

**МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД  
ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ**

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ  
ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ імені О. О. ШАЛІМОВА»**

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ЯКИМЕНКО ВОЛОДИМИР ВІКТОРОВИЧ**

УДК: 616.61-033.3-005-008.6-073.432.19

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДІАГНОСТИКА ПРИЧИН ПІЗНЬОЇ ДИСФУНКЦІЇ  
ТРАНСПЛАНТОВАНОЇ НИРКИ ЗА ДАНИМИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО І  
ДОПЛЕРОГРАФІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ**

14.01.08 «Трансплантологія та штучні органи»  
(медичні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата наук

Дисертація містить результати власних досліджень.  
Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на  
відповідне джерело **В. В. Якименко**

Науковий керівник:  
**Никоненко Олександр Семенович**,  
доктор медичних наук, професор,  
академік НАМН України,  
член-кореспондент НАН України

Запоріжжя – 2020

## АНОТАЦІЯ

*Якименко В. В.* Діагностика причин пізньої дисфункції трансплантованої нирки за даними ультразвукового і доплерографічного дослідження. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.08 «Трансплантологія та штучні органи». – Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, Запоріжжя, 2020.

У дисертаційній роботі на підставі комплексного дослідження параметрів клінічного, лабораторного та інструментального обстеження виявлені особливості ренальної гемодинаміки у пацієнтів із пізньою дисфункцією трансплантованої нирки та у пацієнтів зі збереженою депураційною функцією на тлі стандартних протоколів імуносупресії. Отримано подальший розвиток вивчення особливостей сонограм ниркового трансплантата у пацієнтів з пізньою дисфункцією трансплантата та подальше порівняння із даними ультрасонографічної картини у пацієнтів із збереженою функцією трансплантата. Завдяки дослідженням патоморфологічних особливостей пункційних біоптатів ренального трансплантата у пацієнтів з дисфункцією ниркового трансплантата та у осіб зі збереженою депураційною функцією в пізньому післяопераційному періоді, оцінені асоціативні взаємозв'язки між виразністю гістологічних змін біоптатів ниркового трансплантата у пацієнтів з пізньою дисфункцією трансплантата та ступенем порушення доплерографічного спектру ренального кровотоку. Показано принципово нове важливе діагностичне та прогностичне значення показника усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку (TAMX) інтерлобарних артерій у реципієнтів, як маркеру високого ризику розвитку формування ниркової недостатності після трансплантації у пізній період і параметру, що достовірно асоціюється з формуванням нехірургічних причин пізньої дисфункції. На основі комплексного вивчення сформовано та

узагальнено зміни доплерометричних показників ренального кровотоку у пацієнтів із дисфункцією трансплантата та у пацієнтів зі збереженою функцією у пізній післяопераційний період.

У реципієнтів після трансплантації нирки у віддалені терміни підвищення пульсаційного індексу міждольових гілок ниркових артерій (PI МДГНА) середнього сегмента більше 1,0 ум. од. асоціюється з підвищенням рівня креатиніну понад 110 мкмоль/л. При підвищенні PI МДГНА середнього сегменту більше 1,0 ум. од. достовірно частіше реєструються низькі значення лінійної швидкості кровотоку в основній вені (менше 20 см/сек.) при  $\chi^2=7,14$  та  $p<0,01$ , що вказує на порушення перфузії трансплантата.

У пацієнтів з дисфункцією ниркового трансплантата після спорідненої трансплантації нирки та трупної трансплантації нирки реєструються статистично значно більш низькі значення кінцевої діастолічної швидкості, та особливо, ТАМХ на рівні сегментарних та міждольових гілок ниркових артерій усіх сегментів порівняно з пацієнтами без ренальної дисфункції. Особливо великий розбіг вказаних показників отриманий на рівні міждольових гілок ниркових артерій нижнього сегмента, де відмінності склали для кінцевої діастолічної швидкості МДГНА та ТАМХ у порівнянні із когортою зі збереженою депураційною функцією при спорідненій трансплантації нирки 75,13 % та при трупній трансплантації нирки 90,27 % ( $p<0,05$ ), що може бути важливою диференційно-діагностичною характеристикою особливостей ниркового кровотоку у реципієнтів в залежності від наявності клінічних ознак ниркової дисфункції.

Визначення доплерографічних показників для трансплантованої нирки зі збереженою і, особливо, з порушеною депураційною функцією з безпосередньою оцінкою ТАМХ відкриває широкі можливості для неінвазивної оцінки змін ниркового трансплантата, виявлення та розвитку дисфункції, а також поліпшення виживання трансплантата.

Використання ТАМХ інтерлобарних артерій (середній сегмент) в рамках проведення ROC-аналізу в якості предиктора порушення функціонального стану трансплантата має площу під ROC-кривою  $AUC=0,917$ , що, поряд із оцінкою довірчого інтервалу (навіть нижня межа більше 0,5), говорить про статистично значущий адекватний підбір порогового значення.

Метод прогнозування ускладнень за рівнем ТАМХ міждольових артерій середнього сегменту нирок при проведенні доплерографії ренального кровотоку ( $<15$  см/с), має досить високу чутливість (83,87 %), специфічність (79,31 %), позитивну і негативну передбачувальну значимість (81,25 і 82,14 %, відповідно) щодо діагностики високого ризику формування пізньої нефродисфункції у реципієнтів після трансплантації органу. Ризик розвитку у реципієнтів пізньої дисфункції трансплантата у віддалені строки після оперативного втручання з приводу трансплантації, згідно розрахованому відношенню шансів, статистично значимо вище у пацієнтів з низькими показниками ТАМХ міждольових артерій середнього сегменту, що дозволяє статистично обґрунтовано розглядати його як кумулятивний предиктор несприятливого прогнозу. Реципієнти із рівнем ТАМХ інтерлобарних артерій (середній сегмент) нирки менше 15 см/с в результаті проведеного обстеження мали рівень креатиніну сироватки в 2,35 рази більше, а швидкість клубочкової фільтрації практично в 2 рази нижче аналогічних показників у хворих із рівнем ТАМХ більше 15 см/с ( $p<0,01$ ), що підтверджує наявність більш виразних проявів хронічної дисфункції трансплантата.

Відносний ризик розвитку пізньої дисфункції трансплантата у пацієнтів із ТАМХ інтерлобарних артерій (середній сегмент) менше 15 см/м майже в 6 разів вище (ризик розвитку порушень депураційної функції трансплантата в цій групі складає 88,89 % vs 16,0 %,  $RR=5,56$  при 95 % CI, який склав 2,24–13,77), при цьому відношення шансів також більш, ніж в 40 разів для цієї групи (Odds цієї групи склав 8,0 vs 0,191, а показник  $OR=42$  при 95 % CI (8,41–209,59)), порівняно із когортою хворих із ТАМХ інтерлобарних артерій ренального трансплантата більше 15 см/с згідно результатів спектральної

доплерографії кровотоку трансплантата. Взаємозв'язок між величиною ТАМХ інтерлобарних артерій (середній сегмент) і креатинінемією згідно діаграми розсіювання та бінарного регресійного аналізу статистично значуще апроксимувався моделлю регресії поліноміального (квадратичного) типу: Креатинін=763,78-54,35×ТАМХ+1,057×ТАМХ<sup>2</sup>, при цьому похибка апроксимації та величина залишкової дисперсії показують високу точність лінійної моделі (R=0,79, R<sup>2</sup>=0,624, нормований R<sup>2</sup>=0,61 при F=23,56, стандартна помилка 6,31, p<0,01).

Зафіксована, поступово регресуюча за параболою, взаємозалежність ТАМХ міждольових артерій середнього сегменту і креатиніну сироватки показує, що більше половини всієї дисперсії ознаки креатинінемії може бути асоційована зі зміною саме показника ТАМХ (як ознака погіршення ренального кровотоку трансплантата), причому найбільший «провал» функції спостерігався в діапазоні від 12 до 15 см/с ТАМХ, де в переважній більшості випадків (майже 80 %) спостерігалось порушення ниркової гемодинаміки та наявні лабораторні маркери порушення функціонального стану нирок (креатинін вище 200 мкмоль/л). Методом логістичної регресії побудоване рівняння ймовірності настання події (кінцева точка – розвиток дисфункції трансплантата), та досліджено залежність дихотомічної змінної (наявність / відсутність порушення функціонального стану трансплантата) від незалежної, в якості якої розглядали рівень ТАМХ міждольових артерій середнього сегменту. Вірогідність виникнення пізньої дисфункції трансплантата протягом наступного року розраховується за формулою:  $p=1/1+e^{-z}$ , де  $z=16,14-1,05 \times \text{RTAMX}$ . Об'єднані тести для коефіцієнтів моделі (від'ємне значення подвоєного логарифму цієї функції  $-2 \log(2LL)$ , показник  $\chi^2$  та параметри Кокса / Снелла і Нейджелкерка) свідчать про високу вірогідність достовірного прогнозу ризику розвитку хронічної дисфункції трансплантата.

Отримані дані вказують на статистично значущий асоціативний взаємозв'язок між динамікою загальновизнаного лабораторного маркера нефропатії та виразністю гемодинамічних порушень і змін васкулярної

резистивності міждольових артерій у реципієнтів у віддаленій післяопераційній фазі.

Показано достовірне прогностичне значення TAMX інтерлобарних артерій (середній сегмент) при спектральній доплерографії ренального кровотоку в апіорній оцінці ризику розвитку пізньої дисфункції трансплантата, що дозволяє розглядати його як кумулятивний предиктор несприятливого прогнозу та потенційний фактор не тільки формування дисфункції трансплантата, а й можливої втрати ниркового трансплантата у пізньому післяопераційному періоді.

Оцінка гістологічних змін біоптатів ниркового трансплантата за Banff-класифікацією показала, що у реципієнтів із хронічною дисфункцією трансплантата у пізньому післяопераційному періоді спостерігаються більш виразніші патологічні морфологічні зміни, у порівнянні із пацієнтами з нормальною функцією трансплантата, які характеризувалися більш частою наявністю гломерулиту ( $\chi^2_{g1}=33,47$ , ( $p<0,001$ ) та  $\chi^2_{g2}=31,16$ , ( $p<0,001$ )), тубуліту ( $\chi^2_{t2}=20,83$ ,  $p<0,001$ ), інтимального артеріїту ( $\chi^2_{v1}=27,13$ , ( $p<0,001$ ) та  $\chi^2_{v2}=15,5$ , ( $p<0,001$ )) та інтерстиціального фіброзу ( $\chi^2_{ci0}=17,86$ , ( $p<0,001$ ) та  $\chi^2_{ci2}=27,46$ , ( $p<0,001$ )).

Отримані дані також достовірно свідчать про наявність зв'язку між виразністю порушень гемодинаміки за даними доплерографії ниркового трансплантата та ступенем патогістологічних змін у трансплантаті. У міру зростання порушень ренальної гемодинаміки показник TAMX на рівні спектру інтерлобарних артерій (середній сегмент) зворотно корелює із ступенем гістологічних патологічних знахідок згідно Banff-класифікації біоптатів нирки ( $\tau\text{Kendall}(v\text{-TAMX}) -0,69$  ( $p<0,05$ ) і  $\tau\text{Kendall}(ci\text{-TAMX}) -0,81$  ( $p<0,01$ ) для інтимального артеріїту та інтерстиціального фіброзу, відповідно).

**Ключові слова:** доплерографія, трансплантація нирки, пізня дисфункція ниркового трансплантата, ренальний кровоток, усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку, депураційна функція нирок.

*Yakimenko V. V.* Diagnosis of the causes of late kidney transplant dysfunction according to ultrasound and dopplerographic examination. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for a PhD degree in medical sciences in specialty 14.01.08 «Transplantology and artificial organs». – SI «Zaporizhzhya Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine», State Institution «O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Zaporozhye, 2020.

In the dissertation, based on a comprehensive study of the parameters of clinical, laboratory and instrumental examination, new data on the features of renal hemodynamics in patients with late transplanted kidney dysfunction and patients with a preserved depuration function against the background of standard protocols of immunosuppression have been identified.

The study of sonogram features of renal transplant in patients with late graft dysfunction was further developed and compared with the ultrasonographic data in patients with preserved graft function.

The associative pathophysiological relationships between the expressiveness of the histological changes of renal transplant biopsy in patients with late transplant dysfunction and degree of violation of the dopplerographic spectrum of renal blood flow are evaluated.

The main pathomorphological features of puncture biopsy of the renal transplant under microscopy according to the Banff scheme in patients with graft dysfunction and those with preserved depuration function in the late postoperative period were studied.

A fundamentally new important clinical, diagnostic and prognostic value of TAMX (time-averaged peak velocity) of interlobar arteries in recipients are shown as a marker of high risk of developing renal insufficiency after transplantation in the late period and as parameter that is significantly associated with the formation of non-surgical graft dysfunction.

The concept of changes in dopplerometric indices in patients with graft dysfunction and in patients with a preserved graft function in the late postoperative period was formulated and generalized.

In recipients, after long-term kidney transplantation, the increase in the pulsation index of the interlobar branches of the renal arteries of the middle segment is more than 1,0 conventional units and is associated with elevated creatinine levels of more than 110  $\mu\text{mol/L}$ . With an increase in pulsation index of the interlobar branches of the renal arteries of the middle segment of more than 1,0 conventional units significantly lower values of the linear velocity of blood flow in the main vein (less than 20 cm/sec.) are recorded with  $\chi^2=7,14$  and  $p<0,01$ , which indicates a violation of graft perfusion.

In patients with renal transplant dysfunction, after related kidney transplantation and cadaveric kidney transplantation, statistically significantly lower values of the final diastolic velocity and, especially, TAMX at the level of segmental and interlobar branches of the renal arteries of all segments are recorded compared with patients without renal dysfunction. A particularly large range of these indicators was obtained at the level of the interlobar branches of the renal arteries of the lower segment, where the differences were for the final diastolic velocity of interlobar branches of the renal arteries and TAMX compared with the cohort with preserved deuration function in related kidney transplantation of 75,13 % and in case of cadaveric kidney transplantation of 90,27 % ( $p<0,05$ ), which may be an important differential diagnostic criterion for the characteristics of renal blood flow in recipients, depending on the presence of clinical signs of renal dysfunction.

The determination of dopplerographic parameters for a transplanted kidney with preserved and, especially, with impaired deuration function with a direct assessment of TAMX opens up wide opportunities for a non-invasive assessment of renal transplant changes, detection and development of dysfunction, and improved transplant survival.



The use of TAMX interlobar arteries (middle segment) as part of the ROC analysis as a predictor of impaired functional state of the graft has an area under the ROC curve  $AUC=0,917$ , which, along with the assessment of the confidence interval (even the lower limit is greater than 0,5), indicates statistically significant adequate selection of the threshold value.

A method for predicting complications according to the TAMX level of the interlobar arteries of the middle segment of the kidneys during Doppler ultrasonography of the renal blood flow ( $<15$  cm/s), has a fairly high sensitivity (83,87 %), specificity (79,31 %), positive and negative predictive significance (81,25 % and 82,14 %, respectively) for the diagnosis of a high risk of the formation of late nephrodysfunction in recipients after organ transplantation.

The risk of developing late transplant dysfunction in recipients long after surgery for transplantation, according to the calculated odds ratio, is statistically significantly higher in patients with low TAMX of interlobar arteries of the middle segment, which makes it possible to statistically consider it as a cumulative predictor of poor prognosis.

Recipients with a TAMX level of interlobar arteries (middle segment) of a kidney of less than 15 cm/s as a result of the examination had a serum creatinine level of 2,35 times more, and the glomerular filtration rate was almost 2 times lower than similar parameters in patients with a TAMX level of more than 15 cm/s ( $p<0,01$ ), which confirms the presence of more pronounced manifestations of chronic transplant dysfunction.

The relative risk of developing late transplant dysfunction in patients with TAMX of the interlobar arteries (middle segment) is less than 15 cm/m is almost 6 times higher (the risk of developing graft depuration dysfunction in this group is 88,89 % vs 16,0 %,  $RR=5,56$  at 95 % CI, which was 2,24–13,77), while the odds ratio was also more than 40 times for this group (Odds of this group was 8,0 vs 0,191, and  $OR=42$  at 95 % CI (8,41–209,59)) compared with a cohort of patients with TAMX of the interlobar arteries of the renal transplant of more than 15 cm/s according to the results of dopplerographic spectrum of renal blood flow.

The relationship between the TAMX value of the interlobar arteries (middle segment) and creatininemia according to the scatter diagram and binary regression analysis is statistically significantly approximated by a polynomial (quadratic) type regression model:  $\text{creatinine} = 763,78 - 54,35 \times \text{TAMX} + 1,057 \times \text{TAMX}^2$ , while the approximation error and the residual dispersion value show high accuracy of the linear model ( $R=0,79$ ,  $R^2=0,624$ , normalized  $R^2=0,61$  at  $F=23,56$ , standard error 6,31,  $p<0,01$ ).

The correlation of the TAMX of the interlobar arteries of the middle segment and serum creatinine gradually regressing in parabola has been recorded, which shows that more than half of the entire variance of the creatininemia symptom can be associated with a change in the TAMX indicator (as a sign of deterioration of the renal transplant blood flow), and the largest “failure” of the function was observed in the range from 12 to 15 cm/s TAMX, where in the vast majority of cases (about 80 %) there were a violation of renal hemodynamics and there are laboratory markers of impairment functional status of the kidneys (creatinine above 200  $\mu\text{mol/l}$ ).

The method of logistic regression is used to construct the equation of probability of the occurrence of an event (the endpoint is the development of transplant dysfunction), and the dependence of the dichotomous variable (the presence / absence of impaired functional state of the graft) on the independent one, which was considered as the TAMX level of the interlobar arteries of the middle segment, was studied. The likelihood of late transplant dysfunction over the next year is calculated by the formula:  $p = 1 / (1 + e^{-z})$ , where  $z = 16,14 - 1,05 \times \text{RTAMX}$ . The combined tests for the model coefficients (the negative value of the doubled logarithm of this function is  $2 \log (2LL)$ , the  $\chi^2$  index, and the Cox / Snell and Nagelkerke parameters) indicate a high probability of a reliable prediction of the risk of developing chronic transplant dysfunction.

The obtained data indicate a statistically significant associative relationship between the dynamics of the generally recognized laboratory marker of nephropathy and the severity of hemodynamic disturbances, and changes in

vascular resistance of the interlobar arteries in recipients in the distant postoperative phase.

Reliable prognostic value TAMX of interlobar arteries (middle segment) was shown for spectral dopplerography of the renal blood flow in an a priori assessment of the risk of developing late transplant dysfunction, which allows us to consider it as a cumulative predictor of poor prognosis and a potential factor not only for the formation of transplant dysfunction, but also for possible renal transplant loss in late postoperative period.

Evaluation of histological changes in renal transplant biopsy samples following the Banff classification showed that recipients with chronic transplant dysfunction in the late postoperative period showed more pronounced pathological morphological changes, compared with patients with normal transplant function, which were characterized by a more frequent presence of glomerulitis ( $\chi^2_{g1}=33,47$  ( $p<0,001$ ) and  $\chi^2_{g2}=31,16$  ( $p<0,001$ )), tubulitis ( $\chi^2_{t2}=20,83$ ,  $p<0,001$ ), intimal arteritis ( $\chi^2_{v1}=27,13$  ( $p<0,001$ ) and  $\chi^2_{v2}=15,5$  ( $p<0,001$ )) and interstitial fibrosis ( $\chi^2_{ci0}=17,86$  ( $p<0,001$ ) and  $\chi^2_{ci2}=27,46$  ( $p<0,001$ )).

The obtained data also reliably indicate the presence of a relationship between the severity of hemodynamic disturbances according to Dopplerography of the renal transplant and the degree of histopathological changes in the graft. As renal hemodynamic disturbances increase, the TAMX score at the level of the spectrum of the interlobar arteries (middle segment) inversely correlates with the degree of histological pathological findings according to the Banff classification of kidney biopsy samples ( $\tau$ Kendall (v-TAMX) -0,69 ( $p<0,05$ ) and  $\tau$ Kendall (ci-TAMX) -0,81 ( $p<0,01$ ) for intimal arteritis and interstitial fibrosis, respectively).

**Key words:** dopplerography, kidney transplantation, late kidney transplant dysfunction, renal blood flow, time-averaged peak velocity, renal deputation function.

Список публікацій здобувача:

**Статті у наукових фахових виданнях України:**

1. Якименко В. В., Мягков А. П. Состояние ренального кровотока у пациентов с сохраненной функцией трансплантата в позднем послеоперационном периоде с использованием ультразвукового и доплерографического методов исследования. Променева діагностика, променева терапія. 2016. №1. С. 30–36. *(Здобувачем особисто здійснювався аналіз літературних джерел, проведено відбір хворих, виконано ультразвукове дослідження ниркових трансплантатів і статистична обробка отриманих даних).*

2. Якименко В. В. Сравнительная характеристика динамики ультразвуковых и доплерографических показателей при оценке состояния почечного трансплантата с сохраненной депурационной функцией и с поздней дисфункцией трансплантата в послеоперационном периоде. Променева діагностика, променева терапія. 2016. №3-4. С. 94–101.

**Статті у наукових фахових виданнях України,**

**включених до міжнародних наукометричних баз даних:**

3. Якименко В. В. Комплексное ультразвуковое исследование при оценке состояния почечного трансплантата у пациентов с сохраненной депурационной функцией в поздний послеоперационный период. Сучасні медичні технології. 2016. №1(28). С. 4–11.

4. Якименко В. В. Допплерографические характеристики кровотока по сосудам почечного трансплантата у пациентов с поздней дисфункцией трансплантированной почки. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018. Т. 3. №5(14). С. 180–186.

5. Yakimenko V. V. Clinical significance of violations of the doppler spectrum of renal blood flow in patients with transplacant dysfunction for long time after operation. Запорізький медичний журнал. 2019. Т. 21. № 2(113). С. 229–233.

6. Якименко В. В. Патогістологічні особливості біоптатів ниркового трансплантату у реципієнтів у залежності від виразності порушення функціонального стану алонирки. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019. Т. 4. № 5(21). С. 256–261.

#### **Тези наукових доповідей:**

7. **Якименко В. В.,** Мягков А. П. Возможности дуплексного ультразвукового сканирования в диагностике хронической дисфункции трансплантированной почки. Радіологія в Україні-2015: III Національний конгрес з міжнародною участю, м. Київ, 25–27 березня 2015 року: тези доповіді. Радіологічний вісник. 2015. №1-2(54-55). С. 129. *(Здобувачем особисто здійснювався аналіз літературних джерел, виконано інструментальні обстеження)*

8. Якименко В. В. Состояние трансплантированных почек по данным ультразвукового исследования в раннем послеоперационном периоде. Актуальні питання клінічної медицини: X Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених, м. Запоріжжя, 25 листопада 2016 року: тези доповіді. Запоріжжя, 2016. С. 75–77.

9. **Yakimenko V.,** Nykonenko A., Rusanov I., Nykonenko O. Analysis of dopplerographic indicators of blood flow in vessels of transplantate kidney in patients with preserved function and with dysfunction of kidney transplant in the late postoperative period. 18th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Barcelona, Spain, 24–27 September 2017. Transplant international. 2017. Vol. 30. P. 535. *(Здобувачем особисто виконано ультразвукове та доплерографічне дослідження ниркових трансплантатів, статистична обробка матеріалу).*

10. Якименко В. В. Основні клінічні предиктори розвитку дисфункції трансплантату у пізні строки після оперативного втручання. Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики: Міжнародна

науково-практична конференція, м. Одеса, 18–19 травня 2018 року: тези доповіді. Одеса, 2018. С. 51–55.

