 (5.63%), in group 2 — 4 out of 77 (5.19%). The relative rates of transplant and patient survival were higher if LRD were 24–40 years of age than if LRD were 41–68 years of age. 12 patients out of 77 died in group 1 (15.58%), in group 2 — 3 out of 65 (4.62%). 7 allokidneys out of 67 were rejected in girls (7 fatal outcomes), in boys — 6 out of 81 (8 fatal outcomes). The highest rates of fatal outcomes and transplant rejection were observed in the group of patients prescribed daclizumab for induced immunosuppression, the lowest — in the group of patients prescribed methyl prednisolone. **Conclusion.** The conducted clinical material analysis led us to a conclusion that only two factors affect results of relative donor kidney transplantation in children — antigen donor/recipient compatibility (system HLA-A, -B, -DR) and presence of rejection episodes in the posttransplantation period.

**Key words:** kidney transplantation, living relative donor, predictor, immunosuppression.**(For citation:** V. A. Goryaynov, M. M. Kaabak, N. N. Babenko, M. M. Morozova, L. I. Agureyeva, A. G. Aganesov, E. N. Platova, O. V. Dymova, V. V. Panin. Predictors of Results of Living Relative Donor Kidney Transplantation in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 524–527. doi: 10.15690/pf.v12i5.1452)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Успешная трансплантация почки от живого родственного донора (ЖРД) [1–9] является самым эффективным методом лечения детей с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН): улучшаются рост и развитие детей, о чем свидетельствуют отдаленные результаты наблюдений многочисленных специализированных медицинских центров [3–7]. Ранее проведенные исследования были сосредоточены на изучении и анализе предпосылок, увеличивающих вероятность или реальность наступления неблагоприятных событий при пересадке органа [3–5, 9]. В отделении трансплантации почки ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» в процессе многолетней работы также искали способы устранения факторов риска выживания аллотрансплантатов от ЖРД, о чем свидетельствуют публикации нашего Центра [10–18].

Мнения по этому поводу практикующих специалистов разных центров несколько разноречивы. В связи с этим мы решили проанализировать накопленный нами материал, чтобы сформировать свое собственное мнение по данной теме.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В отделении трансплантации почки ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» с декабря 2012 по апрель 2015 г. были выполнены 306 трансплантаций почек от живых родственных доноров, из них 148 трансплантированы детям. Этот клинический материал и был положен в основу настоящего исследования. Возраст больных — от 1 года до 18 (в среднем  $11,28 \pm 4,63$ ) лет. Причины терминальной стадии ХПН представлены в табл. 1.

Для проведения математического анализа с использованием с критерия Стьюдента были изучены следующие параметры: процент потерь трансплантатов и летальности пациентов, кумулятивная выживаемость трансплантатов и реципиентов по Каплану–Мейеру. Статистическая обработка данных проводилась с использованием критериев Фишера и Гехана. Оценивали влияние следующих риск-факторов:

- 1) возраст и пол реципиента;
- 2) возраст и пол ЖРД;
- 3) степень совместимости между донором и реципиентом по антигенам системы HLA-A, -B, -DR;
- 4) характер индукционной иммуносупрессии;
- 5) степень родства между донором и реципиентом;
- 6) наличие или отсутствие эпизодов отторжения на протяжении всего периода наблюдения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Влияние возраста пациента на результаты пересадки почки

Для оценки влияния возраста ребенка на результаты пересадки почки от ЖРД все пациенты были разделены на 2 группы. В группу 1 вошел 71 пациент в возрасте от 1 года до 11 (в среднем  $7,21 \pm 2,85$ ) лет, в группу 2 — 77 пациентов в возрасте от 12 до 18 (в среднем  $15,03 \pm 2,08$ ) лет. Математический анализ с использованием критерия Стьюдента показал, что возрастная разница между этими группами статистически достоверна ( $t = 2,22$ ;  $p < 0,05$ ).