11. Якименко В. В. Особливості діагностики дисфункції ниркового трансплантату у пізньому післяопераційному періоді за результатами спектральної доплерографії ренального кровотоку. Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.: Міжнародна науково-практична конференція, м. Львів, 25–26 травня 2018 року: тези доповіді. Львів, 2018. С. 63–66.

12. Якименко В. В. Прогностичні фактори ризику розвитку дисфункції трансплантата після спорідненої пересадки нирки. Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні: Міжнародна науково-практична конференція, м. Дніпро, 8–9 червня 2018 року: тези доповіді. Дніпро, 2018. С. 83–87.

#### **Патент:**

13. Якименко В. В. Патент на корисну модель 130545 Україна, МПК А 61В 8/00, А 61В 5/00. Спосіб діагностики дисфункції ниркового трансплантату у пізньому післяопераційному періоді; власник Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», № и 201807217; заявлено 26.06.18, опубліковано 10.12.18; Промислова власність. 2018. № 4. С. 6.108.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	16
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО УСКЛАДНЕННЯ З БОКУ НИРКОВОГО ТРАНСПЛАНТАТА (огляд літератури) .....	24
1.1. Ускладнення з боку ниркового трансплантата .....	24
1.2. Особливості дисфункції ниркового трансплантата у віддалений період .....	27
1.3. Діагностична роль біопсії ниркового трансплантата та його морфологічні зміни при дисфункції у віддалений період .....	33
1.4. Потенційні можливості променевої діагностики в оцінці дисфункції ниркового трансплантата у віддалений післяопераційний період – переваги ультразвукового дослідження .....	36
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	50
2.1. Загальна характеристика обстежених пацієнтів .....	50
2.2. Методи дослідження .....	56
2.2.1. Комплексне УЗ-дослідження трансплантованої нирки .....	56
2.2.2. Лабораторні методи оцінки функції трансплантата нирки .....	60
2.2.3. Патогістологічні методи оцінки трансплантата нирки .....	61
2.3. Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження ...	62
РОЗДІЛ 3. СТАН НИРКОВОГО ТРАНСПЛАНТАТА У ПАЦІЄНТІВ В ПІЗНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ЗА ДАНИМИ КОМПЛЕКСНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ОБСТЕЖЕННЯ .....	64
3.1. Стан ниркового трансплантата у пацієнтів зі збереженою	

депураційною функцією (за даними комплексного ультразвукового обстеження) .....	64
3.2. Стан ниркового трансплантата у пацієнтів із хронічною ренальною дисфункцією (за даними комплексного ультразвукового обстеження) .....	71
3.3. Порівняльна характеристика ультразвукових і доплерографічних показників при оцінці стану ниркового трансплантата зі збереженою депураційною функцією та із дисфункцією трансплантата .....	75
РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ПОКАЗНИКА ТАМХ ІНТЕРЛОБАРНИХ СУДИН СЕРЕДНЬОГО СЕГМЕНТУ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ У ВІДДАЛЕНОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ .....	83
РОЗДІЛ 5. ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БІОПТАТІВ НИРКОВОГО ТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПІЄНТІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИРАЗНОСТІ ПОРУШЕНЬ РЕНАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ .....	99
ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	105
ВИСНОВКИ.....	130
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	132
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	133
ДОДАТОК 1. Список опублікованих праць .....	157
ДОДАТОК 2. Впровадження .....	160



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

PI	–	Пульсаційний індекс
RI	–	Індекс резистентності
TAMX	–	Усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку
APCVC	–	Аномалії розвитку сечовивідної системи
AG	–	Артеріальна гіпертензія
AT	–	Артеріальний тиск
GTH	–	Гострий тубулярний некроз
GHP	–	Гіпертензивна нефропатія
GX	–	Гіпертонічна хвороба
LHK	–	Лінійна швидкість кровотоку
MDGNA	–	Міждольові гілки ниркових артерій
OSNA	–	Основний стовбур ниркової артерії
PSH	–	Пікова систолічна швидкість кровотоку
HT	–	Нирковий трансплантат
SGNA	–	Сегментарні гілки ниркових артерій
CDV	–	Систолю-діастолічне відношення
SKX	–	Сечокам'яна хвороба
STH	–	Споріднена трансплантація
SCV	–	Системний червоний вовчак
TH	–	Трансплантація нирки
TTH	–	Трупна трансплантація
UZD	–	Ультразвукове дослідження
XHN	–	Хронічна ниркова недостатність
XXH	–	Хронічна хвороба нирок
CD	–	Цукровий діабет
CH	–	Час прискорення (акселерації)

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Значимість трансплантації нирки на сьогоднішній день важко переоцінити. Даний метод відноситься до найбільш радикальних способів лікування термінальних захворювань нирок. Будучи одним із видів замісної ниркової терапії, трансплантація дозволяє не тільки забезпечити високий рівень якості життя, знизити вартість лікування, зменшити ризики кардіоваскулярної летальності, але й вірогідно збільшити тривалість життя даної категорії пацієнтів з їх повною медичною, соціальною та трудовою реабілітацією (Денисов В. К., 2008; Tonelli M., 2011). Трансплантація нирки повинна бути розглянута для усіх пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (Lauren M., 2015).

За останні роки значні поліпшення результатів виживання ниркового трансплантата та його подальшого функціонування зробили трансплантацію більш економічною альтернативою діалізу (Matas A. J., 2014; United Network for Organ Sharing, 2015).

Хоча до теперішнього часу в трансплантології залишається ще багато невирішених питань. Основна причина «втрат» донорського органу – нирки у віддалені терміни після трансплантації є прогресуюча хронічна дисфункція пересаженого органу з виходом у термінальну хронічну ниркову недостатність. За даними літератури відомо, що до кінця першого року після операції кількість функціонуючих трансплантатів досягає 90 % і більше, то до 10–15 років вона становить лише близько 50 % і навіть нижче (Бикбов Б. Т., 2007; Денисов В. К., 2008; Ganji M. R., 2012; Никоненко А. С., 2013).

Оцінка розвитку потенційних ускладнень трансплантації нирки може потребувати застосування різних методів візуалізації. При цьому необхідно вибрати дослідження з мінімальним ризиком для ниркового трансплантата (Nose A., 2012).

Ультразвукове дослідження часто є первинним діагностичним методом як неінвазивне, відносно недороге, що не вимагає внутрішньовенного контрастування, дослідження, яке може бути проведено у ліжка пацієнта і

дозволяє швидко і точно виявити багато поширених ускладнень з боку трансплантата. Комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, ангіографія зарезервовані для підтвердження ультразвукових висновків, які є непереконливими або вимагають додаткової інформації (Piyasena R. V., 2010; Friedman E. A., 2010; Nixon J. N., 2013).

Значну інформацію можна отримати при проведенні спектрального доплерографічного дослідження з отриманням та подальшим аналізом доплерографічної кривої. Для головної ниркової артерії або для декількох ниркових артерій доплерівський спектр повинен бути отриманий з анастомозу і з ділянки, що розташована дистально. Доплерівські індекси повинні включати пікову систолічну швидкість, індекс резистивності і пульсаторний індекс (Parthipun A. A., 2010; Ardelean A., 2011).

Комплексне ультразвукове дослідження, на думку багатьох авторів, дозволяє отримати важливу інформацію для визначення тактики ведення пацієнта, спостерігати стан нирки в динаміці як в ранні, так і у віддалені терміни посттрансплантаційного періоду. На сьогодні добре відомі ультразвукові критерії гострого відторгнення трансплантата, ускладнення трансплантації в ранньому післяопераційному періоді (Quintela J., 2009; Grottemeyer D., 2009; Arévalo Pérez J., 2013; Onniboni M., 2013).

Разом з тим залишаються невивченими можливості комплексного ультразвукового дослідження не тільки в оцінці закономірності динаміки показників ниркового кровотоку у віддалені строки після операції, а і в діагностиці розвитку хронічної дисфункції ниркового трансплантата у цілому. Передбачається, що застосування ультразвукового та доплерографічного досліджень для вивчення цієї проблеми дозволить отримати нові відомості по недостатньо вивченим питанням пізньої дисфункції трансплантованої нирки. Саме це є обґрунтуванням актуальності даного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**  
Дисертаційна робота виконана за основним планом науково-дослідної роботи Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ

України» за темою: «Ультразвукове і доплерографічне дослідження в діагностиці дисфункції трансплантованої нирки» (номер державної реєстрації 0119U102220).

**Мета та завдання дослідження.** Мета дисертаційного дослідження – підвищення ефективності діагностики пізньої дисфункції трансплантованої нирки та її причин за даними ультразвукового і доплерографічного дослідження.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні завдання:

1. Визначити ехо-структурні особливості ниркового трансплантата у В-режимі ультразвукового сканування у пацієнтів з пізньою дисфункцією трансплантованої нирки.

2. Проаналізувати нирковий кровоток до рівня спектру міждольових артерій з розширенням комплексу доплерографічних показників.

3. Охарактеризувати особливості змін ниркової гемодинаміки (ультрасонографічні критерії) пізньої дисфункції трансплантованої нирки у порівнянні із реципієнтами без проявів порушення функціонального стану трансплантата.

4. Оцінити клініко-діагностичне та прогностичне значення визначення показника усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку (TAMX) в рамках субклінічного визначення ризику розвитку дисфункції трансплантата у хворих зі збереженою та порушеною функцією трансплантованої нирки.

5. Вивчити взаємозв'язок гістологічних змін біоптатів за Banff-класифікацією при збереженій та порушеній функції трансплантата у обстежених осіб в залежності від ступеню патологічних змін ниркового кровотоку за ультразвуковими критеріями.

*Об'єкт дослідження* – пізня дисфункція ниркового трансплантата.

*Предмет дослідження* – особливості перебігу та клінічних проявів пізньої дисфункції трансплантованої нирки, стан ренальної гемодинаміки, морфо-структурні особливості ниркового трансплантата.

**Методи дослідження:** загально-клінічне обстеження, гематологічні та біохімічні – для визначення показників ренальної функції; інструментальні – для оцінки стану ниркової гемодинаміки та морфологічні (гістологічні, імуногістохімічні); статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На основі комплексного вивчення параметрів функціонального статусу трансплантата за допомогою доплерометричних показників, що характеризують стан кровотоку по судинах трансплантованої нирки, на репрезентативній вибірці пацієнтів після трансплантації були отримані нові дані про особливості ренальної гемодинаміки у пацієнтів із пізньою дисфункцією трансплантованої нирки та у осіб зі збереженою депураційною функцією.

Вперше встановлено патогенетичні взаємозв'язки між вираженістю гістологічних змін біоптатів ниркового трансплантата у пацієнтів з хронічною дисфункцією трансплантата і ступенем порушення доплерографічного спектру ренального кровотоку ( $\tau$ Kendall(v-TAMX)  $-0,69$  ( $p < 0,05$ ) і  $\tau$ Kendall(ci-TAMX)  $-0,81$  ( $p < 0,01$ ) для інтимального артеріїту та інтерстиціального фіброзу, відповідно)).

Уточнено дані про патоморфологічні особливості пункційних біоптатів ренального трансплантата при мікроскопії згідно Vanff-схеми у пацієнтів з дисфункцією трансплантата та у осіб зі збереженою депураційною функцією в пізньому післяопераційному періоді, а саме доведено, що у реципієнтів із хронічною дисфункцією трансплантата у пізньому післяопераційному періоді спостерігаються більш виразніші такі патоморфологічні зміни, як гломерулів, інтимальний артеріїт та інтерстиціальний фіброз порівняно із пацієнтами з нормальною функцією трансплантата.

Доповнені дані відносно морфометричних та доплерографічних змін у хворих після трансплантації нирки у віддалені терміни післяопераційного періоду, що відкриває широкі можливості в оцінці субклінічних змін трансплантата, виявленні ускладнень, що розвиваються, а також поліпшення виживаності трансплантата за допомогою неінвазивних методів дослідження.

Доведено високу інформативність комплексного ультразвукового дослідження в діагностиці та моніторингу дисфункції трансплантованої нирки із визначенням параметру усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку (TAMX) спектру інтерлобарних артерій трансплантата (високу чутливість (83,87 %), специфічність (79,31 %), позитивну і негативну передбачувальну значимість (81,25 і 82,14 %, відповідно)).

Доведено, що показник усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку спектру інтерлобарних ниркових артерій в рамках ультразвукового контролю є адекватним сонографічним критерієм, що відображає як формування ниркової недостатності трансплантованої нирки у реципієнтів, так і є потенційним прогностичним доклінічним предиктором дисфункції трансплантата у віддаленому періоді (площа під ROC-кривою AUC=0,917).

Удосконалені уявлення про дані відносно змін доплерометричних показників у пацієнтів з дисфункцією трансплантата та у пацієнтів із збереженою функцією трансплантата у пізній післяопераційний період. Удосконалено комплексне визначення показників ультрасонограм, а саме усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку (TAMX) інтерлобарних артерій та його порушення є показанням для проведення біопсійного дослідження ниркового трансплантата.

**Практичне значення одержаних результатів.** Робота є комплексним дослідженням, в якому показана клінічна необхідність проведення сірошкального дослідження із застосуванням кольорового і спектрального доплерівського сканування з метою виявлення та оцінки ступеню порушень гемодинаміки трансплантованої нирки, а також визначення подальшої тактики ведення цих пацієнтів. Доопрацьовано ультразвуковий метод визначення параметрів кровотоку в частині визначення показників по міждольових артеріях, з розширенням комплексу доплерографічних показників. Оптимізована методика неінвазивного моніторингу ренального трансплантата, що дозволяє своєчасно оцінити його функціональний стан до

елевації лабораторних маркерів нефропатії (шляхом оцінки діаграми розсіювання та бінарного регресійного аналізу взаємозв'язок апроксимувався моделлю регресії поліноміального (квадратичного) типу: Креатинін=763,78–54,35×ТАМХ+1,057×ТАМХ<sup>2</sup>, при цьому похибка апроксимації і величина залишкової дисперсії показують високу точність лінійної моделі (R=0,79, R<sup>2</sup>=0,624, нормований R<sup>2</sup>=0,61 при F=23,56, стандартна похибка 6,31, p<0,01)). Розроблено метод оцінки прогнозування високого ризику розвитку дисфункції трансплантата, а також побудовано рівняння логістичної регресії ймовірності формування дисфункції трансплантата:  $p=1/1+e^{-z}$ , де  $z=16,14-1,05 \times R_{\text{ТАМХ}}$  (патент на корисну модель «Спосіб діагностики дисфункції ниркового трансплантата у пізньому післяопераційному періоді»).

Основні результати проведеного дослідження широко впроваджені в практику роботи в закладах охорони здоров'я (обласних, міських), науково-дослідних та лікувально-профілактичних установ, трансплантаційних центрів, а також в практику роботи лікарів трансплантологів і використовуються в рамках лікувально-діагностичного процесу в роботі лікувально-профілактичних закладів м. Запоріжжя, м. Харкова. Результати проведеного дослідження впроваджено і використовуються в навчальному процесі державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України».

**Особистий внесок здобувача.** Автором роботи особисто сформульовані цілі і завдання дослідження, обрані адекватні методи його виконання, проведено патентний пошук з аналізом доступної наукової літератури, самостійно організовано та проведено комплекс клініко-лабораторних досліджень, починаючи з етапу первинного обстеження пацієнтів, дослідження у різні терміни після трансплантації нирки. Інструментальні дослідження проводилися за безпосередньою участю здобувача. Автором роботи самостійно проведена статистична обробка результатів дослідження, науковий аналіз отриманих даних, сформульовані висновки, практичні рекомендації, відібрані і

підготовлені дані для наукових публікацій. Автором особисто написані і літературно оформлені усі розділи дисертаційної роботи і автореферат.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на 10-й Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 2016 р.), 5-му Національному конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні» (м. Київ, 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми трансплантації та донорства органів» (м. Запоріжжя, 2017 р.); Congress of the European Society for Organ Transplantation (Barcelona, Spain, 2017); міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні» (м. Дніпро, 2018 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики» (м. Одеса, 2018 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст» (м. Львів, 2018 р.); 4-му Національному конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні» (м. Київ, 2016 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні» (м. Дніпро, 2019 р).

**Публікації.** За матеріалами дисертації 13 наукових праць, з яких 2 статті у наукових фахових виданнях України, 4 статті у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних, 6 тез наукових доповідей, 1 патент.



## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО УСКЛАДНЕННЯ З БОКУ НИРКОВОГО ТРАНСПЛАНТАТА (огляд літератури)

#### 1.1. Ускладнення з боку ниркового трансплантата

Останньою стадією багатьох хвороб нирок є хронічна ниркова недостатність (ХНН), коли при склерозі ниркової тканини втрачається здатність підтримувати гомеостаз організму. В даний час більше 50 нозологічних одиниць з ураженням нирок можуть закінчуватися ХНН [41]. Трансплантація нирки стала кращим засобом для лікування пацієнтів з термінальною стадією ХНН. Успішна пересадка нирки є економічно більш ефективною, ніж діаліз, і що більш важливо, вона забезпечує кращу якість та тривалість життя [42].

Трансплантація нирки при успішному результаті дає можливість максимально поліпшити якість життя людини, дозволяє отримувати освіту, працювати. Нормальне функціонування органу через рік після трансплантації нирки досягає 80 %, через десять років цей показник знижується до 42–48 %. Вживання реципієнтів через 10 років після операції становить 70 % [43, 44, 45]. В останні 20 років вдосконалення використовуваних комбінацій імуносупресивних препаратів призвело до істотного поліпшення клінічних результатів поряд із удосконаленням методики забору та консервації трансплантата та профілактикою опортуністичних інфекцій. На сьогоднішній день несенсибілізовані реципієнти першого трансплантата (трупного і від живих донорів) можуть розраховувати щонайменше на 95 % виживання пацієнта і 90% виживання трансплантата протягом першого року [46].

Вперше нирку пересадив Е. Ulman в 1902 р. від свині. У 1908 р. А. Carrel вивчив механізм відторгнення трансплантата, розробив методику судинного анастомозу, а також використовував для пересадки метод охолодження нирки перфузією. Відмінності між реципієнтом і

трансплантатом були описані в 1909 р. Vorst і Enderlen. Тільки в 1926 р. була доведена необхідність збігу реципієнта і донора за групою крові [47].

Вперше трансплантація нирки людині проведена в 1933 р. Ю. Ю. Вороним з принципово новим методичним підходом [48]. Успішна операція пересадки нирки між монозиготними близнюками проведена в США в 1954 р. В 1955 р. описано 9 трансплантацій нирок від живих донорів, а також 10 операцій трансплантації трупної нирки людині [47].

В СРСР вперше пересадку нирки за сучасними технологіями виконали в 1965 р. від донора-родича, а дещо пізніше – від трупного донора [49]. Почала формуватися служба гемодіалізу та трансплантації нирки [49, 50]. Цей метод лікування відкрив перспективи до збільшення тривалості життя, підвищення якості життя пацієнтів із термінальною стадією хронічної ниркової недостатності на стадії уремії [51]. Розвиток трансплантація отримала пізніше в багатьох країнах, де розроблені та впроваджені в клінічну практику методи хірургічного лікування уремичних стадій ХНН. Щорічно в медичних центрах виконується багато сотень операцій по трансплантації нирки. Міжнародний досвід налічує понад півмільйона оперативних втручань подібного роду, з кожним роком їх кількість збільшується.

Незважаючи на успіхи в лікуванні ХНН за допомогою пересадки донорського органу, були відкриті й проблемні моменти в цій галузі медицини. Перш за все, слід відзначити постійний дефіцит нирок, необхідних для пересадки. Рішенням цієї проблеми стало застосування в світовій практиці нирок від живих родичів, які визнавалися сумісними за результатами проведених аналізів. За останні десятиліття кількість проведених операцій з використанням нирок від живих донорів зросла в рази [52]. Трансплантація нирки може бути не тільки від живого, але і трупного донора. Актуальним питанням є вилучення нирок у субоптимальних донорів [53] (особи похилого віку, пацієнти з цукровим діабетом, атеросклерозом і артеріальною гіпертензією, хворі з нестабільною гемодинамікою і зниженою функцією нирок) [54, 55, 56]. Використання нирок від осіб даної категорії є

фактором ризику, який збільшує частоту відстроченої функції і первинно нефункціонуючих трансплантатів [57, 58].

За час від моменту вилучення нирки у донора і до відновлення кровотоку у реципієнта, на нирковий трансплантат діють багато факторів, в тому числі травматичний та ішемічний, що тягне за собою порушення балансу всіх структур і систем органу, а також впливає на життєздатність трансплантата і його функціонування в подальшому [59].

Після пересадки нирки розрізняють ранній і пізній (віддалений) післяопераційні періоди. Перші 3 місяці після трансплантації вважають раннім післяопераційним періодом, потім починається пізній післяопераційний період [60]. Найбільш критичними днями в плані посттрансплантаційних ускладнень вважаються 3, 7, 14, 21 і 30 добу [61, 62].

Якщо розглянути ускладнення трансплантації нирки, то лідируючу позицію займає гостра реакція відторгнення пересаженого органу, яка на думку різних авторів зустрічається з частотою 40–70 % серед усіх ускладнень, та найбільш часто відторгнення відбувається в терміни від 6 до 12 тижнів після операції [62, 63]. Більш ранні роботи показали значення епізодів гострого відторгнення для прогнозу в майбутньому хронічного відторгнення, а також виживання трансплантатів [64]. У разі відсутності даних про гостре відторгненні 5-річна виживаність трансплантата досягає 88 %. Приблизно у 10 % пацієнтів протягом першого року після трансплантації можлива дисфункція трансплантата [65]. Важливе значення в розвитку цього ускладнення має токсичність прийнятої імуносупресивної терапії пропорційно дозі і виду препарату. Рання діагностика і ретельне лікування ускладнень запобігає передчасній втраті трансплантата нирки і зменшує смертність пацієнтів [66].

Зростання креатиніну в сироватці крові є основним клінічним критерієм для направлення пацієнтів після трансплантації нирок на проведення біопсії під контролем УЗД.

Слід зазначити, що дисфункція трансплантата включає в себе:

- гострий каналцевий некроз, гостре і хронічне відторгнення, токсичність препаратів (циклоспорин-індукована нефротоксичність);
- новоутворення і лімфоми, в тому числі постртрансплантаційні лімфопроліферативні захворювання;
- зворотні захворювання нирок (De Novo).

Хронічна дисфункція трансплантата (ХДТ) є багатофакторним процесом, який призводить до прогресуючого склерозу клубочків, інтерстиціального фіброзу та атрофії каналців [67]. Останні дослідження показують, що роль інгібітору кальциневрину в розвитку нефротоксичності та прогресуванні дисфункції трансплантата дещо перебільшена. Основними причинами хронічної дисфункції є хронічна реакція відторгнення і зворотні захворювання нирок.

## **1.2. Особливості дисфункції ниркового трансплантата у віддалений період**

На функцію трансплантатів впливає наявність епізодів відторгнення трансплантата, що особливо яскраво проявляється у віддаленому періоді у вигляді хронічного відторгнення [68]. Рання діагностика відторгнення, що може бути причиною хронічного погіршення функції трансплантата в більш пізні періоди часу, запобігає пошкодженню тканин НТ [69]. Підвищення імунної відповіді або затримка в діагностиці епізоду відторгнення можуть призвести до незворотних процесів. Креатинін сироватки, ймовірно, є не абсолютним діагностичним індикатором для відторгнення, тому що трансплантована нирка може зазнати суттєвого пошкодження до підвищення рівня креатиніну в сироватці [70]. Таким чином, незворотні зміни можуть відбутися до початку терапії за умови несвоєчасного виявлення відторгнення [71].

За останні десятиліття короткострокові результати трансплантації нирок значно покращилися, в той же час відзначається мінімальний прогрес в поліпшенні збереження функції трансплантатів в довгостроковій перспективі

[72]. Найбільш частими причинами втрати трансплантата є смерть пацієнта і відмова трансплантата. Дисфункція трансплантата є наслідком ряду патологічних подій, які призводять до незворотних ушкоджень нефронів в трансплантованій нирці. Даний процес називався хронічною алотрансплантаційною нефропатією, однак цей термін не містить інформації про причину, яка призвела до дисфункції ниркового трансплантата. Пізніше були запропоновані інші терміни, враховуючи наявність причини у вигляді прогресуючого інтерстиціального фіброзу і тубулярної атрофії.

Прогресуюча втрата нефронів обумовлена низкою імунологічних і неімунологічних факторів. Серед них основними компонентами, які ведуть до ХДТ, є хронічні клітинні та гуморальні пошкодження, а також токсичність інгібітору кальциневрину, які викликають прогресуючий інтерстиціальний фіброз і тубулярну атрофію. Хронічна нефропатія трансплантата клінічно проявляється зниженням функції нирок, протеїнурією і артеріальною гіпертензією.

Серед ятрогенних чинників потрібно виділити основний компонент імунодепресантів – інгібітори кальциневрину, яким властива як гостра, так і хронічна нефротоксичність. Основним патогенетичним механізмом токсичної дії інгібітору кальциневрину є розвиток артеріального гіалінозу, який локалізується спочатку ексцентрично у вигляді вузлика, а потім прогресивно розширюється і призводить до концентричного потовщення артеріолярної стінки. У дослідженнях [73, 74] було показано на трансплантатах нирок розвиток двох фаз пошкодження: рання фіброгенна фаза, пов'язана з реперфузійними змінами і гострим відторгненням (спостерігається у двох третин пацієнтів), а також пізня фаза дисфункції трансплантата, пов'язана саме з токсичною дією інгібітору кальциневрину.

В пізній фазі спостерігається фіброз та артеріолярний гіаліноз, що за даними біопсії спостерігається практично у всіх пацієнтів через 10 років після трансплантації нирки.

У той же час, незважаючи на універсальну присутність фактору токсичної дії інгібітору кальциневрину серйозні зміни були виявлені майже у 60% пацієнтів, а однорічне виживання склало близько 95 %, при цьому середній рівень креатиніну крові не перевищував 160 мкмоль/л. У цьому дослідженні пацієнти в якості імуносупресивної терапії приймали циклоспорин, азатіоприн і преднізолон. При цьому не було отримано результатів порівняння лікування, що не містить інгібіторів кальциневрину.

Гістологічні дані, які описують токсичність інгібітору кальциневрину, носили неспецифічний характер. Ймовірно, субклінічні зміни були відзначені в 19,5 і 12,3 % випадків проведення біопсії через час до 5 років після трансплантації, а також 5–10 років відповідно.

Значення токсичності інгібітору кальциневрину, як основного патогенного фактору в прогресуванні дисфункції трансплантата і втрати функціонуючих нефронів, ставляться під сумнів згідно з багатьма літературними даними. Слід віднестися уважніше щодо несприятливого впливу інгібіторів кальциневрину на ймовірність розвитку ускладнень трансплантата у віддаленому періоді. Часто не враховується вплив деяких неімунологічних факторів (прийом ряду антигіпертензивних препаратів, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет типу 1 і 2 та ін.). Протягом останніх десятиліть у багатьох клініках відбулася зміна протоколів застосування імуносупресорів, коли циклоспорин з такролімусом або рапаміцином замінювався на мікофенолат мофетилу. Постійним компонентом режиму імуносупресії є індукція з анти-Т-клітинними антитілами. Передбачається, що токсичність інгібітору кальциневрину в умовах сучасних імуносупресивних програм може мати несуттєвий вплив на прогресування хронічних гістологічних змін в нирковому трансплантаті, проте сприяє погіршенню функції органу [75, 76, 77].

Важливим питанням є наявність зв'язку між розвитком артеріолярного фіброзу і тубулярної атрофії за даними біопсії, а також несприятливим прогнозом щодо порушення функції ниркового трансплантата і виживання. В

одному з досліджень було показано, що у пацієнтів з пересаженою ниркою, які отримували в якості імуносупресії такролімус, мікофенолат мофетил і преднізолон, за даними біопсії кількість гістологічних змін у вигляді артеріолярного фіброзу і тубулярної атрофії збільшилася з 3 % після операції до 50 % через 2 роки після пересадки нирки. У той же час, функція трансплантата практично не змінилася, ШКФ перебувала на рівні близько 75 мл/хв. Це дає можливість зробити висновок, що вищевказані гістологічні зміни не впливають на зміну функції органу в короткостроковій перспективі [78]. У дослідженні [79] після проведеної біопсії з приводу дисфункції трансплантата було з'ясовано, що погана виживаність трансплантата при наявності артеріолярного фіброзу і тубулярної атрофії відзначена при наявності запального процесу в області фіброзу в переважній більшості спостережень. У дослідженні [80, 81] були оцінені гістологічні дані біопсій, що проводяться в різні терміни до 6 тижнів. Показано, що у 60–80 % трансплантатів нирок відзначені явища артеріолярного фіброзу і тубулярної атрофії різного ступеня виразності. Дані зміни були пов'язані з запаленням, яке стабільно підтверджувалося за результатами наступних біопсій. Розвиток запального процесу в ранні терміни після трансплантації та подальшого м'якого ступеня виразності розвитку артеріолярного фіброзу і тубулярної атрофії є звичайною відповіддю пошкодження і відновлення на імплантаційний стрес, який виражається в затримці функції трансплантата, вірусній інфекції, а також інших ускладнень. Цей процес нагадує загоєння рани, коли після пошкодження настають репаративні механізми, після чого спостерігається відновлення порушених раніше функцій. Однак, при повторюваних патологічних впливах це може привести до постійного пошкодження. Персистуючий запальний процес за даними біопсії був асоційований з молекулярним фенотипом пошкоджуюче-відновного запалення частіше, ніж гостре Т-клітинно-опосередковане відторгнення. Тісний взаємозв'язок був виявлений між субклінічними молекулярними фенотипами і патологічними знахідками, які характеризувалися

інтерстиціальним запаленням і тубулітом, що не переходили на наступні епізоди Т-клітинно-опосередкованого відторгнення або втрати функції трансплантата. Не дивлячись на персистенцію запального процесу різного ступеня виразності та прогресування артеріолярного фіброзу і тубулярної атрофії, функція трансплантата не змінювалася протягом перших двох років [82].

При сучасних схемах імуносупресивної терапії у пацієнтів «низького ризику» з пересадженою ниркою поширеність і прогресування раннього запалення і хронічних гістологічних змін досить низького рівня, з мінімальним впливом на подальшу функцію трансплантата в короткостроковій і середньостроковій перспективі. У зв'язку з цим було показано, що проведені відповідно до діючих протоколів біопсії не мають достатніх клінічних переваг у пацієнтів, хто отримував терапію індукції і в подальшому підтримуючу терапію такролімусом і мікофенолатом мофетилу. Це не відноситься до попередньо сенсibilізованих осіб, пацієнтів із пролонгованою затримкою функції ниркового трансплантата, а також до осіб, що отримували високі дози інгібіторів кальциневрину або були випадки токсичної дії препаратів і інфекції [83].

Мабуть, довгострокове погіршення гістопатологічних змін у цих пацієнтів більшою мірою пов'язано з новим специфічним захворюванням або відмовою трансплантата, що частіше пов'язане з порушенням програм лікування пацієнтами, а не хронічною токсичністю інгібітору кальциневрину. Слід врахувати, що через збільшення використання трансплантатів від живих людей, які старші за віком, мають супутню патологію у вигляді артеріальної гіпертензії та / або порушення вуглеводного обміну, необхідно переглянути частоту і необхідність проведених біопсій. Tondel C. у співавт. показано, що у пацієнтів з високим ризиком після пересадки нирки відзначені істотні субклінічні зміни, які можуть призвести до прогресування фіброзу трансплантата і втрати функції, якщо не вживати додаткових терапевтичних заходів [84].



У дослідженні Furness P. N. показано, що як у померлих, так і у живих донорів ниркових трансплантатів присутність антитіл проти людського лейкоцитарного антигену (HLA) визначають по 5 % втрат ниркового трансплантата на кожний наступний рік, тому після 4-річного посттрансплантаційного періоду близько 20 % трансплантатів будуть втрачені [85]. У носіїв певних антитіл (DSA) до антигенів HLA збільшується ризик пізньої втрати трансплантата, що підтримує теорію опосередкованого антитілом відторгнення (ABMR) [86].

В останні 20 років краще розуміння переваг комбінації імуносупресивних препаратів призвело до прогресивного поліпшення клінічних результатів поряд із удосконаленням системи підбору і консервації трансплантата і профілактикою опортуністичних інфекцій. На сьогоднішній день несенсибілізовані реципієнти першого трансплантата (трупного і від живих донорів) можуть розраховувати щонайменше на 95 %-ве виживання пацієнта і 90 %-ве виживання трансплантата протягом першого року. Показано, що превентивна трансплантація нирок проводиться до початку хронічного підтримуючого діалізу. З теоретичних недоліків слід вказати на нездатність максимізувати використання нативної функції нирок і нездатність використовувати передбачувані імуносупресивні ефекти уремії [87], що теоретично може допомогти запобігти ранньому відторгненню трансплантата, також призначена доза імунодепресантів після трансплантації може бути зменшена, якщо пацієнти тривалий час перебували на гемодіалізі. Серед переваг превентивної трансплантації слід вказати на профілактику захворювань, пов'язаних з процедурами доступу до діалізу, а також власне діалізу, зниження фінансових витрат на ведення пацієнта. Після трансплантації смертність суттєво нижче, ніж у осіб, що отримують інші методи замісної терапії [88].

Таким чином, залишаються актуальними питання вивчення причин і механізмів розвитку дисфункції ниркового трансплантата в пізньому

післяопераційному періоді, оскільки, це багато в чому визначає подальше нормальне функціонування органу і визначення прогнозу для пацієнта.

### **1.3. Діагностична роль біопсії ниркового трансплантата та його морфологічні зміни при дисфункції у віддалений період**

З метою уточнення діагнозу проводять морфологічне дослідження трансплантованої нирки за допомогою стандартного гістопатологічного дослідження матеріалу пункційної біопсії або цитологічного дослідження клітин, отриманих за допомогою тонкоіголкової аспіраційної біопсії [89]. Пункційну біопсію називають «золотим стандартом» при верифікації діагнозу у осіб із патологічними станами трансплантата нирки. Однак це інвазивний метод, що вимагає підготовку пацієнта, включаючи етичні моменти, оцінку ризику кровотечі, корекцію гемостазу, інфекційні ускладнення [90].

Біопсію не виконують за медичними показами у разі артеріальної гіпертензії, геморагічних проявів на тлі тромбоцитопенії, печінкової дисфункції вірусної етіології. У осіб із відстроченою функцією трансплантата з'являється необхідність в додатковому застосуванні антикоагулянтів і антиагрегантів, а також різних методів екстракорпоральної терапії (плазмаферез і гемодіаліз), що істотно підвищує ризик ускладнень.

Дане дослідження необхідно проводити з метою уточнення природи стану, оскільки дисфункція ниркового трансплантата може бути обумовлена декількома причинами. За даними проведених декількох досліджень, результати біопсії ниркового трансплантата дозволили змінити клінічний діагноз у 25–45 % пацієнтів, а також програми їх терапії у 35–80 %, в тому числі через 1 рік і більше після пересадки органу [91, 92]. Додатковою перевагою в проведенні даного виду біопсії стало застосування с4d-фарбування, його широка доступність, що дозволило поліпшити ведення пацієнтів з дисфункцією ниркового трансплантата [93]. Удосконалюються

неінвазивні методи діагностики досліджуваної патології, але їх діагностична цінність ще клінічно не доведена [94].

Показаннями до виконання біопсії ниркового трансплантата є збільшення рівня креатиніну сироватки більше, ніж на 25 % вище вихідного рівня протягом декількох днів або тижнів без будь-якої видимої причини або розвитку певних ознак або симптомів (підвищення температури тіла, макрогематурія, біль в проекції трансплантата, олігурія та ін.); уповільнення функцій трансплантата, хронічна дисфункція (прогресуюче підвищення креатиніну протягом декількох місяців), поява в сечі гематурії та протеїнурії.

За даними досліджень [95] найбільш частою причиною проведення біопсії є безсимптомне зростання рівня креатиніну крові (до 48 %), хронічна дисфункція трансплантата зустрічалася рідше, ніж в 2 рази (до 19 %), ще рідше зустрічалася протеїнурія (до 15 %) і негайна дисфункція (10 %).

За допомогою біопсії затримка функції ниркового трансплантата визначалася в 2 % випадків, відторгнення трансплантата було відзначено в близько 8 % випадків як протягом першого року спостереження, так і в більш пізніх термінах [96, 97]. Гостре клітинне відторгнення незалежно від залучення в процес антитіл визначалося в 65 % випадків, антитілоопосередковане відторгнення в 40 % випадків, в 15 % випадків – як гостре клітинне відторгнення, так і антитілоопосередковане відторгнення [98]. Пограничне гостре клітинне відторгнення виявлено в 23 % біопсій. У 25 % випадків хронічна дисфункція трансплантата визначалася хронічним відторгненням і хронічною токсичністю інгібітору кальциневрину [99]. У 11 % виявлено гломерулонефрит, який часто спостерігався до 2 років після трансплантації. Несуттєві ускладнення проведення біопсії виявлено всього в 3 % випадків.

Інтерпретація великої кількості проведених біопсій вимагає всебічного розгляду протоколів трансплантації, імунологічних характеристик пулу реципієнтів і донорів ниркового трансплантата, а також багатьох інших факторів, включаючи соціально-економічні, етнічні умови. Найбільш частою

причиною розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) є діабетична нефропатія, далі в структурі знаходяться ХХН невстановленої етіології і гломерулонефрит [100]. Найчастіше біопсію проводять пацієнтам середнього віку за даними з різних країн, що розвиваються [101, 102, 103]. У розвинених країнах нирку пересаджують особам більш старшого віку [104]. Вік реципієнтів був виявлений як один з факторів несприятливого результату трансплантації в багатьох дослідженнях, хоча наведені і протилежні дані [105]. У молодому віці на розвиток дисфункції трансплантата впливають такі фактори, як досить сильний імунітет, більш висока поширеність деяких форм гломерулонефритів, недотримання прийому медикаментозної підтримуючої терапії. Найчастіше дисфункція спостерігалася у чоловіків (співвідношення з жінками приблизно 5 до 1) [106, 107, 108].

За даними біопсії частота відторгнення трансплантата в терміни до 1 року після трансплантації наблизилася до 8,5 % [109], близько 8,9 % – в терміни більше 1 року. Загальна поширеність антитілоопосередкованого відторгнення з позитивною реакцією с4d-фарбування склала 47,5 % [110]. Частота відторгнень може вважатися показником адекватності застосованої імуносупресивної терапії. Крім фактору імуносупресії на частоту розвитку відторгнення впливають різні інфекції (це вимагає додаткових лабораторних досліджень). KDIGO пропонує використовувати виснажливі засоби, такі, як анти-тимоцитний глобулін кроликів (rATG), при пересадці з високим ризиком. Проте, rATG асоціюється з підвищеним ризиком інфекцій в несприятливих соціально-економічних умовах. Деякі з можливих факторів ризику гострого відторгнення включають більш молодий вік реципієнта, попереднє переливання крові, гемодіаліз, низький комплайнс. Частота відторгнень широко варіює в різних дослідженнях частково тому, що результат багато в чому визначається досвідом центру в оцінці біопсій трансплантата [111, 112].

В процесі проведення пункційної біопсії можуть розвинути ускладнення, при яких необхідне оперативне лікування. До них відносять

перинефральні гематоми, тривалу і стійку гематурію та наступну обструкцію сечовивідних шляхів, їх пошкодження.

Менше ризиків для розвитку ускладнень має тонкоголкова аспіраційна біопсія (ТГАБ). Ця діагностична процедура може проводитися в амбулаторних умовах багаторазово в разі розвитку епізоду гострої дисфункції трансплантата в терміни до 6 місяців після операції [113].

Результати дослідження матеріалу, отриманого при проведенні ТГАБ, можуть дозволити провести диференціальну діагностику піелонефриту, вірусних інфекцій, клітинноопосередкованої реакції відторгнення, гострого каналцевого некрозу (ГКН), циклоспоринової токсичності та інфарктів трансплантата [114].

При розвитку у пацієнтів ГКН в аспіраті присутні роздуті, вакуолізовані, фагоцитовані, дегенеровані та некротизовані клітини каналців, ендотеліоцити. Імунна активація відсутня, спостерігаються мітози в клітинах каналців. Якщо до цього процесу приєднується гостре відторгнення, то до вищеописаної мікроскопічної картини приєднується імунна активація (спостерігається приріст імунобластів і плазматичних клітин) [115]. Подібні імунні зміни можуть спостерігатися також при вірусних інфекціях, однак, в аспіраті буде фіксуватися підвищена кількість великих гранулярних лімфоцитів, а також відсутня активація експресії антигенів МНС II класу на каналцевих клітинах [116].

Отже, застосування біопсії дозволяє уточнити діагноз дисфункції ниркового трансплантата в різні терміни після пересадки нирки [117], а також виявити патологічний процес, що став причиною дисфункції.

#### **1.4. Потенційні можливості променевої діагностики в оцінці дисфункції ниркового трансплантата у віддалений післяопераційний період – переваги ультразвукового дослідження**

Трансплантація нирки в досить великому відсотку випадків може бути пов'язана з ранніми і пізніми ускладненнями різної етіології, частіше судинні

ускладнення, порушення уродинаміки, а також імунологічні побічні ефекти [118]. При оцінці реципієнта з дисфункцією трансплантата необхідні високоточні методи візуалізації, які включають ультразвукове дослідження (УЗД), магнітно-резонансну томографію (МРТ), ядерно-магнітну томографію (ЯМТ), комп'ютерну томографію (КТ).

Біопсія трансплантата часто вкрай необхідна як золотий стандарт для діагностики дисфункції трансплантата на ранніх етапах. Однак через властиві ризики біопсії нирок неінвазивна візуалізація при діагностиці причин дисфункції трансплантата є дуже бажаним інструментом, необхідним для ведення пацієнтів з трансплантатами. Оскільки точність діагностики варіюється в залежності від часу і характеру ускладнень, пов'язаних з трансплантацією, далі будуть розглянуті переваги і недоліки ультразвукової та інших візуалізуючих методів.

Дисфункція ниркового трансплантата лабораторно проявляється підвищенням рівня креатиніну в сироватці, зменшенням обсягу сечі, клінічно відзначаються явища больового синдрому в області трансплантата, хоча нерідко може бути безсимптомною і виявлятися тільки ізольованою гіперкреатинінемією. Всі візуалізаційні діагностичні методи (УЗД, МРТ, ЯМР, КТ) можуть використовуватися для оцінки структури ниркового трансплантата. Завдяки багаторічним спостереженням за пацієнтами після трансплантації нирки були визначені тимчасові рамки розвитку тих чи інших ускладнень. Так, в ранньому післяопераційному періоді відзначаються гострий тубулярний некроз, відторгнення трансплантата, тромбоз ниркових артерій, інфаркт пересадженої нирки, гематома, лімфоцеле, абсцес, гідронефроз, неспроможність сечовивідних шляхів [119]. Для пізніх посттрансплантаційних ускладнень характерні бактеріальна (або вірусна) нефропатія, стеноз ниркових артерій трансплантата, пухлини, ниркові камені, токсичність інгібіторів кальциневрину, хронічна нефропатія трансплантата [120].

Методом візуалізації першої лінії для оцінювання дисфункції трансплантата є кольорове доплерівське ультразвукове дослідження, враховуючи його добру переносимість, порівняно швидке виконання за часом, відсутність іонізуючого випромінювання, а також необхідності використання контрасту, який часто має токсичні властивості або високий відсоток побічних явищ. При дослідженні можна отримати інформацію про зовнішній вигляд трансплантата, його краще видно, тому що знаходиться він поверхнево порівняно з анатомічним розташуванням нативних нирок. У зв'язку з тим, що існує сформований анастомоз на уретеро-міхуровій ділянці, за умови збереженої функції трансплантата в ранньому післяопераційному періоді відзначається досить великий обсяг виділеної сечі, також може бути легкий анастомотичний набряк. Збірна система в цей час часто може бути дещо розширена [121]. Судинна система функціонуючого трансплантата в зв'язку з його локалізацією в клубовій ямці виглядає як звивисті артерії та вени. Це є фактором, який ускладнює визначення швидкісних характеристик кровотоку в даному судинному басейні, що важливо для своєчасної діагностики стенозу артерій трансплантата [122]. При ультразвуковому дослідженні може використовуватися індекс резистентності ниркової артерії як відношення різниці пікової систолічної швидкості та кінцевої систолічної швидкості до пікової систолічної швидкості [123].

При проведенні дослідження в інтактних ниркових судинах відзначається низька величина цього індексу (нижче 0,7). В судинах трансплантата вважається нормальною пікова систолічна швидкість в діапазоні 1,7–2,1 м/с. У той же час венозний кровоток практично не має піків, його швидкість дуже низька [124]. Слід пам'ятати про важливість оцінки регіонарних артерій, крім ниркових (проксимальні і дистальні клубові судини), щоб порівняти швидкість потоку з нирковою артерією. Підвищена швидкість кровотоку в ранньому післяопераційному періоді не завжди свідчить про стеноз артерій, який вимагає оперативної корекції, з часом в більшості випадків ці показники приходять в норму [125].

Ультразвукове дослідження дозволяє виявити аномалії паренхіми трансплантата. При порушенні функції трансплантата в зв'язку з розвитком гострого тубулярного некрозу дані УЗД неспецифічні за сірою шкалою візуалізації. Відзначається набухання трансплантата або збільшення його в розмірах, може визначатися затемнена кортико-медулярна диференціація, зниження ехогенності та фіксація розсіяних гетерогенних областей підвищеної ехогенності. Виявлені зміни можуть бути розцінені як абсолютно нормальні. Додаткове використання спектрального доплерографічного ультразвукового дослідження допомагає виявити неспецифічне підвищення індексу резистентності більше 0,8, що найчастіше свідчить про розвиток токсичної реакції на застосування інгібітору кальциневрину, а також про небезпеку відторгнення ниркового трансплантата, дані зміни характерні для пізнього періоду після трансплантації [126]. При небезпеці відторгнення трансплантата або вже його розвитку за даними УЗД крім набрякання трансплантата можна побачити ряд неспецифічних даних у вигляді легкого гідронефрозу, підвищення показника пікової систолічної швидкості в нирковій артерії трансплантата, що може бути пов'язано з імуні-опосередкованим запаленням сечоводу і ниркової артерії трансплантата, відповідно, це закономірно призводить до функціонального звуження в місцях анастомозу. Набухання або збільшення розмірів трансплантата може бути як варіантом нормального перебігу післяопераційного періоду, так і ряду патологічних станів (затримка функції трансплантата, клітинне відторгнення, токсична дія інгібіторів кальциневрину, обструкція) [127, 128].