В группе 1 умерли 10 больных из 71 (14,08%), в группе 2 — 5 из 77 (6,49%). Сравнительный анализ с использованием критерия Фишера показал, что эта разница статистически недостоверна ( $\chi^2 = 1,58$ ;  $p = 0,2091$ ). Сравнение потерь трансплантатов в этих группах дало следующие результаты: в группе 1 потеряны 4 аллопочки из 71 (5,63%), в группе 2 — 4 трансплантата из 77 (5,19%). Сравнительный анализ с использованием критерия Фишера показал, что эта разница статистически

Таблица 1. Причины терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН)

Диагноз	Число пациентов (%)
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	28 (18,91)
Гипоплазия почек	22 (14,85)
Гемолитико-уремический синдром	17 (11,47)
Дисплазия почек	12 (8,10)
Хронический гломерулонефрит	8 (5,3)
Идиопатический нефротический синдром	8 (5,3)
Поликистоз почек	6 (4,05)
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	5 (3,69)
Терминальная стадия ХПН	5 (3,69)
Нефронофтиз Фанкони	3 (2,03)
Прочее	34 (22,67)
Итого	148 (100,00)

недостоверна ( $\chi^2 = 0,06$ ;  $p = 0,8085$ ). Следовательно, возраст ребенка не влияет на процент потерь трансплантатов и летальность пациентов.

### Влияние возраста родственного донора на результаты пересадки почки

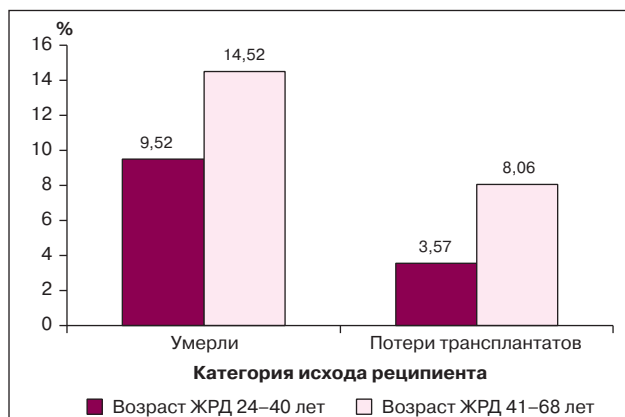
Для оценки влияния возраста доноров на частоту потерь аллопочек и процент летальности пациенты были поделены на 2 группы в зависимости от возраста ЖРД. Полученные результаты представлены на рис. 1.

Как видно из рисунка, процент потерь трансплантатов и пациентов ниже при возрасте ЖРД 24–40 лет, при возрасте ЖРД 41–68 — выше. Однако, как показала статистическая обработка с использованием критерия Фишера, эти различия статистически недостоверны ( $\chi^2 = 0,03$ – $0,45$ ;  $p = 0,5083$ – $0,8666$ ), что означает — возраст ЖРД также не оказывает существенного влияния на результаты пересадки почки у детей.

### Влияние совместимости по антигенам системы HLA-A, -B, -DR на результаты пересадки почки

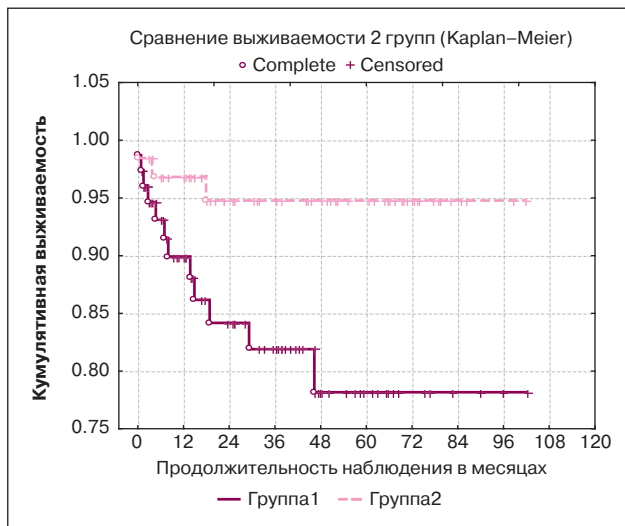
В нашей группе клинического материала число несопадений по антигенам HLA-A, -B, -DR варьировало от 0 до 6 (в среднем  $2,53 \pm 1,15$ ). Для проведения статисти-

Рис. 1. Сравнение частоты летальных исходов и потерь трансплантатов



Примечание. ЖРД — живой родственный донор.