Як ускладнення пізнього посттрансплантаційного періоду, токсичність інгібіторів кальциневрину за даними УЗД може продемонструвати як абсолютно нормальні дані, так і неспецифічні дані у вигляді набрякання трансплантата, збільшення або зниження ехогенності нирок, а також втрати диференціювання кортико-медулярної системи. Використання спектрального доплерографічного компонента дає можливість визначити неспецифічне збільшення індексу резистентності більше 0,8. У таких випадках для



діагностики може знадобитися біопсія. Тривале використання інгібіторів кальциневрину сприяє розвитку ще одного ускладнення в пізньому періоді після трансплантації – хронічної нефропатії трансплантата [129]. На УЗД можна побачити витончення коркового шару, зменшення розмірів нирки, але іноді можуть бути відсутніми візуальні ознаки патологічного процесу. Індекс резистентності підвищується при розвитку хронічної трансплантаційної нефропатії та може бути цінним предиктором довгострокового виживання трансплантата при вимірюванні через 3 місяці після трансплантації [130]. Індекс резистентності, що тісно пов'язаний зі станом, також був пов'язаний з сурогатними показниками судинного комплаєнса (вік реципієнта, рівень пульсового тиску), але не такими показниками, як хронічне ушкодження трансплантата, порівняно з гістофотометрією у пацієнтів зі стабільною нирковою функцією [131]. Отже, роль і наступні дії індексу резистентності залишаються спірними і вимагають подальших досліджень.

Поліомавірусна (ВК-вірусна) нефропатія зустрічається в 5–10 % після трансплантації нирок в пізньому періоді (через 12–18 місяців). Ультразвукові дані неспецифічні, але часто виявляють ознаки обструкції в результаті ураження уретрального тракту [132]. Для диференціальної діагностики необхідно проведення полімеразної ланцюгової реакції на зразках сироватки і сечі, зіставлення даних з результатами біопсії, яка підтверджує тубулярне пошкодження вірусом ВК [133].

Можуть зустрічатися ускладнення з боку сечовидільної системи. У міру вдосконалення методів хірургічного лікування патології сечовидільної системи зменшилася частота ускладнень [134]. Трансплантований сечовід може бути задіяний в патологічний процес через його слабе судинне живлення в результаті формування ниркового рубця або різного роду ушкодження ниркових артерій. Це в кінцевому підсумку сприяє ішемії сечоводу. Частота цього ускладнення не перевищує 5 % випадків трансплантації. Найчастіше обструкція розвивається в районі анастомозу в

сечовому міхурі, а переважна більшість випадків стенозів зафіксовані на дистальній третині сечоводу. Ступінь обструкції може бути будь-якою від мінімальних змін до практично повного припинення пасажу сечі. При постійному перерозтяганні епітеліального шару сечоводу він практично ніколи не отримує зворотнє відновлення, це робить дуже важкою диференціальну діагностику хронічної залишкової дилатації та функціональної обструкції. З цією метою використовують радіонуклідна ренографію із проведенням проби з діуретиками.

При відсутності точного діагнозу також можна провести черезшкірний дренаж. При встановленні розвитку серйозного відторгнення або гострого тубулярного некрозу внутрішня паренхіматозна напруга може лімітувати розширення сечовивідної системи, що призводить до невірному діагнозу. Спектральне доплерівське УЗД надає обмежену інформацію, оскільки індекс резистентності може бути неспецифічно підвищеним при гідронефрозі. У більшості випадків, дані УЗД надають більш клінічно значиму інформацію, метод має високу чутливість.

Урологічні ускладнення частіше спостерігаються при пересадках нирок у дітей, при наявності заднього уретрального клапана, в цих випадках існує підвищений ризик розвитку в пізньому післяопераційному періоді міхурово-сечовідного рефлюксу, який може зберігатися навіть після хірургічної корекції [135, 136]. Посттрансплантаційний гідронефроз у дітей взаємопов'язаний з погіршенням функції нирки і збільшенням частоти пієлонефриту, що вимагає більш агресивного периопераційного ведення пацієнтів і ретельного урологічного обстеження [137, 138]. У більшості випадків показано проведення УЗД або ендоеуретрального ендоскопічного дослідження [139].

Порушення уродинаміки у вигляді підтікання сечі в місцях анастомозів можуть виникати в 5 % випадків після ниркової трансплантації [140, 141] та визначаються в ранньому післяопераційному періоді. Клініка досить яскрава, полягає в наявності інтенсивного больового синдрому, набрякlostі тканин

навколо трансплантата. При витоку сечі виникає інтенсивний біль і набухання над або навколо трансплантата, підвищення локальної температури, по ультразвуковим характеристикам відзначаються зміни в навколишніх областях у вигляді появи утворень зі зниженої ехогенністю, з однородною структурою. Екстравазація за статистикою частіше спостерігається в дистальних ділянках сечоводу в результаті ішемії або відторгнення трансплантата, також може бути через відмову функції або ішемію; вона також може виникати на ділянці уретероцистонеостоми при наявності обструкції або неповного закриття сечового міхура, що може викликати міхурово-сечоводний рефлюкс. Виток сечі в області миски і у верхніх ділянках сечоводів спостерігають набагато рідше, частіше поява такого виду ускладнення свідчить про попередній розвиток сегментарного інфаркту у пацієнтів з додатковою нирковою артерією, пов'язано із лігуванням артерії, яка живить полюс нирки, або ускладненням після проведеної біопсії [142]. На УЗД відзначаються частіше неспецифічні зміни у вигляді нерозділеного скупчення анехогенної рідини, зазвичай у нижнього полюса трансплантата. Підтікання сечі може відбуватися як внутрішньоочеревинно (коли може формуватися асцит) і позаочеревинно. Застосування УЗД може істотно полегшити проведення дренивання. Також визначення рівня креатиніну в рідині допомагає для диференціальної діагностики між уріноюю і лімфоцеле (в першому випадку буде відзначатися значне підвищення рівня креатиніну крові порівняно з сироваткою крові).

У післятрансплантаційному періоді часто зустрічаються гематоми (до 8 % випадків) [143]. Вони зазвичай вирішуються спонтанно, можуть бути субкапсулярні або навколониркові. Порівняно малі в розмірах. Часто відзначають появу гематом після травми або проведеної біопсії, такі гематоми можуть зустрічатися в пізньому післяопераційному періоді. За даними УЗД в гострій фазі накопичується ехогенна рідина, пізніше з часом,

коли відбувається розсмоктування кров'яного згортка, ехогенність в даній ділянці знижується.

Частота розвитку лімфоцеле після трансплантації нирок широко варіює від 1 до 34 %. Клінічно проявляється болем над трансплантатом, набряком або зміною функції трансплантата. Підтікання лімфи пояснюється порушенням структури лімфатичних каналів під час підготовки клубових судин реципієнта, а також впливом самого трансплантата [144]. Часто виявлення лімфоцеле відбувається випадково, тому що більшість периренальних скупчень лімфи малі та безсимптомні. Імуносупресори (сиролімус, еверолімус), підвищений індекс маси тіла, високі дози стероїдних препаратів пов'язані з більш високим ризиком розвитку лімфатичних ускладнень. Лімфоцеле зазвичай зустрічаються медіальніше трансплантата, між трансплантатом і сечовим міхуром, і в більшості випадків розвиваються протягом першого місяця після трансплантації. Вони виглядають як анехогенні утворення і можуть мати септи. У таких випадках рекомендовано проведення дренивання під контролем УЗД (кожен другий випадок такого лікування буде ефективним) [145].

УЗД широко використовується для діагностики судинних ускладнень після трансплантації. Протягом першого року може діагностуватися стеноз ниркової артерії трансплантата, частота трохи більше 8 випадків на 1000 пацієнтів-років [146]. До 50 % випадків таких стенозів доводиться на анастомози, причому незалежно від виду анастомозу – кінець-в-бік або кінець-в-кінець [147]. Стеноз зазвичай розвивається частіше з технічних причин – неправильна техніка накладання судинного шва, пошкодження стінки судини в місці накладення затиску, а також запальна фіброзна реакція на шовний матеріал. За даними ряду дослідників, даний процес може носити вторинний характер після відторгнення трансплантата, затримки функції трансплантата, а також розвитку вірусних інфекцій [148]. Через забір матеріалу у померлих донорів збільшується час холодової ішемії, що є фактором ризику стенозу. Також мають значення імунологічні фактори та

прогресування атеросклеротичного процесу, що може зумовити розвиток пізнього стенозу ниркових артерій трансплантата [149].

Надійним інструментом в діагностиці стенозу артерій ниркового трансплантата може бути кольорове доплерівське УЗД [150]. Стенотичні сегменти виглядають у вигляді фокусних областей колірною згладжування через збільшення швидкості потоку. Пікова систолічна швидкість (ПСШ), внутрішньониркова зміна кровотоку та індекс резистентності є важливими діагностичними показниками. При наявності стенозу відзначається збільшення пікової швидкості кровотоку більше 2 м/с, наявність градієнта швидкості між стенотичними і клубовими судинами. При обстеженні паренхіми трансплантата спостерігаються аномалії форми доплерівської кривої за типом *tardus-parvus* [151]. За даними літератури показники пікової систолічної швидкості в нормальних умовах відрізняються, а чутливість і специфічність не є абсолютними. На точність вимірювання впливають такі фактори, як кут інсонації, а також характер розміщення досліджуваної артерії. При високій піковій систолічній швидкості рекомендується повторне вимірювання для уточнення характеру патологічних змін [152]. Тромбоз артерій спостерігається досить рідко (0,5–2 %) і переважно в ранньому посттрансплантаційному періоді, в той же час це основна причина втрати трансплантата в перший тиждень після операції [153]. При розвитку цього ускладнення відсутній кровоток в основній і внутрішньоренальній артеріях. Сегментарні інфаркти визначаються у вигляді слабоокресленої, гіпоехогенної маси або гіпоехогенних утворень з чіткою ехогеністю контуру. При використанні кольорового доплерографічного УЗД сегментарні інфаркти виглядають у вигляді клиноподібних ділянок без кольорового потоку, потрібно проводити диференційну діагностику з важким пієлонефритом або розривом трансплантата. Тотальний інфаркт проявляється як гіпоехогенна, дифузно збільшена нирка [154].

При тромбозі ниркових вен за даними УЗД в звичайному режимі можна побачити збільшення розмірів нирки, при використанні кольорового доплерографічного УЗД можна побачити зменшення або повну відсутність венозного відтоку, підвищену резистентність артеріальної стінки. Венозний тромбоз може зустрічатися як в ранньому, так і пізньому післяопераційному періодах. Його раннє розпізнавання має вирішальне значення, так як при проведенні венозної тромбектомії можна врятувати трансплантат.

Як було сказано раніше, у багатьох випадках для оцінки функції трансплантата необхідне проведення біопсії. Дане інвазивне дослідження також може супроводжуватися розвитком ускладнень (макрогематурія в 1–7 % біопсій, яка самостійно купірується [155]). За допомогою кольорового доплерографічного УЗД можливо ідентифікувати артеріовенозні свищі (АВС) і псевдоаневризми, які виглядають як локалізовані області дезорганізованого кольору, що виходять за межі нормальної судини в нирковій паренхімі. Це явище викликане вібрацією перифістули. Зазначені феномени в периваскулярній тканині утворюють фазові зрушення у відбитій звуковій хвилі, це призводить до випадкового призначенням кольору в цій області. АВС виглядають як абнормальні високошвидкісні турбулентні потоки. Артерія показує високошвидкісну форму і низький рівень опору, а в дренажній вені видно артеріалізацію [156].

Отримують широке застосування нові технології діагностики із застосуванням ультразвуку. Застосовується контрастна посилена сонографія (КПС) з ін'єктованими агітованими мікробульбашками, яка має набагато вищу чутливість і специфічність, вона може бути більш корисна для виявлення інфаркту та некрозу кори, особливо при ішемічних процесах ниркових трансплантатів [157].

Даний метод дозволяє отримати кількісну інформацію про мікросудинну перфузію ниркових трансплантатів, що важливо для виявлення хронічної нефропатії трансплантата і попередження процесів відторгнення. На відміну від показників звичайних кольорових доплерівських УЗД

індексів резистентності та пульсації, нирковий кровообіг, оцінений з КПС, сильно корелює з показником креатиніну сироватки. Гострий тубулярний некроз і відторгнення судин пов'язані з характерними змінами кривої інтенсивності часу КПС. У ранні терміни після трансплантації нирки може бути виявлене гостре відторгнення раніше, ніж при використанні звичайних методів [158]. При нормальній функції трансплантата спостерігається регулярний приток контрастної речовини у всіх областях трансплантата. При затримці функції трансплантата, що часто спостерігається в пізньому післятрансплантаційному періоді, приток контрастної речовини сповільнюється. При гострому відторгненні спостерігається значно більш тривалий час притоку контрастної речовини до кори і ниркової піраміди, ніж у осіб із гострим тубулярним некрозом. Отже, КПС може бути цінним діагностичним інструментом для визначення причини дисфункції ниркового трансплантата в різний час після операції [159], а також використовуватися для оцінки наявних артеріовенозних свищів.

Застосування еластографії (визначення пружності) також вивчалася як новий неінвазивний метод оцінки фіброзу ниркового трансплантата. Паренхімальна жорсткість може бути виміряна за допомогою цієї технології перехідної еластографії та корелює з гістологічними показниками інтерстиціального фіброзу. Подальші довгострокові поздовжні оцінки можуть зробити його корисним інструментом для виявлення пацієнтів із хронічною нефропатією трансплантата, тим самим дозволяючи ранні втручання в зниженні прогресування процесів фіброзу [160].

Комп'ютерна томографія (КТ) забезпечує високу роздільну здатність візуалізації анатомічної будови трансплантата і навколишніх тканин, хоча її використання обмежене у зв'язку з необхідністю застосування нефротоксичного контрасту. Дане дослідження важливе при діагностиці посттрансплантаційних лімфопроліферативних розладів, які зустрічаються у 2–10 % реципієнтів. Зазначені зміни характеризуються зображенням у вигляді специфічної маси навколо судин [161].

Зображення гематоми навколо трансплантата при проведенні КТ залежить від часу, коли вона з'явилася. Гостра гематома виглядає як скупчення рідини з погано окресленим контуром перед введенням контрасту, що асоціюється зі свіжою кров'ю. Дане ускладнення після операції може спостерігатися і вестися консервативно за умови, якщо гематома не збільшується за розміром. КТ-діагностика лімфоцеле показує, що виявлені утворення зі змінними характеристиками та зазвичай різко обмежені [162].

Мультидетекторна КТ (МДКТ) з тривимірною реконструкцією стала методом вибору при оцінці потенційних донорів живих нирок через детальну візуалізацію ниркової паренхіматозної хвороби, артеріальних і венозних аномалій і порушення функції [163]. У процесі відбору використовуються вимірювання обсягів нирок, засновані на тривимірних даних МДКТ, і дослідження показали кореляцію між об'ємом донорських нирок і функцією трансплантата реципієнта. Великі об'єми нирок корелюють з поліпшеною функцією нирок через 1 рік [164]. Ниркова довжина і обсяги також корелюють з нирковою функцією реципієнта до 36 місяців після трансплантації. Низьке відношення обсягу кори до ваги реципієнта асоціювалося зі зменшеною функцією трансплантата через 36 місяців [165].

ЯМР-зображення трансплантата є неінвазивним, не-нефротоксичним інструментом для оцінювання дисфункції трансплантата, особливо в ранньому післяопераційному періоді. У випадках артеріального тромбозу ниркова сцинтиграфія і криві тимчасової активності показують відсутність або зниження перфузії в трансплантаті. При гострому тубулярному некрозі зображення зазвичай демонструє хорошу перфузію на ангіографічній фазі зі збереженою концентрацією під час другої фази паренхіми. Екскреторна третя фаза показує мінімальне виділення радіоактивної речовини в систему виділення і сечовий міхур. Через поганий плазмовий кліренс радіонуклідної речовини також спостерігається висока навколишня тканинна фонові активність. При відторгненні ренографія демонструє зниження перфузії та



сповільнену візуалізацію трансплантата, з поганим поглинанням паренхіми і високою фоновою активністю.

При обструкції сечового міхура, візуалізація показує нормальну перфузію і паренхімне поглинання трасера. При витокі сечі ЯМР-зображення показує екстравазацію контрасту за межі збиральної системи, або область, яка спочатку була контрастнегативною. Відстрочені зображення з повільним накопиченням контрасту допомагають виявити дуже невеликий виток.

При ниркових інфарктах зображення показують дефіцит перфузії, відсутність візуалізації трансплантованої нирки і поганий кліренс контрасту, а також фотопенічний простір в очікуваному місці трансплантації, де можна побачити клиновидний контрастнегативний дефект. ЯМР-зображення можна також використовувати для вимірювання ШКФ перед трансплантацією нирки.

MPT стає все більш популярною в трансплантації нирки і може використовуватися в якості методу візуалізації другої лінії, якщо УЗД або КТ були недіагностичними у випадках паренхіматозних ушкоджень або перинефротичних змін. МР-ангіографія може використовуватися для діагностики або підтвердження стеноза артерії пересадженої нирки. Перевага полягає в тому, що хелат гадолінію не є нефротоксичним. Однак при ШКФ  $<30$  мл/хв на  $1,73$  м<sup>2</sup> контрастні речовини на основі гадолінію не можна використовувати через ризик виникнення нефрогенного системного фіброзу. Розробляються нові методи отримання зображень, які можуть поліпшити зображення судин без використання барвника на основі гадолінію.

Новітні розробки в дослідженні функції ниркового трансплантата мають на меті надання допомоги в якості неінвазивної діагностики дисфункції трансплантата. Найдрібніші частки оксиду заліза є макромолекулярними агентами на основі заліза; ці декстриани від 20 до 30 нм, вкриті композицією, хімічно відомою як ферумокстан-10, не фільтруються через клубочок. У моделях відторгнення трансплантата поглинання

ультрамалих частинок оксиду заліза відповідає втраті сигналу в нирковій паренхімі та ступеню інфільтрації лімфоцитів. Показано, що абсорбційна томографія з абсорбційною фторооксиглюкозою є новим варіантом раннього, неінвазивного і специфічного виявлення і подальшого спостереження за гострим відторгненням; цей метод можна використовувати для диференціації гострого відторгнення від токсичності різних речовин [166]. Крім того, продовжуються дослідження по вивченню прижиттєвої мікроскопії при пересадці нирки. В експерименті на мишах було виявлено, що короткочасна ішемія ниркового трансплантата пов'язана зі збільшенням мікросудинного витоку, а також із загибеллю клітин ниркових каналців без значних змін адгезії лейкоцитів або капілярного кровотоку. Це перспективний напрямок у вивченні ролі динаміки імунних клітин при різних патологічних станах, таких, як відторгнення, ішемія і толерантність [167].

Таким чином, не дивлячись на велику кількість методів візуального дослідження, використання УЗД залишається найбільш оптимальним через його доступність та безпеку при досить високій діагностичній значущості

## РОЗДІЛ 2

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ОСІБ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна характеристика обстежених пацієнтів

У даній роботі знаходилися під спостереженням і комплексним обстеженням за період 2015–2016 рр. 60 реципієнтів ниркових трансплантатів у пізній післяопераційний період (понад 1 рік). Середній вік пацієнтів склав  $38,89 \pm 1,52$  років. Чоловіків було 34 (56,67%), жінок – 26 осіб (43,33%). Усі хворі були розподілені на 2 групи по 30 осіб: пацієнти зі збереженою функцією НТ та із дисфункцією НТ. Проведена споріднена трансплантація нирки (СТН) у 55,0% пацієнтів, у 45,0% – трупна трансплантація нирки (ТТН). Діапазон часового інтервалу від моменту оперативного втручання для трансплантації до включення в дослідження склав від 12 місяців до 20 років.

Всі пацієнти, в залежності від вираженості ренальної дисфункції, були розподілені відповідно до рівня сироваткового креатиніну на дві основні групи.

Розподіл пацієнтів за нозологічними формами уражень нирок представлено в таблиці 2.1.

Термінальна ниркова недостатність була наслідком хронічного гломерулонефриту, гіпоплазії та інших аномалії розвитку сечовивідної системи (АРСВС), люпус-нефриту, пієлонефриту, полікістозу, сечокам'яної хвороби (СКХ) / обструктивної уропатії, тубулоінтерстиціального нефриту.

Лідируючі місця в досліджуваній групі зайняли хронічний дифузний гломерулонефрит, АРСВС, гіпо-, дисплазія / агенезія з гідронефротичною трансформацією і нефрит при системному червоному вовчаку (СЧВ).

Таким чином, найчастіше трансплантація нирки виконувалася пацієнтам із хронічним дифузним гломерулонефритом, що склало за нашими даними більше половини всіх випадків (60,0%).

Таблиця 2.1

## Причини термінальної стадії хронічної ниркової недостатності

Нозологічна форма	Пацієнти зі збереженою функцією НТ		Пацієнти з порушеною функцією НТ		Усього (n=60)	
	Кількість пацієнтів (абс., чоловік)	Частота (%)	Кількість пацієнтів (абс., чоловік)	Частота (%)	Кількість пацієнтів (абс., чоловік)	Частота (%)
АРСВС, гіпо-, дисплазія, агенезія з гідронефротичною трансформацією	3	10,00	3	10,00	6	10,00
Геморагічний васкуліт	0	–	1	3,33	1	1,67
Діабетична нефропатія	0	–	2	6,67	2	3,33
Нефронофтиз Фанконі / медулярна кістозна дисплазія	0	–	1	3,33	1	1,67
Подагрична нефропатія	0	–	2	6,67	2	3,33
Полікістоз нирок	0	–	1	3,33	1	1,67
Люпус-нефрит	2	6,67	2	6,67	4	6,67
Синдром Альпорта	0	–	1	3,33	1	1,67
Хронічний дифузний гломерулонефрит	22	73,33	14	46,67	36	60,00
Тубулоінтерстиціальний нефрит	0	–	1	3,33	1	1,67
Хронічний пієлонефрит	1	3,33	1	3,33	2	3,33
СКХ/Обструктивна уропатія	1	3,33	1	3,33	2	3,33
Пухлини нирки	1	3,33	0	–	1	1,67
УСЬОГО	30	100,0	30	100,0	60	100,0

У 10 % реципієнтів з порушеною депураційною функцією (три пацієнта) були показання для видалення власних нирок (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

**Патології, що потребували видалення власних нирок пацієнта**

Патологія	Кількість хворих (абс., чоловік)	Частота (%)
Хронічна паренхіматозна інфекція (пієлонефрит)	1	3,33
Інфіковані камені нирок	1	3,33
Полікістоз нирок (із рецидивуючими кровотечами та інфекціями)	1	3,33
Усього	3	9,99

Хронічний пієлонефрит по своїй частоті займає третє місце після гломерулонефриту і АРСВС, однак, якщо взяти до уваги, що у пацієнтів із сечокам'яною хворобою, полікістозом нирок, обструктивною уропатією, АРСВС, що призводять до гідронефрозу, завжди є пієлонефрит, то відсоток хронічного пієлонефриту логічно зростає.