**Рис. 2.** Влияние степени совместимости по антигенам HLA-A, -B, -DR на выживаемость пациентов



ческого анализа все больные были разделены на 2 группы: группа 1 — 77 больных с числом HLA-несовпадений от 0 до 2; группа 2 — 65 больных с числом HLA-несовпадений от 3 до 6. В группе 1 умерли 12 больных из 77 (15,58%), в группе 2 — 3 из 65 (4,62%). Анализ с использованием критерия Фишера показал, что эта разница статистически достоверна ( $\chi^2 = 3,44$ ;  $p = 0,0451$ ).

При вычислении кумулятивной выживаемости пациентов по Каплану–Мейеру было установлено, что разница в выживаемости пациентов между группами 1 и 2 статистически достоверна (рис. 2).

Статистическая обработка с использованием критерия Гехана дала следующие результаты:  $t = 2,32$ ;  $p = 0,0203$ . Следовательно, степень совместимости по антигенам системы HLA-A, -B, -DR влияет на кумулятивную выживаемость реципиентов и пересаженных почек.

#### Влияние пола пациента на результаты пересадки почки

Для оценки влияния этого фактора на результаты аллотрансплантации почки в группах девочек и мальчиков были вычислены проценты летальности и потерь аллопочек. Статистический анализ с использованием критерия Фишера дал следующие результаты. В группе девочек умерли 7 пациенток из 67, в группе мальчиков — 8 из 81. Статистический анализ продемонстрировал, что разница показателей между этими группами статистически недостоверна ( $\chi^2 = 0,07$ ;  $p = 0,975$ ).

Потери трансплантатов были следующими: у девочек были потеряны 7 аллопочек из 67, у мальчиков — 6 из 81. Статистический анализ с использованием критерия Фишера показал, что и между этими величинами разница также статистически недостоверна ( $\chi^2 = 0,55$ ;  $p = 0,4582$ ). Можно сделать вывод, что пол пациента не влияет на результаты пересадки родственных почек у детей.

#### Влияние протокола индукционной иммуносупрессии на результаты пересадки почки

Информация об индукционной терапии была доступна у 139 больных, характер индукционной терапии представлен в табл. 2.

Как видно из представленной таблицы, наибольшему числу больных в качестве индукционной иммуносупрессии использовали алемтузумаб (103 из 138; 74,64%). Наибольший процент летальных исходов и потери трансплантатов (16,67 и 11,11%, соответственно) наблюдались в группе больных, получавших для индукционной иммуносупрессии даклизумаб, наименьший (соответственно, 0 и 0%) — в группе больных, получивших в качестве индукционной иммуносупрессии метилпреднизолон.

Сравнительный математический анализ между всеми группами с использованием критерия Фишера показал, что различия между всеми группами статистически недостоверны. Следовательно, характер индукционной иммуносупрессии не оказывает существенного воздействия на результаты аллотрансплантации родственных почек.

#### Влияние эпизодов отторжения на результаты пересадки родственных почек у детей

Для оценки влияния этого фактора на результаты пересадки родственных почек все больные были разделены на две группы. В группу 1 вошли 95 пациентов, у которых не было ни одного эпизода отторжения. В группу 2 вошли 53 больных с количеством эпизодов отторжения от 1 до 3.

В группе 1 умерли 6 больных из 95 (7,37%), в группе 2 — 9 из 53 (16,9%). В группе 1 потеряны 3 аллопочки из 95 (3,15%), в группе 2 — 5 из 53 (9,43%). Таким образом, в группе 2 и летальность, и процент потери трансплантатов значительно выше, чем в группе 1. Для большей наглядности эти данные представлены на рис. 3.

Статистический анализ с использованием критерия Фишера показал, что эта разница статистически достоверна ( $\chi^2 = 2,76-3,14$ ;  $p = 0,0254-0,0428$ ). Следовательно, наличие эпизодов отторжения отрицательно сказывается на выживаемости трансплантатов и пациентов.