Нарівні з основною патологією, що призвела до виникнення хронічної ниркової недостатності (ХНН), проводилося обстеження пацієнтів на наявність супутніх захворювань. Так у 83,33 % пацієнтів була виявлена артеріальна гіпертонія, у 21,67 % атеросклероз, у 8,33 % облітеруючі захворювання периферичних судин, у 23,33 % ішемічна хвороба серця, а у 6,67 % серцева недостатність. З боку органів дихання виявлена наступна патологія: у 1 пацієнта була бронхіальна астма, а у 5 пацієнтів було виявлено хронічне обструктивне захворювання легень (8,33 %), з боку травної системи: хронічний панкреатит – у 3,33 %, гастрит – у 11,67 %, виразкова хвороба – у 10,0 % реципієнтів. З 60 пацієнтів у 5 був цукровий діабет 2 типу, що склало 8,33 %. Основними інфекціями, на які зверталася увага,

були гепатит (тип В у 18,33 %, тип С у 23,33 %) і цитомегаловірусна інфекція (55,0 %).

Стан пацієнта також оцінювався на підставі появи вторинних явищ термінальної ХНН, таких, як вторинна остеопатія (11,67 %), гіперпаратиреоїдизм (58,33 %), остеопороз (1,67 %), гіперурикемія (11,67 %). З 60 проведених операцій три були повторними (5,0 %).

Донорами нирки для реципієнтів найчастіше ставали родичі 1 лінії споріднення: їхні батьки, матері, сестри і брати. Розподіл за статевою ознакою серед донорів відбувався рівномірно і складав 32 чоловіків і 28 жінок. Вік донорів в досліджуваній групі склав від 19 до 55 років, середнє значення –  $39,62 \pm 1,93$  років. Вік жінок становив від 22 до 55 років, вік чоловіків від 19 до 54 років.

Одним із критеріїв відбору пацієнта для постмортального донорства була причина його смерті (найчастіше інсульт, травма, кардіоваскулярна патологія). Більшість донорів надходило на експлантацію нирок після перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) тривалістю від одного дня – 57 (95,0 %) донорів.

Всі хворі отримували імуносупресію в рамках індивідуальних протоколів на основі широкого спектру сучасних селективних імуносупресантів, що включає циклоспорин А (сандімум неорал), такролімус, препарати мікофенолової кислоти, стероїди.

До першої групи були віднесені 30 реципієнтів з рівнями креатиніну сироватки крові в межах нормативних значень.

Основні клініко-демографічні дані обстежених пацієнтів зі збереженою функцією НТ в залежності від типу ТН представлені в таблиці 2.3.

Середній вік пацієнтів цієї групи склав  $38,36 \pm 2,18$  років. Чоловіків було 17 осіб (56,67 %), жінок – 13 (43,33 %). Проведена споріднена ТН (СТН) у 60,0 % пацієнтів і у 12 осіб трупна ТН (ТТН, 40 %). Період після трансплантації склав  $3,27 \pm 0,65$  років (від 12 місяців до 6,5 років).

Таблиця 2.3

## Клінічна характеристика обстежених осіб зі збереженою функцією НТ

Показник	СТН	ТТН	Рівень значимості відмінностей між групами СТН та ТТН
Число обстежених, чоловік	18	12	–
Серед них:			
чоловіків, осіб (%)	10 (55,6 %)	7 (58,3 %)	р.н.д.
жінок, кількість (%)	8 (44,4 %)	5 (41,67 %)	р.н.д.
Вік, років	31,4±1,67	31,4±1,67	р.н.д.
Паління, осіб (%)	4 (25 %)	3 (30 %)	р.н.д.
Тривалість після ТН, років	1,81±0,44	3,91±1,04	р.н.д.
АТ систолічний, мм.рт.ст.	132,81±2,22	134,12±1,36	р.н.д.
АТ діастолічний, мм.рт.ст.	88,98±1,01	87,94±0,98	р.н.д.
АТ середній, мм.рт.ст.	103,59±1,58	103,33±0,86	р.н.д.
АТ пульсовий, мм.рт.ст.	43,83±1,83	46,18±1,86	р.н.д.
ЧСС, хв. <sup>-1</sup>	80,11±1,03	74,76±1,35	р.н.д.
Площа поверхні тіла, м <sup>2</sup>	1,95±0,02	1,96±0,02	р.н.д.
Індекс маси тіла, ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,98±0,49	28,21±0,58	р.н.д.
Холестерин крові, ммоль/л	5,56±0,1	5,13±0,22	р.н.д.
Фібриноген, г/л	2,86±0,06	2,63±0,07	р.н.д.
Глюкоза плазми, ммоль/л	5,12±0,07	4,90±0,11	р.н.д.
Креатинін, мкмоль/л	115,25±4,74	113,30±6,84	р.н.д.
Товщина паренхіми, мм	16,81±0,38	17,90±0,64	р.н.д.
Товщина кори, мм	6,94±0,23	7,50±0,34	р.н.д.
Лінійна швидкість кровотоку, ЛШК в основній вені, см/с	29,49±2,17	41,37±7,14	p<0,05

Примітка: р.н.д. – різниця не достовірна.

Таблиця 2.4

## Клінічна характеристика обстежених осіб з порушеною функцією НТ

Показник	СТН	ТТН	Рівень значимості відмінностей між групами СТН та ТТН
Число обстежених, чоловік	14	16	–
Серед них:			
чоловіків, осіб (%)	9 (64,29 %)	8 (50 %)	р.н.д.
жінок, кількість (%)	5 (35,71 %)	8 (50 %)	р.н.д.
Вік, років	30,07±2,31	44,56±2,68	р.н.д.
Паління, осіб (%)	–	–	р.н.д.
Тривалість після ТН, років	4,10±0,85	9,59±1,45	р.н.д.
АТ систолічний, мм.рт.ст.	137,16±2,51	133,08±1,08	р.н.д.
АТ діастолічний, мм.рт.ст.	87,01±0,92	86,13±0,99	р.н.д.
АТ середній, мм.рт.ст.	93,11±1,58	103,33±0,86	р.н.д.
АТ пульсовий, мм.рт.ст.	49,98±1,79	47,18±1,86	р.н.д.
ЧСС, хв. <sup>-1</sup>	78,14±1,18	75,81±1,26	р.н.д.
Площа поверхні тіла, м <sup>2</sup>	1,97±0,03	1,94±0,04	р.н.д.
Індекс маси тіла, ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,98±0,49	28,21±0,58	р.н.д.
Холестерин крові, ммоль/л	5,18±0,17	5,06±0,11	р.н.д.
Фібриноген, г/л	2,96±0,09	2,77±0,08	р.н.д.
Глюкоза плазми, ммоль/л	5,94±0,21	5,85±0,19	р.н.д.
Креатинін, мкмоль/л	273,74±27,83	265,38±34,8	р.н.д.
Товщина паренхіми, мм	16,90±0,78	17,63±0,55	р.н.д.
Товщина кори, мм	7,44±0,5	8,01±0,33	р.н.д.
Лінійна швидкість кровотоку, ЛШК в основній вені, см/с	24,09±3,51	23,92±2,96	р.н.д.

Примітка: р.н.д. – різниця не достовірна



Другу групу склали аналогічно 30 пацієнтів, але з рівнями креатиніну, що перевищують значення здорових осіб. Середній вік реципієнтів цієї групи склав  $39,41 \pm 2,15$  років. Чоловіків було 17 осіб (56,67 %), жінок – 13 (43,33 %). Проведена споріднена ТН (СТН) у 14 осіб (46,67 % пацієнтів) і у 16 осіб трупна ТН (ТТН, 53,33 %). Період після трансплантації склав при СТН  $4,1 \pm 0,85$  років, при ТТН –  $9,59 \pm 1,45$  років.

Також клініко-демографічна характеристика реципієнтів з порушеною функцією НТ в залежності від типу ТН наведена у таблиці 2.4.

Ця група з пізньою дисфункцією трансплантата була порівняна з описаною раніше когортою пацієнтів із задовільно збереженою депураційною функцією трансплантата за основними клініко-демографічними параметрами.

Чоловіків серед реципієнтів виявилось більше, ніж жінок (56,67 % vs 46,16 %). Проведена СТН у 14 пацієнтів, у 16 – ТТН. Терміни після операції з трансплантації донорського органу склали  $6,01 \pm 0,89$  років (від 1 року до 20 років).

З урахуванням того, що більшість показників не мають статистично значущих відмінностей, ці групи можна порівнювати між собою.

## **2.2. Методи дослідження**

### **2.2.1. Комплексне УЗ дослідження трансплантованої нирки**

УЗ дослідження проводили з використанням основних стандартних режимів сканування: 1) сірошкальне сканування, 2) кольорове доплерівське картування швидкості та енергії кровотоку, 3) спектральне доплерівське дослідження.

УЗД виконувалось на апараті Toshiba Xario, із застосуванням конвексного мультисекторного датчика (частота 3–5 МГц) в рамках динамічного контролю за станом трансплантованої нирки і полягало в оцінці стану трансплантата, топографії трансплантата, оцінці стану

навколонирикового простору, кольоровій доплерографії, спектральній доплерографії.

УЗ дослідження проводили вранці натщесерце. Положення хворого на спині. У цій позиції досить добре вдається візуалізувати як сам трансплантат, так і навколонириковий простір.

УЗ дослідження трансплантата нирки проводили за наступною схемою:

I. Оцінка стану трансплантата.

II. Топометрія трансплантата.

1. розміри трансплантата.
2. товщина паренхіми.
3. товщина коркового шару.

III. Оцінка стану навколонирикового простору.

IV. Кольорове доплерівське картування (оцінка рівномірності та ступеня «перфузії» трансплантата, прохідність ниркової артерії та вени).

V. Спектральна доплерографія.

1. Визначення гемодинамічних показників ниркової артерії.
2. Визначення гемодинамічних показників сегментарних артерій.
3. Визначення гемодинамічних показників міждольових артерій.

В роботу увійшли результати УЗ досліджень, які проводилися мінімум через 12 міс. після операції.

Результати ультразвукового і доплерографічного дослідження зіставлені з клініко-лабораторними, морфологічними та патогістологічними даними. За їх результатами визначені більш значущі доплерографічні параметри, які характеризують функціональний стан ниркового трансплантата.

**Оцінка структури трансплантата.** При визначенні морфоструктурних особливостей ниркового трансплантата у В-режимі ультразвукового сканування, оцінювали контур нирки, цілісність капсули, однорідність і ехогенність паренхіми і коркового шару, чіткість корково-медулярного диференціювання, стан чашково-мискової системи і сечоводу.

Для детальної візуалізації сечоводу і виявлення можливого рівня обструкції проводили повторне дослідження протягом усієї довжини сечовивідних шляхів після наповнення сечового міхура. Сечовий міхур є хорошим «акустичним» вікном і, крім того, дозволяє диференціювати екстраренальні утворення (гематоми, лімфоцеле, уриноми), здатні викликати порушення відтоку сечі.

Крім того, функціональний стан трансплантованої нирки клінічно оцінювався лікарем відділення трансплантології.

Терміни, на яких проводилося УЗД у реципієнтів донорської нирки, становив у середньому  $26,79 \pm 5,88$  міс. після ТН, але не менше ніж 12 місяців.

**Топометрія трансплантата.** При топометрії встановлювалися розміри (довжина і передньо-задній розмір) ниркового трансплантата. Для оцінки динаміки розмірів трансплантата в різні терміни післяопераційного періоду вимірювали товщину нирки. Вимірювання товщини трансплантата дозволяє здійснити динамічний контроль за станом трансплантованої нирки. Цей розмір найбільш чутливий і інформативний при різних патологічних станах.

Товщина паренхіми розраховувалась за трьома вимірами в середньому сегменті НТ із подальшим розрахунком середнього значення. Оцінка стану навколониркового простору зводилася до пошуку вільної рідини та об'ємних утворень навколо трансплантата, які можуть спостерігатися при утворенні гематом, урином і лімфоцеле.

За величину товщини коркового шару брали середнє арифметичне як мінімум трьох вимірів (верхній, нижній полюси, середній сегмент).

Таким чином, визначені в В-режимі якісні параметри включають в себе: форму, контур трансплантата, стан ниркового синуса і сечоводу. Кількісні діагностичні критерії передбачали динамічний контроль змін товщини паренхіми та коркового шару, розмірів трансплантата.

**Кольорове доплерівське картування і спектральна доплерографія.** За допомогою кольорового доплерівського картування

оцінювали рівномірність перфузії судинного русла нирки аж до міждолькових артерій, а також прохідність ниркової артерії та вени.

Для оцінки внутрішньоорганного кровообігу трансплантованої нирки, використовуючи спектральну доплерографію, проводили якісний і кількісний аналіз спектральних характеристик досліджуваного кровотоку.

Дослідження починали з візуалізації ниркової артерії, простежуючи хід судини від місця анастомозу з клубової артерією до воріт нирки. Кількісний аналіз доплерограм проводили з ділянки, віддаленої від області воріт на 1–2 см.

Кровоток в ниркових артеріях досліджували на рівні основного стовбура ниркової артерії (ОСНА), сегментарних гілок ниркових артерій (СГНА) і міждолькових гілок ниркових артерій (МДГНА) в спектральному доплерівському режимі, оцінюючи лінійні швидкісні та спектральні показники. З огляду на той факт, що швидкісні параметри є кутозалежними, їх точність залежить від точності корекції кута (в великих судинах це не викликає проблем, а в дрібних визначити напрямок потоку досить складно), також для характеристики ниркового кровотоку використовувалися «майже кутонезалежні» показники периферичного судинного опору (резистивності).

Кут інсонації був в інтервалі від 30 до 60°. Направлення кута інсонації співпадало з направленням кровотоку, отриманого за даними кольорового доплерівського картування. При проведенні доплерометрії показники кровотоку аналізувалися від 3 до 6 циклів серцевих скорочень, з подальшим усередненням показників. При перевищенні ПСШ кровотоку по магістральних артеріях понад 200 см/с оцінювалася ПСШ кровотоку по клубовій артерії, з подальшим обчисленням рено-клубового співвідношення.

При спектральній доплерографії оцінювалася форма доплерівської кривої, визначалися: пікова систолічна швидкість (ПСШ), кінцева діастолічна швидкість (КДШ) кровотоку, індекс резистентності (RI) та пульсаційний індекс (PI), систоло-діастолічне співвідношення (СДС), час прискорення / акселерації (ЧП), усереднена за часом максимальна швидкість

кровотоку (ТАМХ) в магістральних, сегментарних артеріях верхнього, нижнього і середнього сегментів нирок, а також в міждольових артеріях цих сегментів.

Обчислення васкулярної резистивності ниркових судин проводилися при обробці доплерографічних кривих за формулами:

– систоло-діастолічне співвідношення швидкостей (СДС)

$$\text{СДС} = \text{ПСШ} / \text{КДШ},$$

де ПСШ – пікова систолічна швидкість кровотоку, КДШ – кінцева діастолічна швидкість кровотоку,

– пульсаційний індекс (PI)

$$\text{PI} = (\text{ПСШ} - \text{КДШ}) / \text{ТАМХ},$$

де ТАМХ – усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку

– індекс резистентності (RI)

$$\text{RI} = (\text{ПСШ} - \text{КДШ}) / \text{ПСШ}$$

Додатково визначали ТАМХ артерій усіх сегментів трансплантата. ТАМХ (time average maximum velocity) – усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку, відповідає швидкостям руху частинок, розташованих в центрі потоку. Цей показник результатом є результатом усереднення швидкісних складових обвідної доплерівського спектра за один або кілька серцевих циклів.

Крім того, окремо оцінювали лінійну швидкість кровотоку (ЛШК) в нирковій вені.

Потім оцінювали кровообіг в міждольових артеріях верхнього, нижнього полюсів і середнього сегменту. У кожному з них оцінювали кровообіг в 2–3 артеріях.

### **2.2.2. Лабораторні методи оцінки функції трансплантата нирки**

Забір крові для досліджень здійснювали вранці натщесерце, використовували стерильні системи «Vacutainers Systems» («Becton Dickinson and Company») з сепаруючим гелем (для отримання сироватки крові).

Забір сечі здійснювали при спонтанному сечовипусканні ранкової порції сечі після туалету статевих органів. Сечу збирали в чистий і сухий посуд.

Концентрацію креатиніну в сироватці крові і сечі визначали уніфікованим методом з використанням кольорової реакції Jaffe (метод Popper). Всі біохімічні дослідження виконувалися в Центральній клінічній лабораторії Запорізької обласної клінічної лікарні (зав. Пуха І.П.). Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за кліренсом ендogenous креатиніну.

В якості критеріїв нормально функціонуючого трансплантата брали показники рівня креатиніну плазми крові менше 140 мкмоль/л і клубочкову фільтрацію більше 40 мл/хв.

### **2.2.3. Патогістологічні методи оцінки трансплантата нирки**

Пацієнтам в різні терміни післяопераційного періоду для верифікації діагнозу виконували пункційну біопсію.

Для діагностики характеру морфологічних змін використовували Banff-класифікацію. Матеріал пункційної біопсії ренального трансплантата для мікроскопії обробляли стандартними гістологічними методами. Гістологічне дослідження біоптатів трансплантата нирки включало в себе світлову мікроскопію та імунофлюоресцентне дослідження на заморожених зрізах. При проведенні світлової мікроскопії виконували забарвлення гематоксилином і еозином, ШИК-реакцію і забарвлення трихромом за Масоном, з подальшим вивченням на мікроскопі SCOPE. Морфологічну діагностику проводили відповідно до класифікації відторгнення трансплантата Banff 2007.

Banff-класифікація пропонує використовувати 2 окремих біоптата, або 1 біоптат з 2-ма полями коркової тканини, що містять не менше 10 клубочків і 2-х профілів артерій. Готували 7 зразків: забарвлених гематоксилін-еозином – 3 скла; PAS (ШИК), або PASM (сріблення) – 3 скла і трихромом Масона – 1 скло. Товщина зрізів була 3–4 мікрона.

### 2.3. Статистичний аналіз отриманих результатів дослідження

Вибір статистичних процедур і аналіз характеру розподілу досліджуваних величин. Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Колмогорова-Смирнова (D) і Lilliefors, а також Shapiro-Wilk (W), якому віддавали перевагу. Також в якості критеріїв згоди оцінювали величину асиметрії і ексцесу розподілу даних. Коли неможливо було відкинути нульову гіпотезу про статистично значущі відмінності розподілу перемінних від нормального, використовували непараметричні методи аналізу даних, а в інших випадках параметричні методи.

**Представлення даних.** Дані представлені у вигляді середнього і стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення і 95 % довірчого інтервалу (95 %–ДІ).

Оцінка відмінності незв'язаних вибірових сукупностей: у випадках, коли розподіл перемінної підпорядковувався нормальному закону, використовували гетероскедастичний t-критерій Gosset U з поправкою Бонферроні, відкидаючи нульову гіпотезу про відсутність розбіжності вибіркової сукупності при  $p < 0,05$ . У разі розподілу, відмінного від нормального, або аналізу порядкових перемінних використовували U-критерій Mann-Whitney для 2-х незв'язаних вибірок.

**Хі-квадрат.** Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частот зустрічальності показників, проводили за допомогою критерію  $\chi^2$  з аналізом таблиць спряженості.

**Кореляційний аналіз.** Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісних шкалах, здійснювалася за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Pearson (r) або P. Spearman (R), залежно від характеру розподілу перемінних. Оцінку достовірності коефіцієнтів кореляції проводили, порівнюючи розраховані коефіцієнти з критичними (виходячи з властивостей коефіцієнтів кореляції і ступенів свободи).

**Регресійний аналіз.** Для визначення наявності та характеру залежності між числовими перемінними використовували процедуру регресійного аналізу, використовуючи лінійну, логарифмічну, степеневу, експоненційну, поліноміальну (другого і третього ступеня) моделі, домагаючись незалежного (за допомогою критерію Darbin-Wothson), нормального розподілу залишків (при цьому як критерій згоди застосовували величини асиметрії і ексцесу).

**ROC крива.** Для оцінки діагностичної значущості застосовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic) за допомогою побудови характеристичних кривих залежності чутливості і специфічності досліджуваних ознак і розрахунком площі під робочою характеристичною кривою (AUC). Найбільше значення площі під ROC-кривою характеризувало найвищу діагностичну цінність показника (найкраще співвідношення між чутливістю і специфічністю щодо досліджуваного явища). ROC-аналіз здійснювали для показника ТАМХ міждольових артерій трансплантата.

Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA<sup>®</sup> for Windows 6.1» (StatSoft Inc., № RGXR412D674002FWC7), а також «SPSS 17.0», «Microsoft Excel 2015». Окремі статистичні процедури й алгоритми реалізовані у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах.

Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$



### РОЗДІЛ 3

## СТАН НИРКОВОГО ТРАНСПЛАНТАТА У ПАЦІЄНТІВ В ПІЗНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ЗА ДАНИМИ КОМПЛЕКСНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ОБСТЕЖЕННЯ

### 3.1. Стан ниркового трансплантата у пацієнтів зі збереженою депураційною функцією (за даними комплексного ультразвукового обстеження)

Для визначення стану ренального трансплантата в пізньому післяопераційному періоді у реципієнтів із нормальним рівнем креатиніну сироватки, ми провели ультразвукове дослідження НТ з визначенням доплерографічних показників ниркового кровотоку. Термін після проведеної ТН коливався від 12 місяців до 6,5 років.

В результаті проведених УЗД трансплантатів були виявлені наступні патологічні стани паранефрального простору: лімфоцеле – у 4 (13,33 %).

При оцінці НТ в В-режимі та проведенні топометрії отримані наступні результати: товщина паренхіми  $18,23 \pm 0,35$  мм, коркової речовини –  $7,15 \pm 0,20$  мм. Корково-мозкове диференціювання в переважній більшості визначалося як чітке в 92,31 %, нечітке – у 7,69 % обстежених пацієнтів, ехогенність ниркової тканини у всіх пацієнтів була середньою (100 %). ЛШК в основний вені складала в середньому близько  $34,06 \pm 3,18$  (27,69–40,43) см/сек.

Результати аналізу показників ниркової гемодинаміки при спектральній доплерографії (основний стовбур) трансплантата пацієнтів без проявів дисфункції у віддалені терміни після ТН представлені в таблиці 3.1.

Як наочно видно з представлених даних, параметри васкулярної резистентності на зрізі магістральної артерії у пацієнтів у віддалені терміни після ТН при умовно нормальних цифрових значеннях сироваткового креатиніну, а також вираженість перепаду швидкостей, статистичної значущості в залежності від типу ТН не досягали, чого не можна сказати

щодо динаміки показника часу акселерації і ТАМХ – відзначені статистично значущі негативні відмінності у реципієнтів з ТН: 23,08 % ( $p < 0,05$ ) і -13,5 % ( $p < 0,05$ ), відповідно. При цьому також достовірно відрізнялися середні значення показників лінійних швидкостей на зрізі магістральної артерії:  $\Delta$  склала більше 16 %.

Таблиця 3.1.