#### Влияние степени родства между донором и реципиентом на результаты пересадки родственных почек у детей

Донорами почек были родители (108), бабушки/дедушки (31), дяди/тети (8), брат (1). В группе больных, получивших почки от родителей, умерли 7 (6,48%), потеряно 6 трансплантатов (5,56%). В группе больных, которым трансплантированы почки от бабушек и дедушек, умерли 5 (16,13%), и потерян 1 трансплантат (3,23%). Из 8 больных, которым были пересажены почки от дяди и тети, умер 1 (13,5%) и потерян 1 трансплантат (13,5%). Пациент, которому трансплантирована почка от брата, умер через 2,7 мес после пересадки от острой сердечно-сосудистой недостаточности на фоне гипертермии (данные этого пациента в анализе не учтены).

Сравнительный анализ групп больных с использованием критерия Фишера дал следующие результаты:

**Таблица 2.** Характер индукционной иммунодепрессивной терапии

Название иммунодепрессанта	Число больных	Умерло больных (%)	Потеряно трансплантатов (%)
Алемтузумаб	103	9 (8,74)	4 (3,88)
Даклизумаб	18	3 (16,67)	2 (11,11)
Экулизумаб	9	1 (11,11)	0
Метилпреднизолон	9	0	0
Итого	138	19 (13,77)	6 (4,35)

$\chi^2 = 0,007-1,25$ ;  $p = 0,26-0,95$ . Следовательно, можно утверждать, что разница в летальных исходах и потере трансплантатов статистически недостоверна, что, по всей вероятности, является следствием небольшого числа наблюдений, а также неоднородности групп по числу наблюдений (108, 31 и 7 больных).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В мировой литературе встречались противоречивые публикации, посвященные исследованию факторов, влияющих на результаты трансплантации почек в целом и у детей в частности [19, 20].

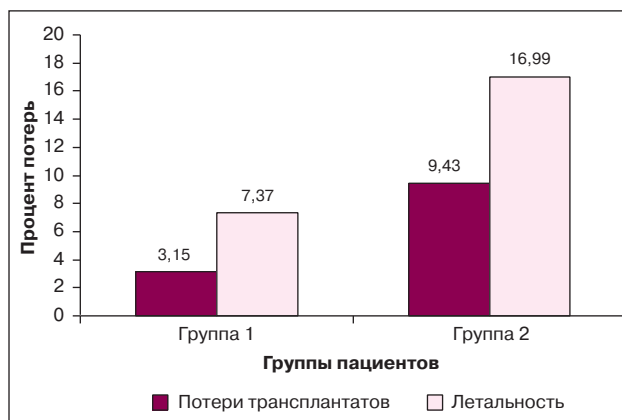
Проведенный статистический анализ продемонстрировал следующее.

1. Пол и возраст ребенка не оказывают существенного влияния на степень выживаемости реципиентов и трансплантатов.
2. Возраст и пол живого родственного донора также не влияет существенным образом на выживаемость, поскольку разница в выживаемости в группах была статистически недостоверной.
3. Сравнение групп больных, различных по степени совместимости по антигенам системы HLA-A, -B, -DR, показало, что степень совместимости существенно влияет на результаты пересадки почки, поскольку разница между группами статистически достоверна.
4. То же самое можно сказать и о влиянии эпизодов отторжения на выживаемость трансплантатов.
5. Характер индукционной иммунодепрессии не оказывает существенного влияния на результаты пересадки почки.
6. Степень родства между донором и реципиентом, как показала статистическая обработка, также не влияет существенным образом на выживаемость пациентов и трансплантатов. Почему мы повторяем «существенным