**Параметри доплерівського спектру кровотоку ниркового трансплантата пацієнтів із збереженою депураційною функцією у віддалені терміни після ТН (основний стовбур ниркової артерії)**

Показники	Пацієнти після ТН (n=30)		Рівень значимості відмінностей між групами
	СТН (n=18)	ТН (n= 12)	
ПСШ ОСНА, см/с	94,75±8,06	79,5±5,04	р.н.д.
КДШ ОСНА, см/с	35,00±2,94	31,95±1,97	р.н.д.
СДС, умов.од.	2,76±0,17	2,51±0,10	р.н.д.
PI ОСНА,	1,08±0,07	1,00±0,05	р.н.д.
RI ОСНА,	0,62±0,02	0,60±0,02	р.н.д.
ЧП, сек	0,13±0,01	0,16±0,01*	$p < 0,05$
ТАМХ, см/с	54,87±2,63	47,46±2,76*	$p < 0,05$

Примітка: р.н.д. – різниця не достовірна ( $p > 0,05$ ); \* – статистична значимість відмінностей у пацієнтів після СТН порівняно з такими після ТН ( $p < 0,05$ ).

Дані аналізу показників ниркової гемодинаміки при спектральній доплерографії (сегментарні артерії) ниркового трансплантата пацієнтів без ознак ренальної дисфункції у віддалені терміни після ТН представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

**Параметри доплерівського спектру кровотоку ниркового трансплантата пацієнтів із збереженою депураційною функцією у віддалені терміни після ТН (сегментарні артерії)**

Показники	Пацієнти після ТН (n=30)		Рівень значимості відмінностей між групами
	СТН (n=18)	ТТН (n= 12)	
<b>Верхній сегмент</b>			
ПСШ СГНА, см/с	45,56±3,86	46,60±3,55	р.н.д.
КДШ СГНА, см/с	18,56±1,33	19,20±1,15	р.н.д.
СДС, умов.од.	2,43±0,06	2,43±0,13	р.н.д.
PI СГНА, умов.од.	0,96±0,03	0,95±0,06	р.н.д.
RI СГНА, умов.од.	0,59±0,01	0,58±0,02	р.н.д.
ЧП, сек	0,13±0,01	0,14±0,01	р.н.д.
ТАМХ, см/с	27,78±2,19	28,56±1,55	р.н.д.
<b>Середній сегмент</b>			
ПСШ СГНА, см/с	48,19±4,08	44,20±2,36	р.н.д.
КДШ СГНА, см/с	18,06±1,40	19,50±1,44	р.н.д.
СДС, умов.од.	2,67±0,11	2,33±0,12	р.н.д.
PI СГНА, умов.од.	1,05±0,05	0,89±0,05*	p<0,05
RI СГНА, умов.од.	0,62±0,02	0,56±0,02*	p<0,05
ЧП, сек	0,14±0,01	0,14±0,01	р.н.д.
ТАМХ, см/с	28,61±2,26	28,27±1,75	р.н.д.
<b>Нижній сегмент</b>			
ПСШ СГНА, см/с	47,13±2,79	46,1±2,38	р.н.д.
КДШ СГНА, см/с	18,38±1,13	21,01±1,15	р.н.д.
СДС, умов.од.	2,55±0,11	2,21±0,06	р.н.д.
PI СГНА, умов.од.	1,00±0,04	0,85±0,03*	p<0,05
RI СГНА, умов.од.	0,60±0,01	0,55±0,01*	p<0,05
ЧП, сек	0,14±0,01	0,15±0,01	р.н.д.
ТАМХ, см/с	28,37±1,57	29,69±1,67	р.н.д.

Примітка: р.н.д. – різниця не достовірна (p>0,05); \* – статистична значимість відмінностей у пацієнтів після СТН порівняно з такими після ТТН (p<0,05).

Розвиток лінійних швидкісних показників та індексів васкулярного опору ниркових судин у пацієнтів на рівні сегментарних артерій верхнього сегменту показала практично повну відсутність статистично значущих відмінностей. У той же час результати дослідження середнього і нижнього сегментів при спектральній доплерографії вказують на наявність достовірної різниці в параметрах, що відображає підвищення опору ренальних судин: більш високі значення індексу пульсативності та індексу резистентності відзначені при СТН на 15,24 % ( $p < 0,01$ ) і 9,68 % ( $p < 0,05$ ) артерій середнього сегмента і на 15,0 % ( $p < 0,05$ ) і 8,33% ( $p < 0,05$ ) артерій нижнього сегмента, відповідно.

Оцінка показників ниркової гемодинаміки при спектральній доплерографії (інтерлобарні артерії) ниркового трансплантата пацієнтів без проявів дисфункції у віддалені терміни після ТН представлені в таблиці 3.3.

Безсумнівний інтерес представляє вивчення ренального кровотоку на рівні інтерлобарних артерій у реципієнтів зі збереженою функцією трансплантата. Якщо доплерівський спектр верхнього сегменту не продемонстрував достовірних відмінностей за всіма характеристиками, то результати середнього і нижнього сегментів показали кілька значних порушень внутрішньоорганної гемодинаміки, що супроводжуються об'єктивно зміненими параметрами васкулярної резистивності при СТН.

Редукція кровотоку зі збільшенням показників індексу опору при добре візуалізованому судинному руслі виявлялася підвищенням PI і RI МДГНА на 9,68 % ( $p < 0,05$ ) і 6,89 % ( $p < 0,05$ ) (середній сегмент) і на 4,3 % ( $p < 0,05$ ) і 8,62% ( $p < 0,05$ ) (нижній сегмент), відповідно, що вказує на нерівномірну перфузію трансплантата. Через компактне однорідне розташування даних близько арифметичного середнього значення і малого розкиду величин, вдалося досягти статистично значущих відмінностей навіть при різниці менше 10 % внаслідок малої дисперсії ознаки і середньоквадратичного відхилення.

Таблиця 3.3

**Параметри доплерівського спектру ренального кровотоку ниркового трансплантата пацієнтів із збереженою депураційною функцією у віддалені терміни після ТН (міждольові гілки ниркових артерій)**

Показники	Пацієнти після ТН (n=30)		Рівень значимості відмінностей між групами
	СТН (n=18)	ТТН (n= 12)	
<b>Верхній сегмент</b>			
ПСШ МДГНА, см/с	32,13±2,23	30,10±1,04	р.н.д.
КДШ МДГНА, см/с	13,38±1,03	12,90±0,64	р.н.д.
СДС, умов.од.	2,44±0,08	2,43±0,11	р.н.д.
PI МДГНА, умов.од.	0,94±0,03	0,92±0,04	р.н.д.
RI МДГНА, умов.од.	0,58±0,01	0,58±0,02*	р.н.д.
ЧП, сек	0,14±0,01	0,13±0,01*	р.н.д.
ТАМХ, см/с	19,99±1,38	19,05±0,63	р.н.д.
<b>Середній сегмент</b>			
ПСШ МДГНА, см/с	33,00±2,80	30,90±1,82	р.н.д.
КДШ МДГНА, см/с	12,38±0,96	13,00±0,82	р.н.д.
СДС, умов.од.	2,70±0,10	2,41±0,12	р.н.д.
PI МДГНА, умов.од.	1,02±0,04	0,93±0,04*	p<0,05
RI МДГНА, умов.од.	0,62±0,01	0,58±0,02*	p<0,05
ЧП, сек	0,13±0,01	0,14±0,01	р.н.д.
ТАМХ, см/с	19,63±1,47	19,40±1,15	р.н.д.
<b>Нижній сегмент</b>			
ПСШ МДГНА, см/с	34,06±1,73	31,30±1,24	р.н.д.
КДШ МДГНА, см/с	12,31±0,78	12,90±0,46	р.н.д.
СДС, умов.од.	2,53±0,09	2,42±0,12	р.н.д.
PI МДГНА, умов.од.	0,97±0,04	0,93±0,05*	p<0,05
RI МДГНА, умов.од.	0,63±0,01	0,58±0,02*	p<0,05
ЧП, сек	0,13±0,01	0,16±0,01	р.н.д.
ТАМХ, см/с	19,89±0,95	19,38±0,65	р.н.д.

Примітка: р.н.д. – різниця не достовірна (p>0,05); \* – статистична значимість відмінностей у пацієнтів після СТН порівняно з такими після ТТН (p<0,05).

При оцінці не тільки ступеня / спрямованості, але і характеру залежності, яка описує функціональний взаємозв'язок між числовими змінними, провели регресійний аналіз, при якому в регресійну модель в якості незалежного предиктора включили величину резистивності ниркових судин – PI доплерографічного спектру МДГНА, а в якості залежної змінної, схильної до впливу з боку незалежних аргументів, використовували дані, що характеризують функціональний стан нирок (рівень сироваткового креатиніну).

Як свідчать дані, отримані в ході регресійного аналізу (взаємозв'язок між величиною PI МДГНА середнього сегменту і креатиніном найбільш адекватно характеризувала модель регресії експоненційної (зворотного логарифму) моделі регресії такого вигляду:  $\text{креатинін} = 55,2852 \times \exp(0,7664 \times \text{PI МДГНА})$ ). При цьому слід зазначити, що похибка апроксимації та величина залишкової дисперсії показують високу точність лінійної моделі, таким чином, завдання регресійного аналізу можна вважати вирішеним ( $R=0,48$ ,  $R^2=0,23$ , нормований  $R^2=0,22$  при  $F=23,19$ , стандартна помилка  $0,114$ ,  $p<0,01$ ). Зафіксована поступово наростаюча по експоненті взаємозалежність показує, що при рівні PI МДГНА більше  $1,0$  ум. од., більше  $85\%$  реципієнтів мають рівень креатиніну понад  $110$  мкмоль/л, вказує на наявність ренальної дисфункції.

Більш того, було показано, у пацієнтів у віддалених термінах після ТН при рівні PI МДГНА середнього сегменту більш  $1,0$  ум. од. достовірно частіше реєструються низькі значення ЛШК в основній вені (менше  $20$  см/сек.) при  $\chi^2=7,14$  при  $p<0,01$ .

Резюмуючи отримані дані, можна зробити висновок, що показник PI МДГНА є важливим параметром не тільки в ранньому періоді після ТН як маркер відторгнення або ішемії, але і може використовуватися як параметр формування ниркової недостатності, що адекватно відображає функціональний статус трансплантованої нирки у реципієнтів, а також є

потенційним прогностичним критерієм дисфункції трансплантата в пізні терміни (понад 3 місяці).

### **Резюме**

Ультразвукова доплерографія використовується для багаторазового моніторингу стану ниркового трансплантата і гемодинамічних змін в судинах трансплантата. Проведений порівняльний аналіз за допомогою комплексного ультразвукового дослідження (сірошкального дослідження із застосуванням кольорового і спектрального доплерівського сканування) показників кровотоку не дав істотних відмінностей у пацієнтів з СТН і ТТН зі збереженою депураційною функцією в пізній післяопераційний період, крім окремих змін РІ МДГНА.

Встановлення доплерографічних показників для НТ зі збереженою депураційною функцією відкриває широкі можливості для неінвазивної оцінки змін НТ та прогнозування розвитку ускладнень.

У реципієнтів після ТН у віддалені терміни підвищення РІ МДГНА середнього сегмента більше 1,0 ум.од. асоціюється з підвищенням рівня креатиніну понад 110 мкмоль/л.

При підвищенні РІ МДГНА середнього сегменту більше 1,0 ум.од. достовірно частіше реєструється низькі значення ЛШК в основній вені (менше 20 см/сек.) при  $\chi^2=7,14$  та  $p<0,01$ , що вказує на порушення перфузії трансплантата.

Показник РІ спектру інтерлобарних ниркових артерій є як адекватним параметром, що відображає формування ниркової недостатності трансплантованої нирки у реципієнтів, так і потенційним прогностичним критерієм розвитку дисфункції трансплантата у віддаленому посттрансплантаційному періоді.

### 3.2. Стан ниркового трансплантата у пацієнтів із хронічною ренальною дисфункцією (за даними комплексного ультразвукового обстеження)

З метою оцінки функціонального стану трансплантата у осіб з наявністю хронічної дисфункції трансплантата, ми провели визначення доплерографічних показників кровотоку по судинах ниркового трансплантата у 30 пацієнтів із елевацією рівня креатиніну сироватки у віддалені терміни після ТН.

В результаті проведених УЗД трансплантатів при оцінці НТ в В-режимі та проведенні топометрії отримані наступні результати: товщина паренхіми  $17,35 \pm 0,45$  мм, коркової речовини –  $7,8 \pm 0,28$  мм. Корково-мозкове диференціювання в переважній більшості визначалося як чітке в 73,01 % обстежених пацієнтів, ехогенність ниркової тканини була підвищеною у 23,1 % пацієнтів. ЛШК в основній вені склала в середньому близько  $23,98 \pm 2,22$  см/сек.

Дані аналізу показників ниркової гемодинаміки при спектральній доплерографії (основний стовбур) у пацієнтів з дисфункцією НТ у віддалені терміни після ТН представлені в таблиці 3.4.

**Таблиця 3.4**

**Параметри доплерівського спектру ренального кровотоку пацієнтів з дисфункцією НТ у віддалені терміни після ТН (магістральний стовбур)**

Показники	Пацієнти після ТН (n=30)		Рівень значимості відмінностей між групами
	СТН (n=14)	ТТН (n= 16)	
ПСШ, см/с	$71,30 \pm 6,65$	$77,88 \pm 5,43$	р.н.д.
КДШ, см/с	$19,80 \pm 1,58$	$22,06 \pm 1,77$	р.н.д.
СДС, умов.од.	$3,69 \pm 0,34$	$3,60 \pm 0,12$	р.н.д.
РІ, умов.од.	$1,44 \pm 0,12$	$1,44 \pm 0,04$	р.н.д.
РІ, умов.од.	$0,71 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,01$	р.н.д.
ЧП, сек	$0,14 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01$	р.н.д.
ТАМХ, см/с	$35,48 \pm 2,38$	$39,02 \pm 2,77$	р.н.д.

Примітка: р.н.д. – різниця не достовірна ( $p > 0,05$ ).



Як свідчать отримані результати, параметри васкулярної резистентності на зрізі магістральної артерії у пацієнтів із підвищеними рівнями сироваткового креатиніну у віддалені терміни після ТН, а також вираженість перепаду швидкостей статистичної значущості в залежності від типу ТН не досягали. Відмінностей між групами в залежності від трупної або спорідненої ТН не було виявлено.

Результати аналізу показників гемодинаміки при спектральній доплерографії (сегментарні артерії) ниркового трансплантата пацієнтів з дисфункцією у віддалені терміни після ТН представлені в таблиці 3.5.

Динаміка лінійних швидкісних показників та індексів васкулярного опору ренальних судин у хворих з СТН і ТТН на рівні сегментарних артерій верхнього сегмента також показала практично повну відсутність статистично значущих відмінностей. Спостерігалася в цілому тенденція до підвищення параметрів, що відображають елевацію опору ренальних судин при СТН, що досягає статистичної значущості лише для СДС верхнього сегменту.

Дослідження параметрів ренальної гемодинаміки при доплерографії (спектр інтерлобарних артерій) у пацієнтів з дисфункцією у віддалені терміни після ТН представлені в таблиці 3.6.

Вивчення ренального кровотоку реципієнтів зі зниженням функції трансплантата за рівнем сироваткового креатиніну на рівні інтерлобарних артерій також показало відсутність достовірних змін параметрів, що відображають підвищення опору ренальних судин в залежності від типу трансплантації.

Слід зазначити більш високі значення ТАМХ у пацієнтів з дисфункцією трансплантата в пізній післяопераційний період після СТН (близько 10 %,  $p < 0,05$ ) на рівні міждольових гілок ниркових артерій верхнього сегменту і низькі величини СДС спектру інтерлобарних гілок нижнього сегменту (різниця склала 16,43 %,  $p < 0,05$ ), відповідно.

Таблиця 3.5

**Параметри доплерівського спектру ренального кровотоку пацієнтів з дисфункцією у віддалені терміни після ТН (сегментарні артерії)**

Показники	Пацієнти після ТН (n=30)		Рівень значимості відмінностей між групами
	СТН (n=14)	ТТН (n= 16)	
<b>Верхній сегмент</b>			
ПСШ СГНА, см/с	37,10±3,44	34,56±1,81	р.н.д.
КДШ СГНА, см/с	11,20±1,13	11,88±0,83	р.н.д.
СДС, умов.од.	3,53±0,51*	3,02±0,13	p<0,05
РІ СГНА, умов.од.	1,30±0,12	1,19±0,05	р.н.д.
RІ СГНА, умов.од.	0,68±0,03	0,67±0,01	р.н.д.
ЧП, мсек	0,14±0,01	0,13±0,01	р.н.д.
ТАМХ, см/с	19,66±1,45	19,33±1,10	р.н.д.
<b>Середній сегмент</b>			
ПСШ СГНА, см/с	42,90±3,67	42,19±2,12	р.н.д.
КДШ СГНА, см/с	13,10±1,52	13,44±1,00	р.н.д.
СДС, умов.од.	3,35±0,23	3,20±0,12	р.н.д.
РІ СГНА, умов.од.	1,34±0,09	1,27±0,04	р.н.д.
RІ СГНА, умов.од.	0,69±0,02	0,68±0,01	р.н.д.
ЧП, сек	0,13±0,01	0,12±0,01	р.н.д.
ТАМХ, см/с	22,69±2,31	22,71±1,35	р.н.д.
<b>Нижній сегмент</b>			
ПСШ СГНА, см/с	36,90±3,05	35,56±2,97	р.н.д.
КДШ СГНА, см/с	11,50±1,42	11,19±0,95	р.н.д.
СДС, умов.од.	3,44±0,36	3,36±0,23	р.н.д.
РІ СГНА, умов.од.	1,32±0,11	1,32±0,07	р.н.д.
RІ СГНА, умов.од.	0,69±0,02	0,69±0,02	р.н.д.
ЧП, сек	0,13±0,01	0,12±0,01	р.н.д.
ТАМХ, см/с	19,69±1,79	18,53±1,36	р.н.д.

Примітка: р.н.д. – різниця не достовірна (p>0,05); \* – статистична значимість відмінностей у пацієнтів після СТН порівняно з такими після ТТН (p<0,05).

Таблиця 3.6

**Параметри доплерівського спектру ренального кровотоку пацієнтів з дисфункцією у віддалені терміни після ТН (міждольові гілки ниркових артерій артерії)**

Показники	Пацієнти після ТН (n=30)		Рівень значимості відмінностей між групами
	СТН (n=14)	ТТН (n= 16)	
<b>Верхній сегмент</b>			
ПСШ МДГНА, см/с	24,10±1,52	20,94±1,32	р.н.д.
КДШ, МДГНА, см/с	8,70±0,78	7,69±0,41	р.н.д.
СДС, умов.од.	2,93±0,33	2,73±0,11	р.н.д.
PI МДГНА, умов.од.	1,19±0,11	1,09±0,04	р.н.д.
RI МДГНА, умов.од.	0,63±0,03	0,62±0,01	р.н.д.
ЧП, сек	0,15±0,01	0,14±0,01	р.н.д.
ТАМХ, см/с	13,18±0,88*	11,09±0,67	p<0,05
<b>Середній сегмент</b>			
ПСШ МДГНА, см/с	25,70±1,78	24,81±1,78	р.н.д.
КДШ, МДГНА, см/с	8,30±0,79	8,01±0,70	р.н.д.
СДС, умов.од.	3,42±0,40	3,21±0,16	р.н.д.
PI МДГНА, умов.од.	1,29±0,12	1,26±0,06	р.н.д.
RI МДГНА, умов.од.	0,68±0,03	0,68±0,02	р.н.д.
ЧП, сек	0,14±0,01	0,13±0,01	р.н.д.
ТАМХ, см/с	14,05±1,06	13,41±1,02	р.н.д.
<b>Нижній сегмент</b>			
ПСШ МДГНА, см/с	20,40±1,23	21,25±1,55	р.н.д.
КДШ, МДГНА, см/с	7,60±0,60	6,78±0,46	р.н.д.
СДС, умов.од.	2,80±0,20*	3,26±0,27	p<0,05
PI МДГНА, умов.од.	1,14±0,08	1,26±0,07	р.н.д.
RI МДГНА, умов.од.	0,63±0,02	0,67±0,02	р.н.д.
ЧП, сек	0,14±0,01	0,14±0,01	р.н.д.
ТАМХ, см/с	11,48±0,79	10,78±0,97	р.н.д.

Примітка: р.н.д. – різниця не достовірна (p>0,05); \* – статистична значимість відмінностей у пацієнтів після СТН порівняно з такими після ТТН (p<0,05).

### 3.3. Порівняльна характеристика ультразвукових і доплерографічних показників при оцінці стану ниркового трансплантата зі збереженою депураційною функцією та із дисфункцією трансплантата

Результати аналізу показників гемодинаміки при спектральній доплерографії (основний стовбур) ниркового трансплантата пацієнтів без ознак дисфункції та з дисфункцією НТ в пізньому після операційному періоді представлені в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

**Параметри доплерівського спектру кровотоку ниркового трансплантата пацієнтів із збереженою і порушеною депураційною функцією у віддалені терміни після трансплантації нирки (магістральний стовбур)**

Показники	Збережена депураційна функція		Порушена депураційна функція	
	СТН (n=18)	ТТН (n= 12)	СТН (n=14)	ТТН (n= 16)
ПСШ ОСНА,	94,75±8,06	79,50±5,04	71,30±6,65*	77,88±5,43
КДШ ОСНА,	35,00±2,94	31,95±1,97	19,80±1,58*	22,06±1,77*
СДС, умов.од.	2,76±0,17	2,51±0,10	3,69±0,34*	3,60±0,12*
PI ОСНА,	1,08±0,07	1,00±0,05	1,44±0,12*	1,44±0,04*
RI ОСНА,	0,62±0,02	0,60±0,02	0,71±0,02*	0,72±0,01*
ЧП, сек	0,13±0,01	0,16±0,01	0,14±0,01*	0,12±0,01*
ТАМХ, см/с	54,87±2,63	47,46±1,76 <sup>#</sup>	35,48±1,38*	39,02±0,77* <sup>#</sup>

Примітка: \* – статистична значимість відмінностей ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів зі збереженою функцією трансплантата після СТН та ТТН порівняно з аналогічними при дисфункції ниркового трансплантата; <sup>#</sup> – статистична значимість відмінностей ( $p < 0,05$ ) при порівнянні пацієнтів із СТН та ТТН в рамках однієї депураційної функції.

Як свідчать отримані результати, у пацієнтів зі збереженою функцією нирок при СТН показник ПСШ ОСНА виявився на 32,89 % вище, ніж при СТН при ренальній дисфункції. При трупній трансплантації нирок відмінність показників у пацієнтів із наявністю та відсутністю ренальної дисфункції складала 2,08 %, не будучи значущою. Однак, найбільших відмінностей вдалося досягти за такими показниками як КДШ і ТАМХ ОСНА. КДШ ОСНА у пацієнтів зі збереженою функцією нирок при СТН на 76,77 % перевищувала кінцеву діастолічну швидкість кровотоку по ОСНА по відношенню до пацієнтів після СТН із порушеною функцією нирок. Цей же показник при трупній трансплантації нирок превалював у пацієнтів зі збереженою функцією нирок порівняно з пацієнтами з ренальною дисфункцією на 44,83 %. Відносно ж такого показника ниркової гемодинаміки, як ТАМХ, при спорідненій трансплантації нирки і збереженій ренальній функції різниця складала 54,65 % по відношенню до пацієнтів із СТН та нирковою дисфункцією. Різниця між пацієнтами після ТТН із збереженою і порушеною ренальною функцією щодо показника ТАМХ детерміновано на рівні 21,63 %, що має істотне прогностичне значення.

Результати аналізу показників гемодинаміки при спектральній доплерографії (сегментарні артерії) ниркового трансплантата пацієнтів без ознак дисфункції та з дисфункцією НТ у віддалені терміни після ТН представлені в таблиці 3.8. Як і в випадку оцінки гемодинаміки основного стовбура, найбільших відмінностей вдалося досягти в параметрах КДШ і ТАМХ. КДШ на рівні верхніх сегментарних артерій у пацієнтів при спорідненій трансплантації нирок та збереженій ренальній функції на 65,71 % перевищувала аналогічний показник при СТН із порушеною ренальною функцією. Цей же показник при трупній трансплантації нирки був на 61,62 % більше у пацієнтів з нормальною депураційною функцією нирок. ТАМХ верхніх сегментарних артерій при СТН мала різницю в показниках на рівні 41,30 %, з превалюванням ТАМХ у пацієнтів зі збереженою функцією нирок, а при трупній трансплантації нирок різниця показника ТАМХ складала

47,75 % також на користь пацієнтів із нормальною депураційною функцією нирок.

Таблиця 3.8.

**Параметри доплерівського спектру кровотоку ниркового трансплантата пацієнтів зі збереженою і порушеною депураційною функцією у віддалені терміни після трансплантації нирки (сегментарні артерії)**

Показники	Збережена депураційна функція		Порушена депураційна функція	
	СТН (n=18)	ТТН (n= 12)	СТН (n=14)	ТТН (n= 16)
<b>Верхній сегмент</b>				
ПСШ СГНА, см/с	45,56±3,86	46,60±3,55	37,10±3,44*	34,56±1,81*
КДШ СГНА, см/с	18,56±1,33	19,20±1,15	11,20±1,13*	11,88±0,83*
СДС, умов. од.	2,43±0,06	2,43±0,13	3,53±0,51*	3,02±0,13*
РІ СГНА, умов. од.	0,96±0,03	0,95±0,06	1,30±0,12*	1,19±0,05*
РІ СГНА, умов. од.	0,59±0,01	0,58±0,02	0,68±0,03*	0,67±0,01*
ЧП, сек	0,13±0,01	0,14±0,01	0,14±0,01	0,13±0,01
ТАМХ, см/с	27,78±2,19	28,56±1,55	19,66±1,45*	19,33±1,10*
<b>Середній сегмент</b>				
ПСШ СГНА, см/с	48,19±4,08	44,20±2,36	42,90±3,67	42,19±2,12
КДШ СГНА, см/с	18,06±1,40	19,50±1,44	13,10±1,52*	13,44±1,00*
СДС, умов. од.	2,67±0,11	2,33±0,12	3,35±0,23*	3,20±0,12*
РІ СГНА, умов. од.	1,05±0,05	0,89±0,05 <sup>#</sup>	1,34±0,09*	1,27±0,04*
РІ СГНА, умов. од.	0,62±0,02	0,56±0,02	0,69±0,02*	0,68±0,01*
ЧП, сек	0,14±0,01	0,14±0,01	0,13±0,01	0,12±0,01
ТАМХ, см/с	28,61±2,26	28,27±1,75	22,69±2,31*	22,71±1,35*
<b>Нижній сегмент</b>				
ПСШ СГНА, см/с	47,13±2,79	46,10±2,38	36,90±3,05*	35,56±2,97*
КДШ СГНА, см/с	18,38±1,13	21,01±1,15	11,50±1,42*	11,19±0,95*
СДС, умов. од.	2,55±0,11	2,21±0,06	3,44±0,36*	3,36±0,23*
РІ СГНА, умов. од.	1,00±0,04	0,85±0,03 <sup>#</sup>	1,32±0,11*	1,32±0,07*
РІ СГНА, умов. од.	0,60±0,01	0,55±0,01 <sup>#</sup>	0,69±0,02*	0,69±0,02*
ЧП, сек	0,14±0,01	0,15±0,01	0,13±0,01*	0,12±0,01
ТАМХ, см/с	28,37±1,57	29,69±1,67	19,69±1,79*	18,53±1,36*

Примітка: \* – статистична значимість відмінностей ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів зі збереженою функцією трансплантата після СТН та ТТН порівняно з аналогічними при дисфункції ниркового трансплантата; <sup>#</sup> – статистична значимість відмінностей ( $p < 0,05$ ) при порівнянні пацієнтів із СТН та ТТН в рамках однієї депураційної функції.

Що стосується артерій середнього сегменту, то відмінності КДШ при СТН визначені на рівні 37,86 % з превалюванням показників пацієнтів з нормальною ренальною функцією, а при ТТН і збереженою функцією мала також більші значення кінцевої діастолічної швидкості кровотоку по СГНА з різницею в 45,09 %. На рівні середніх сегментарних артерій ТАМХ пацієнтів СТН зі збереженою депураційною функцією була більше на 26,09 % по відношенню до пацієнтів з порушеною функцією нирок.

При трупній трансплантації нирок різниця щодо показника ТАМХ між пацієнтами зі збереженою та порушеною функцією зареєстрована на рівні 24,48 % на користь групи зі збереженою депураційною функцією.

Подібні відмінності показників зберігалася і на рівні нижніх сегментарних артерій, різниця КДШ СГНА при СТН склала 59,83 % і при ТТН – 87,76 % на користь пацієнтів збереженої ренальної функції. ТАМХ артерій нижнього сегменту при СТН і збереженій функції нирок перевищувала аналогічний показник у пацієнтів з нирковою дисфункцією на 44,08%, а при трупній трансплантації нирки – на 60,23 %. Більш суттєва різниця показників ниркової гемодинаміки відзначена саме на рівні нижніх сегментарних артерій і особливо яскраво виражена у реципієнтів трупного трансплантата.

Оцінка показників гемодинаміки при спектральній доплерографії (інтерлобарні артерії) ниркового трансплантата пацієнтів без ознак і з ознаками дисфункції НТ в пізньому післяопераційному періоді представлені в таблиці 3.9.

У верхньому сегменті мінімальна швидкість кровотоку по МДГНА у пацієнтів СТН зі збереженою ренальною функцією перевищувала аналогічний показник пацієнтів СТН з порушеною ренальною функцією на 53,79 %, а по відношенню до пацієнтів із ТТН різниця склала 67,75 % також на користь пацієнтів із збереженою депураційною функцією. ТАМХ МДГНА верхнього сегмента у пацієнтів після СТН зі збереженою функцією нирок

превалювала над аналогічним показником у пацієнтів СТН з порушеною нирковою функцією на 51,67 %, а у пацієнтів із ТТН – на 58,88 %.

Таблиця 3.9

**Параметри доплерівського спектру кровотоку ниркового трансплантата пацієнтів зі збереженою і порушеною депураційною функцією в пізньому післяопераційному періоді (міждольові артерії)**

Показники	Збережена депураційна функція		Порушена депураційна функція	
	СТН (n=18)	ТТН (n= 12)	СТН (n=14)	ТТН (n= 16)
<b>Верхній сегмент</b>				
ПСШМДГНА, см/с	32,13±2,23	30,10±1,04	24,10±1,52*	20,94±1,32*
КДШ МДГНА, см/с	13,38±1,03	12,90±0,64	8,70±0,78*	7,69±0,41*
СДС, умов.од.	2,44±0,08	2,43±0,11	2,93±0,33	2,73±0,11*
PI МДГНА, умов.од.	0,94±0,03	0,92±0,04	1,19±0,11*	1,09±0,04*
RI МДГНА, умов.од.	0,58±0,01	0,58±0,02	0,63±0,03	0,62±0,01
ЧП, сек	0,14±0,01	0,13±0,01	0,15±0,01	0,14±0,01
ТАМХ, см/с	19,99±1,38	19,05±0,63	13,18±0,88*	11,99±0,67*
<b>Середній сегмент</b>				
ПСШ МДГНА, см/с	33,00±2,80	30,90±1,82	25,70±1,78*	24,81±1,78*
КДШ МДГНА, см/с	12,38±0,96	13,0±0,82	8,30±0,79*	8,01±0,70*
СДС, умов.од.	2,70±0,10	2,41±0,1 <sup>#</sup>	3,42±0,40*	3,21±0,16*
PI МДГНА, умов.од.	1,02±0,04	0,93±0,02 <sup>#</sup>	1,29±0,12*	1,26±0,06*
RI МДГНА, умов.од.	0,62±0,01	0,58±0,02	0,68±0,03	0,68±0,02*
ЧП, сек	0,13±0,01	0,14±0,01	0,14±0,01	0,13±0,01
ТАМХ, см/с	19,63±1,47	19,40±1,15	14,05±1,06*	13,41±1,02*
<b>Нижній сегмент</b>				
ПСШ МДГНА, см/с	32,06±1,73	31,30±1,24	20,40±1,23*	21,25±1,55
КДШ МДГНА, см/с	13,31±0,78	12,90±0,46	7,60±0,60*	6,78±0,46*
СДС, умов.од.	2,43±0,09	2,42±0,12	2,80±0,20	3,26±0,27*
PI МДГНА, умов.од.	0,94±0,04	0,93±0,05	1,14±0,08*	1,26±0,07*
RI МДГНА, умов.од.	0,58±0,01	0,58±0,02	0,63±0,02	0,67±0,02*
ЧП, сек	0,13±0,01	0,16±0,01	0,14±0,01	0,14±0,01
ТАМХ, см/с	19,89±0,95	19,38±0,65	11,48±0,79*	10,78±0,97*

Примітка: \* – статистична значимість відмінностей ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів зі збереженою функцією трансплантата після СТН та ТТН порівняно з аналогічними при дисфункції ниркового трансплантата; <sup>#</sup> – статистична значимість відмінностей ( $p < 0,05$ ) при порівнянні пацієнтів із СТН та ТТН в рамках однієї депураційної функції.



Різниця показників КДШ МДГНА середнього сегмента верифікована на рівні 49,16 % для СТН і 62,30 % для ТТН, з переважанням показників пацієнтів групи зі збереженою депураційною функцією. Показник ТАМХ МДГНА середнього сегмента відрізняється при СТН між пацієнтами зі збереженою і порушеною ренальною функцією на 39,72 %, а при ТТН – на 44,67 % також на користь реципієнтів зі збереженою депураційною функцією НТ.

У нижньому сегменті КДШ МДГНА при нирковій дисфункції та СТН була менше на 75,13 % порівняно з пацієнтами з нормальною ренальною функцією, а в разі трупної трансплантації різниця складала 90,27 % також на користь реципієнтів зі збереженою ренальною функцією. А систолодіастолічне співвідношення було більше у пацієнтів із порушеною депураційною функцією: на 13,21 % при СТН і на 25,77 % при ТТН. ТАМХ МДГНА нижнього сегмента після СТН з нормальною ренальною функцією була більше на 73,26 % порівняно з пацієнтами з нирковою дисфункцією, а при ТТН – на 79,78 % також на користь реципієнтів із збереженою депураційною функцією нирок. Тобто в нижньому сегменті МДГНА відмінності показників у пацієнтів з різною ренальною функцією більш істотні. Таким чином, у пацієнтів з СТН і ТТН та порушеною депураційною функцією в пізній післяопераційний період реєструються більш низькі значення ТАМХ на рівні міждольових гілок ниркових артерій нижнього сегменту порівняно з пацієнтами без ренальної дисфункції, що може бути достовірним діагностичним критерієм розвитку ниркової дисфункції.

За даними нашого дослідження, можна зробити висновок, що показник ТАМХ є важливим доплерографічним параметром при початковій стадії розвитку дисфункції НТ.

У пацієнтів з дисфункцією ниркового трансплантату після СТН та ТТН реєструються статистично значно більш низькі значення КДШ, та особливо, ТАМХ на рівні сегментарних та міждольових гілок ниркових артерій усіх сегментів порівняно з пацієнтами без ренальної дисфункції.

Особливо великий розбіг вказаних показників отримано на рівні міждольових гілок ниркових артерій нижнього сегмента, де відмінності склали для КДШ МДГНА та ТАМХ у порівнянні із когортою зі збереженою депураційною функцією при СТН 75,13 % та при ТТН 90,27 % ( $p < 0,05$ ), що може бути важливою диференційно-діагностичною характеристикою особливостей ниркового кровотоку у реципієнтів в залежності від наявності клінічних ознак ниркової дисфункції.

Детермінація доплерографічних показників для ТН зі збереженою і особливо з порушеною депураційною функцією з безпосередньою оцінкою ТАМХ відкриває широкі можливості для неінвазивної оцінки змін НТ, виявлення та оцінки прогресування, а також поліпшення виживання трансплантата.

### **Резюме**

У реципієнтів зі збереженою функцією трансплантата та дисфункцією трансплантата в пізньому післяопераційному періоді не верифікувалися статистично значимі розбіжності в топографії НТ, товщині паренхіми, товщині коркового шару та корково-медулярного диференціювання.

Виконане дослідження показників ренального кровотоку не дозволило виявити істотні відмінності у пацієнтів з СТН і ТТН та дисфункцією трансплантата в пізній післяопераційний період, окрім незначних змін верхньосегментарних судин.

Важливо відзначити, що одним із досить перспективних методів виявився метод доплерівського дослідження судин трансплантата для визначення дисфункції трансплантованої нирки, а також специфіки змін, що мають місце при патології трансплантата.

Кольорове картування та імпульсна доплерографія вважаються методами, що найбільш точно відображають стан ниркового трансплантата та застосовуються для багаторазового моніторингу стану ниркового

трансплантата і гемодинамічних змін як в ранньому післяопераційному періоді, так і в пізні терміни.

Проведений порівняльний аналіз за допомогою комплексного ультразвукового дослідження (сірошкальні дослідження із застосуванням кольорового і спектрального доплерівського сканування) показників кровотоку не дав істотних відмінностей у пацієнтів з СТН і ТТН та збереженою депураційною функцією в пізній післяопераційний період, окрім незначних змін РІ МДГНА.

У пацієнтів з дисфункцією ниркового трансплантата після СТН та ТТН реєструються статистично значно більш низькі значення КДШ, та особливо, ТАМХ на рівні сегментарних та міждольових гілок ниркових артерій усіх сегментів порівняно з пацієнтами без ренальної дисфункції. Особливо великий розбіг вказаних показників отримано на рівні міждольових гілок ниркових артерій нижнього сегмента, де відмінності склали для КДШ МДГНА та ТАМХ у порівнянні із когортою зі збереженою депураційною функцією при СТН 75,13 % та при ТТП 90,27 % ( $p < 0,05$ ), що може бути важливою диференційно-діагностичною характеристикою особливостей ниркового кровотоку у реципієнтів в залежності від наявності клінічних ознак ниркової дисфункції.

Визначення доплерографічних показників для ТН зі збереженою і особливо з порушеною депураційною функцією з безпосередньою оцінкою ТАМХ відкриває широкі можливості для неінвазивної оцінки змін НТ, виявлення та розвитку дисфункції, а також поліпшення виживання трансплантата.

Основні положення розділу 3 представлені в працях автора: [2], [3], [4], [5], [7], [8].

## РОЗДІЛ 4

### **КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ПОКАЗНИКА ТАМХ ІНТЕРЛОБАРНИХ СУДИН СЕРЕДНЬОГО СЕГМЕНТУ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ У ВІДДАЛЕНОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ**

Для подальшої оцінки діагностичної значимості використання показника ТАМХ інтерлобарних судин при проведенні спектральної доплерографічної оцінки ренального кровотоку для оцінки ризику формування пізньої нефродисфункції у реципієнтів після трансплантації, у цьому розділі ми провели:

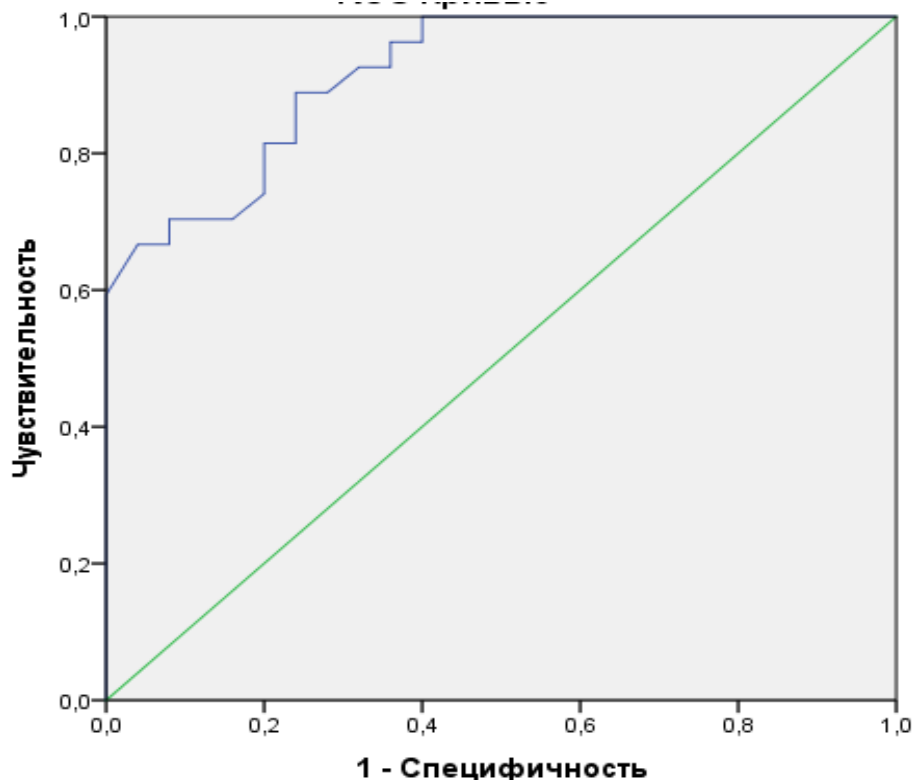
- ROC-аналіз із розрахунком оптимальної точки поділу ТАМХ міждольових артерій середнього сегменту трансплантата;
- розрахували метрологічні показники чутливості, специфічності, позитивної та негативної передбачувальної здатності цього параметру щодо оцінки його діагностичної значущості;
- виконали регресійний аналіз взаємозв'язку ТАМХ і показника креатиніну крові у реципієнтів у віддалені строки після оперативного втручання з приводу трансплантації нирки;
- побудували рівняння логістичної регресії ймовірності виникнення відповідної події (кінцева точка – розвиток дисфункції трансплантата у пізній післяопераційний період);
- провели аналіз лабораторних маркерів ренальної дисфункції в залежності від рівня ТАМХ у реципієнтів ренального трансплантата для фінального визначення прогностичного значення сонографічного критерія ТАМХ.

Потрібно відзначити, що ROC – це не графік залежної змінної від аргументу, це так звана параметрична крива, коли не X і Y залежать один від одного, а обидві залежать від деякої незалежної змінної. У ROC-аналізі ця незалежна змінна – поріг відсікання. У логістичній регресії ROC-крива може

бути побудована як доповнення до аналізу – за кількісним значенням ймовірності віднесення спостереження до тієї чи іншої групи, розрахованим у ході регресійного аналізу. При цьому має значення тільки площа під ROC-кривою – як інтегральна міра діагностичної ефективності. У разі ж використання ROC-аналізу як самостійної процедури не менш важливе значення має також вибір на її основі оптимального порогового значення для забезпечення найкращих показників чутливості і специфічності.

ROC криву після логістичної регресії будували не за значенням предиктора (значення ТАМХ інтерлобарних артерій середнього сегменту), а за значенням ймовірності наявності посттрансплантаційної нефропатії, яке і розраховували за допомогою отриманого рівняння.

Змінюючи поріг відсікання (від 0 до 1 з фіксованим кроком), ми отримали набір точок (X – чутливість, Y – неспецифічність (1-специфічність)), які і представлені на рисунку 4.1.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рис. 4.1. Крива згідно ROC аналізу на основі результатів логістичної регресії.

Чим вище показник AUC, тим якісніше класифікатор, при цьому значення 0,5 демонструє непридатність обраного методу класифікації (відповідає випадковому значенню). Значення менше 0,5 говорить, що класифікатор діє з точністю до навпаки: якщо позитивні ознаки назвати негативними і навпаки, то класифікатор буде працювати краще. В нашому випадку сама площа, що обмежена ROC-кривою та віссю частки помилково позитивних класифікацій, склала 0,917.

Припускаючи, що у класифікатора є деякий параметр, варіюючи яким, ми будемо отримувати те чи інше розбиття на 2 класи. Цей параметр (порог або точка відсікання (cut-off value)) в нашому випадку склав округлено 15 см/с (15,1 см/с), показуючи найкраще оптимальне співвідношення чутливості до специфічності (81,5, 80,0 %, відповідно) щодо прогнозування ускладнень (див. табл. 5.1).

Як видно з наведених даних, значення ТАМХ інтерлобарних артерій середнього сегменту більше 15 см/с викликають незначні зміни специфічності при істотному зниженні чутливості), при цьому значення менше 15 см/с ведуть до підвищення ймовірності помилок II роду (менше 80 %). Таким чином, отримана статистично обґрунтована порогова величина, як неінвазивний достовірний маркер, асоційований з високим ризиком розвитку такого ускладнення як пізня ренальна дисфункція у реципієнтів з трансплантованою ниркою у пізньому посттрансплантаційному періоді.

Координати побудованої ROC-кривої для визначення критичного значення сонографічного критерію ТАМХ міждольових артерій (середній сегмент) в рамках субклінічного виявлення групи реципієнтів з високим ризиком формування хронічної дисфункції ренального трансплантата у пізній післяопераційний період наведені у таблиці 4.1.

Згідно цієї таблиці наочно показано, що найбільш найкращою точкою розділу з значення ТАМХ менше 15 см/с на підставі найкращого співвідношення чутливості і специфічності.

Таблиця 4.1

**Координати побудованої ROC-кривої для визначення референсного значення показника ТАМХ інтерлобарних артерій середнього сегменту в рамках детермінування групи пацієнтів з високим ризиком розвитку пізньої дисфункції трансплантованої нирки**

Значення ТАМХ, см/с	Чутливість	1-Специфічність	Специфічність	Se+Sp	Se-Sp
5,50	1,000	1,000	0,000	1,000	1,000
7,20	1,000	0,960	0,040	1,040	0,960
8,85	1,000	0,920	0,080	1,080	0,920
9,85	1,000	0,840	0,160	1,160	0,840
10,15	1,000	0,800	0,200	1,200	0,800
10,50	1,000	0,760	0,240	1,240	0,760
10,90	1,000	0,720	0,280	1,280	0,720
11,35	1,000	0,680	0,320	1,320	0,680
11,65	1,000	0,640	0,360	1,360	0,640
11,95	1,000	0,600	0,400	1,400	0,600
12,30	1,000	0,560	0,440	1,440	0,560
12,60	1,000	0,480	0,520	1,520	0,480
12,75	1,000	0,440	0,560	1,560	0,440
12,90	1,000	0,400	0,600	1,600	0,400
13,05	0,963	0,400	0,600	1,563	0,363
13,40	0,963	0,360	0,640	1,603	0,323
13,75	0,926	0,360	0,640	1,566	0,286
13,85	0,926	0,320	0,680	1,606	0,246
14,00	0,889	0,280	0,720	1,609	0,169
14,25	0,889	0,240	0,760	1,649	0,129
14,55	0,852	0,240	0,760	1,612	0,092
14,85	0,815	0,240	0,760	1,575	0,055

<b>Продовження таблиці 4.1</b>					
15,10*	0,815	0,200	0,800	1,615	0,015
15,80	0,778	0,200	0,800	1,578	-0,022
16,55	0,741	0,200	0,800	1,541	-0,059
16,75	0,704	0,160	0,840	1,544	-0,136
17,00	0,704	0,120	0,880	1,584	-0,176
17,25	0,704	0,080	0,920	1,624	-0,216
17,35	0,667	0,080	0,920	1,587	-0,253
17,55	0,667	0,040	0,960	1,627	-0,293
17,95	0,593	0,000	1,000	1,593	-0,407
18,25	0,556	0,000	1,000	1,556	-0,444
18,35	0,519	0,000	1,000	1,519	-0,481
18,80	0,444	0,000	1,000	1,444	-0,556
19,25	0,407	0,000	1,000	1,407	-0,593
19,50	0,370	0,000	1,000	1,370	-0,630
19,75	0,333	0,000	1,000	1,333	-0,667
19,85	0,296	0,000	1,000	1,296	-0,704
20,25	0,259	0,000	1,000	1,259	-0,741
21,05	0,222	0,000	1,000	1,222	-0,778
22,20	0,185	0,000	1,000	1,185	-0,815
23,00	0,148	0,000	1,000	1,148	-0,852
24,40	0,074	0,000	1,000	1,074	-0,926
31,60	0,037	0,000	1,000	1,037	-0,963
38,50	0,000	0,000	1,000	1,000	-1,000

Примітка: \* – оптимальний діагностичний поріг.