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grimm PC, Ettenger R. Pediatric kidney transplantation. *Adv Pediatr.* 1992;39:441.
2. Davis ID, Bouchman TE, Grimm PC, Benfield MR, Briscoe DM, Harmon WE, Alexander SR, Avner ED. Pediatric renal transplantation: indications and special considerations. *Pediatr Transplantation.* 1998;2(2):117–119.
3. Ingulli E, Gonsalez R, Rajpoot D, Pomrantz A, Sumrani N, Hong J, Butt KM, Tejani A. Long term outcome of one haploidentical live related donor transplantations in children. *Child Nephrol Urol.* 1988–1989;9:312.
4. Najarian JS, Almond PS, Gillingham KJ, Mauer SM, Chavers BM, Nevins TE, Kashtan CE, Matas AJ. Renal transplantation in the first five years of life. *Kidney Int.* 1993;44(43):40–44.
5. Morel P, Almond PS, Matas AJ, Gillingham KJ, Chau C, Brown A, Kashtan CE, Mauer SM, Chavers B, Nevins TE. Long term quality of life after kidney transplantation in childhood. *Transplantation.* 1991;52(1):47–52.
6. Potter DE, Najarian JS, Belzer F, Holliday MA, Horns G, Salvatierra O. Jr. Long term results of renal transplantation in children. *Kidney Int.* 1991;40:752.
7. Kimm MS, Jabs K, Harmon WE. Long term patient survival in a pediatric renal transplantation program. *Transplantation.* 1991;51:612.
8. Broyer M, Elrich J, Jones E, Selwood N. Five year survival of kidney transplantation in children: data from the European (EDTA–ERA) Registry. *Kidney Int.* 1993;44(43):22–25.
9. Feld LG, Stablein D, Fivush B, Harmon W, Tejani A. Renal transplantation in children from 1987–1996. The annual report of the North American Pediatric Renal Transplantation Study. *Pediatr Transplantat.* 1997;1:146.
10. Каабак ММ, Горяйнов ВА, Зокоев АК, Бабенко НН, Рагимов АА, Салимов ЭЛ, Соловьева ИН, Алексеева ЛА, Морозова ММ, Шишло ЛА. Десятилетний опыт применения раннего плазмафереза после пересадки почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2009;11(1):28–33.
11. Горяйнов ВА, Каабак ММ, Бабенко НН, Зокоев АК, Морозова ММ, Шишло ЛА. Аллотрансплантация родствен-

**Рис. 3.** Сравнение процента летальных случаев и потерь трансплантатов



образом»? Потому, что разница имеется, но она, по данным статистической обработки, оказывается статистически недостоверной. Скорее всего, это является следствием небольшого числа наблюдений (148 больных).

Таким образом, проведенный анализ клинического материала привел нас к следующему заключению: только два фактора влияют на результаты пересадки родственных почек — степень совместимости между донором и реципиентом по антигенам системы HLA-A, -B, -DR и наличие эпизодов отторжения в посттрансплантационном периоде.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

- ных почек у детей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2008;6:58–62.
12. Каабак ММ, Зокоев АК, Морозова ММ, Ильинский ИМ. Использование нативных мочеточников для восстановления мочевых путей при трансплантации почки приводит к значительному уменьшению частоты встречаемости хронической трансплантационной нефропатии. *Нефрология и диализ.* 2002;4(4):250.
13. Каабак ММ, Сандриков ВА, Рагимов АА. Анализ выживаемости почечного аллотрансплантата по данным регистра Российского диализного общества и возможные пути улучшения отдаленных результатов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2006;4:31.
14. Садовников ВИ, Сандриков ВА, Каабак ММ. Влияние плазмафереза на функцию и внутриорганный кровоток аллотрансплантата в раннем послеоперационном периоде. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2003;3:21.
15. Горяйнов ВА, Каабак ММ, Молчанова ЕА. Плазмаферез для лечения реперфузионной травмы при пересадке почки. Влияние на ближайшие и отдаленные результаты. *Вестник РАМН.* 2002;5:43–45.
16. Волыничек ЕП, Каабак ММ, Стенина ИИ, Горяйнов ВА. Некоторые аспекты изучения качества жизни реципиентов после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2009;11(4):26–29.
17. Молчанова Е, Валов АЛ, Каабак ММ. Первые результаты формирования Российского регистра хронической почечной недостаточности у детей. *Нефрология и диализ.* 2004;5(1):64.
18. Каабак ММ, Бабенко НН, Зокоев АК, Samsonov DV, Sandrikov VA, Maschan AA. Alemtuzumab induction in pediatric kidney transplantation. *Pediatric Transplantation.* 2013;17(2):168–170.
19. Annual Report of USA Scientific Registry of transplant recipients and organ procurement and transplantation Network. *Transplant Data: 1988–1991.* 1993. 651 p.
20. Schulman SL, Palmer J, Dunn S, Kaiser BA, Polinsky MS, Baluarte HJ. Effect of recipient's race on pediatric renal allograft survival: a single center study. *Pediatrics.* 1992;89:1055.