Більш того, згідно із результатами таблиці 4.1, використання ТАМХ в якості предиктора порушення функціонального стану трансплантата має площу під ROC-кривою більше 0,5 (AUC=0,917), що, поряд із оцінкою



довірчого інтервалу (навіть нижня межа більше 0,5), говорить про статистично значущий адекватний підбір порогового значення. Розрахована площа під ROC-кривою та її довірчий інтервал наведені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

## Площа під ROC-кривою

Площа	Стд. помилка <sup>a</sup>	Асимптотична значимість <sup>b</sup>	Асимптотичний 95% довірчий інтервал	
			Нижня межа	Верхня межа
0,917	0,036	0,001	0,84	0,98

Примітка: а. – у непараметричному випадку; б. – нульова гіпотеза: справжня площа = 0,5

Таким чином, можна класифікувати пацієнта з урахуванням вихідного рівня ТАМХ і за значенням розрахункової ймовірності наявності дисфункції трансплантата у віддаленому післяопераційному періоді. При цьому необхідно порівнювати розрахункову ймовірність з оптимальною точкою поділу (ймовірності), при якій співвідношення чутливості і специфічності оптимальне.

Після розрахунку чутливості і 1-специфічності при кожному значенні предиктора (ТАМХ інтерлобарних артерій) і виборі його оптимального значення (15 см/с), для визначення ризику формування дисфункції трансплантата, ми проаналізували число хибно позитивних і помилково негативних результатів (табл. 4.3).

Для встановлення діагностичної цінності надлишкового ТАМХ в якості маркера, асоційованого з високим ризиком розвитку дисфункції, ми провели визначення таких метрологічних показників, як чутливість, специфічність, позитивна і негативна передбачувальна значимість.

Таблиця 4.3

**Апріорні ймовірності розвитку пізньої дисфункції трансплантата для груп з різним рівнем ТАМХ інтерлобарних артерій у реципієнтів у віддаленому післяопераційному періоді**

Прогноз згідно запропонованої методики	Фактично		Всього
	Є дисфункція трансплантата	Немає дисфункції трансплантата	
Є дисфункція трансплантата	26	6	32
Немає дисфункції трансплантата	5	23	28
Всього	31	29	60

Далі, на підставі порівняння результатів, отриманих при визначенні сироваткової концентрації креатиніну та ТАМХ, визначали необхідні для розрахунку метрологічних показників вихідні дані: кількість істинно позитивних результатів (кількість реципієнтів з дисфункцією трансплантата в поєднанні з низьким рівнем ТАМХ (менше 15 см/с), діагностовано тестованим методом); число істинно негативних результатів (кількість осіб без порушення функціонального стану трансплантата за даними як еталонного, так і тестованого методу (ТАМХ більше 15 см/с)); число хибнопозитивних результатів (кількість реципієнтів із рівнем ТАМХ менше 15 см/с при відсутності пізньої нефродисфункції) і число хибнонегативних результатів (кількість випадків високого рівня ТАМХ (більше 15 см/с) у осіб із зареєстрованим розвитком дисфункції трансплантата).

Як свідчать отримані нами дані, метод прогнозування ускладнень за рівнем ТАМХ при проведенні спектральної доплерографії ренального кровотоку (<15 см/с), має досить високу чутливість (83,87 %), специфічність (79,31 %), позитивну і негативну передбачувальну значимість (81,25 і 82,14 %, відповідно) щодо діагностики високого ризику формування пізньої

нефродисфункції у реципієнтів після трансплантації.

Резюмуючи, можна відзначити, що вивчена динаміка кількісного рівня ТАМХ менше 15 см/с, має хороші аналітичні характеристики для прогнозування ризику (AUC ROC становить понад 90 %) і може бути використана для оцінки наявності високого ризику розвитку дисфункції трансплантата, а не тільки для дослідження проміжних результатів і ефективності нових профілактичних стратегій у осіб після трансплантації.

Таким чином, ми розраховували критичне значення рівня ТАМХ, далі ми провели аналіз лабораторних маркерів ренальної дисфункції в залежності від рівня ТАМХ у реципієнтів із нирковим трансплантатом (табл. 4.4).

**Таблиця 4.4**

**Параметри ренальної функції у реципієнтів із трансплантованою ниркою в залежності від рівня ТАМХ інтерлобарних артерій (середній сегмент) ( $M \pm m$  (95 %-довірчий інтервал))**

Показники	Пацієнти із нирковим трансплантатом (n=60)		Рівень значимості відмінностей між групами
	ТАМХ $\geq 15$ см/с (n=28)	ТАМХ $< 15$ см/с (n= 32)	
Креатинін, мкмоль/л	114,50 $\pm$ 3,85 (106,80–122,20)	268,59 $\pm$ 23,59 (221,43–315,78)	p<0,001
ШКФ, мл/хв.	51,18 $\pm$ 1,93 (47,3–55,04)	25,40 $\pm$ 2,19 (21,02–29,78)	p<0,001

Як свідчать отримані дані, реципієнти із трансплантатом із рівнем ТАМХ більше 15 см/с в результаті проведеного нами обстеження мали рівень креатиніну сироватки – 114,50 $\pm$ 3,85 (106,80–122,20) мкмоль/л, що в 2,35 рази виявився менше аналогічного показника креатинінемії у хворих із рівнем ТАМХ  $< 15$  см/с, складаючи в середньому 268,59 $\pm$ 23,59 (221,43–315,78) мкмоль/л (p<0,001).

Зворотна динаміка спостерігалася при дослідженні рівня показника

фільтраційної функції нирок, ШКФ – при рівні ТАМХ вище 15 см/с, гломерулярна фільтрація склала  $51,18 \pm 1,93$  ( $47,32-55,04$ ) мл/хв. ( $p < 0,01$ ), а при зниженні ТАМХ менше 15 см/с рівень ШКФ знижувався досить суттєво, більше, ніж вдвічі, до рівня  $25,40 \pm 2,19$  ( $21,02-29,78$ ) см/с ( $p < 0,001$ ).

Важливо відмітити, що відносний ризик розвитку пізньої дисфункції трансплантата у пацієнтів із ТАМХ інтерлобарних артерій менше 15 см/с майже в 6 разів вище (ризик розвитку порушень депураційної функції трансплантата в цій групі складає 88,89 % vs 16,0 %,  $RR=5,56$  при 95 % CI, який склав 2,24–13,77), при цьому відношення шансів також більш, ніж в 40 разів для цієї групи (Odds цієї групи склав 8,0 vs 0,191, а показник  $OR=42$  при 8,41–209,59 95 % CI), порівняно із когортою хворих із ТАМХ інтерлобарних артерій більше 15 см/с згідно результатів доплерографії. Проведена оцінка тестів Бреслоу-Дея, Тарона і логарифм оцінки, дозволяють зберегти припущення про гомогенність співвідношення шансів для вагових груп ( $p > 0,2$ ). Дослідження загального ставлення шансів Мантеля-Хенцеля асимптоматично нормально розподілена в припущенні рівності 1,00 загального ставлення шансів.

Далі, для оцінки не тільки ступеня / спрямованості, але і характеру залежності, яка описує функціональний взаємозв'язок між числовими змінними у реципієнтів у віддалені строки після оперативного втручання з приводу трансплантації нирки, ми провели регресійний аналіз, при якому в регресійну модель в якості незалежної змінної (предиктору) включали рівень ТАМХ інтерлобарних артерій (середній сегмент), а в якості залежної змінної, схильної до впливу з боку незалежного аргументу, використовували параметр, що достовірно характеризують функціональний стан трансплантата, маркер нефропатії – рівень сироваткового креатиніну.

Як свідчать дані, отримані під час оцінки та аналізу діаграми розсіювання (рис. 4.2), взаємозв'язок між величиною ТАМХ і креатинінемією статистично значуще апроксимувався моделлю регресії поліноміального (квадратичного) типу:

$$\text{Креатинін} = 763,78 - 54,35 \times \text{TAMX} + 1,057 \times \text{TAMX}^2 \quad (1)$$

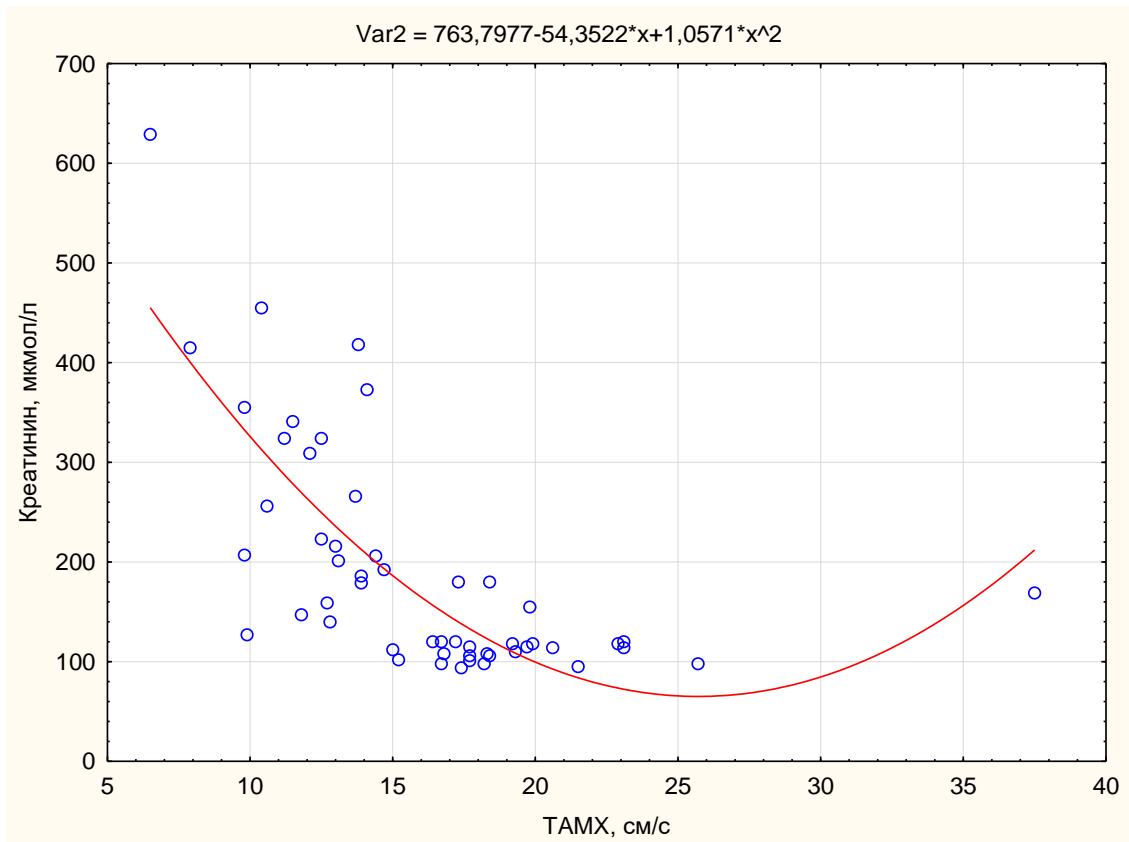


Рис. 4.2 Регресійний аналіз і діаграми розсіювання взаємозв'язку TAMX і концентраційного показника креатиніну крові у реципієнтів у віддалені строки після оперативного втручання з приводу трансплантації нирки.

При побудові функціональної залежності між TAMX і креатиніном сироватки слід зазначити, що похибка апроксимації і величина залишкової дисперсії показують високу точність лінійної моделі, таким чином, завдання регресійного аналізу можна вважати вирішеним ( $R=0,79$ ,  $R^2=0,624$ , нормований  $R^2=0,61$  при  $F=23,56$ , стандартна помилка 6,31,  $p<0,01$ ). Зафіксована, поступово регресуюча по параболі, взаємозалежність показує, що більше половини всієї дисперсії ознаки креатинінемії може бути асоційована зі зміною саме показника TAMX (як признак погіршення ренального кровотоку), причому найбільший провал функції спостерігався в

діапазоні від 12 до 15 см/с, де в переважній більшості випадків (майже 80 %) спостерігалось порушення ниркової гемодинаміки та наявні лабораторні маркери порушення функціонального стану нирок (креатинін вище 200 мкмоль/л). Отримані дані вказують на статистично значущий асоціативний взаємозв'язок між динамікою загально визнаного лабораторного маркера нефропатії і виразністю гемодинамічних порушень та патологічних змін васкулярної резистивності міждольових артерій у реципієнтів.

Далі, за допомогою методу логістичної регресії ми побудували рівняння ймовірності виникнення відповідної події (кінцева точка – розвиток дисфункції НТ у пізній післяопераційний період), ми дослідили залежність дихотомічної змінної (наявність / відсутність порушення функціонального стану трансплантата) від незалежної, в якості якої розглядали, виходячи з описаних вище даних, рівень ТАМХ.

Якість наближення регресійної моделі достатня для достовірного прогнозу, причому отримана модель описує більше 80 % всієї дисперсії ознаки. Дані представлені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Таблиця класифікації

Спостережуване	Передбачуване		
	Хронічна дисфункція трансплантата відсутня	Хронічна дисфункція трансплантата присутня	% коректних
Хронічна дисфункція трансплантата відсутня	23	6	79,31
Хронічна дисфункція трансплантата присутня	5	26	83,87
			81,59

Мірою функції подібності служить від'ємне значення подвоєного

логарифма цієї функції  $-2 \log(2LL)$ . Введення або видалення предиктора веде до зміни цієї функції, різниця цих функцій позначається як Х-квадрат і в нашому випадку є значущою. Показники Кокса і Снелла, Нейджелкерка є заходами визначеності. Це псевдо-коефіцієнти детермінації, отримані на основі відносини функції правдоподібності моделей лише з константою і з усіма коефіцієнтами. Вони вказують на ту частину дисперсії, яку можна визначити за допомогою логістичної регресії. Міра визначеності по Коксу і Снелла має той недолік, що значення, рівне 1, є теоретично недосяжним. Цей недолік усунуто завдяки модифікації даного заходу за методом Нейджелкерка. Після 5 кроку отримана найбільш адекватна модель: критерій  $\chi^2$  становить 48,251 ( $p < 0,001$ ), коефіцієнт детермінації Нейджелкерка майже 81%, саме цей відсоток мінливості змінної можна пояснити за допомогою використаного предиктора.

Далі ми побудували рівняння і розглянули коефіцієнти регресії (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

## Змінні в рівнянні

Показники	B	Станд. похибка	Статистика Вальда	Число ступенів свободи	Рівень достовірності	Exp (B)	95% Довірчий інтервал для EXP(B)	
TAMX	-1,048	0,288	13,247	1	<0,001	0,351	0,200	0,617
Константа	16,141	4,461	13,094	1	<0,001	10234784		

Таким чином, вірогідність виникнення дисфункції трансплантата протягом наступного року розраховується за формулою:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad (2)$$

де  $z = 16,14 - 1,05 \times R_{TAMX}$ ,  $R_{TAMX}$  – значення TAMX інтерлобарних артерій (середній сегмент).

Таким чином, показано достовірне прогностичне значення ТАМХ інтерлобарних артерій (середній сегмент) при спектральній доплерографії ренального кровотоку в апіорній оцінці ризику розвитку посттрансплантаційної нефродисфункції, що дозволяє розглядати його як кумулятивний предиктор несприятливого прогнозу та потенційний фактор не тільки формування дисфункції трансплантата, а й можливої втрати НТ у пізньому післяопераційному періоді.

Клінічне застосування отриманої математичної моделі побудови якісного прогнозу ризику розвитку дисфункції НТ:

Приклад № 1. Пацієнт Гур'єва Н.Г., 1973 р.н., страждає на хронічну хворобу нирок 5 ст протягом 26 років. Операція трансплантація спорідненої донорської нирки проведена 14.09.10. На момент обстеження при спектральній доплерографії ниркового кровотоку показник ТАМХ інтерлобарних артерій середнього сегменту 11,5 см/с, що суттєво нижче розрахованого критичного значення для ТАМХ в рамках оцінки ступеня ризику розвитку дисфункції трансплантата. Ймовірність формування порушення функціонального стану трансплантата в найближчий рік перевищує 95 % (98,35 %). Це вказує на необхідність динамічного спостереження, моніторингу лабораторних параметрів депураційної функції трансплантованої нирки та розгляду питання про превентивне лікування. Додаткове обстеження дійсно підтвердило наявність нефродисфункції ниркового трансплантата (креатинін крові 341 мкмоль/л).

Приклад № 2. Пацієнт Павлов В.В., 1972 р.н., страждає на хронічну хворобу нирок 5 ст протягом 12 років. Операція трансплантація трупної донорської нирки проведена 27.03.2014. Показник ТАМХ інтерлобарних артерій середнього сегменту при оцінці ренальної гемодинаміки склав 18,2 см/с. Ця величина істотно вище критичного для ТАМХ (згідно запатентованого методу) і свідчить про відсутність виражених гемодинамічних змін регіонарного кровопостачання трансплантата та відсутність підвищеної васкулярної резистивності судин на рівні спектру



міждольових артерій, та в прогностичному плані навіть на субклінічному етапі (креатинін 98 мкмоль/л) вказує на низький ризик розвитку пізньої дисфункції нирки, ймовірність якої в найближчий рік складає близько 5 % (5,06 %).

### Резюме

Використання ТАМХ інтерлобарних артерій (середній сегмент) в рамках проведення ROC-аналізу в якості предиктора порушення функціонального стану трансплантата має площу під ROC-кривою  $AUC=0,917$ , що, поряд із оцінкою довірчого інтервалу (навіть нижня межа більше 0,5), говорить про статистично значущий адекватний підбір порогового значення.

Метод прогнозування ускладнень за рівнем ТАМХ міждольових артерій середнього сегменту нирок при проведенні доплерографії ренального кровотоку ( $<15$  см/с), має досить високу чутливість (83,87 %), специфічність (79,31 %), позитивну і негативну передбачувальну значимість (81,25 і 82,14 %, відповідно) щодо діагностики високого ризику формування пізньої нефродисфункції у реципієнтів після трансплантації органу.

Ризик розвитку у реципієнтів пізньої дисфункції трансплантата у віддалені строки після оперативного втручання з приводу трансплантації, згідно розрахованому відношенню шансів, статистично значимо вище у пацієнтів з низькими показниками ТАМХ міждольових артерій середнього сегменту, що можна статистично обґрунтовано розглядати його як кумулятивний предиктор несприятливого прогнозу.

Реципієнти із рівнем ТАМХ інтерлобарних артерій (середній сегмент) нирки менше 15 см/с в результаті проведеного нами обстеження мали рівень креатиніну сироватки в 2,35 рази більше, а ШКФ практично в 2 рази нижче аналогічних показників у хворих із рівнем ТАМХ більше 15 см/с ( $p<0,01$ ), що підтверджує наявність більш виразних проявів хронічної дисфункції трансплантата.

Відносний ризик розвитку пізньої дисфункції трансплантата у пацієнтів із ТАМХ інтерлобарних артерій (середній сегмент) менше 15 см/м майже в 6 разів вище (ризик розвитку порушень депураційної функції трансплантата в цій групі складає 88,89 % vs 16,0 %, RR=5,56 при 95 % CI, який склав 2,24–13,77), при цьому відношення шансів також більш, ніж в 40 разів для цієї групи (Odds цієї групи склав 8,0 vs 0,191, а показник OR=42 при 95 % CI (8,41–209,59)), порівняно із когортою хворих із ТАМХ інтерлобарних артерій ренального трансплантата більше 15 см/с згідно результатів спектральної доплерографії кровотоку трансплантата.

Взаємозв'язок між величиною ТАМХ інтерлобарних артерій (середній сегмент) і креатинінемією згідно діаграми розсіювання та бінарного регресійного аналізу статистично значуще апроксимувався моделлю регресії поліноміального (квадратичного) типу: Креатинін=763,78-54,35×ТАМХ+1,057×ТАМХ<sup>2</sup>, при цьому похибка апроксимації і величина залишкової дисперсії показують високу точність лінійної моделі (R=0,79, R<sup>2</sup>=0,624, нормований R<sup>2</sup>=0,61 при F=23,56, стандартна помилка 6,31, p<0,01).

Зафіксована, яка поступово регресує по параболі, взаємозалежність ТАМХ міждольових артерій середнього сегменту і креатиніну сироватки показує, що більше половини всієї дисперсії ознаки креатинінемії може бути асоційована зі зміною саме показника ТАМХ (як признак погіршення ренального кровотоку трансплантата), причому найбільший «провал» функції спостерігався в діапазоні від 12 до 15 см/с ТАМХ, де в переважній більшості випадків (майже 80 %) спостерігалось порушення ниркової гемодинаміки та наявні лабораторні маркери порушення функціонального стану нирок (креатинін вище 200 мкмоль/л).

Методом логістичної регресії побудоване рівняння ймовірності настання події (кінцева точка – розвиток дисфункції трансплантата), та досліджено залежність дихотомічної змінної (наявність / відсутність порушення функціонального стану трансплантата) від незалежної, в якості

якої розглядали рівень ТАМХ міждольових артерій середнього сегменту. Вірогідність виникнення пізньої дисфункції трансплантата протягом наступного року розраховується за формулою:  $p=1/1+e^{-z}$ , де  $z=16,14-1,05 \times R_{\text{ТАМХ}}$ . Об'єднані тести для коефіцієнтів моделі (від'ємне значення подвоєного логарифма цієї функції  $-2 \log (2LL)$ ), показник  $\chi^2$  та параметри Кокса / Снелла і Нейджелкерка свідчать про високу вірогідність достовірного прогнозу ризику розвитку хронічної дисфункції трансплантата).

Отримані дані вказують на статистично значущий асоціативний взаємозв'язок між динамікою загальновизнаного лабораторного маркера нефропатії і виразністю гемодинамічних порушень та змін васкулярної резистивності міждольових артерій у реципієнтів у віддаленій післяопераційній фазі.

Показано достовірне прогностичне значення ТАМХ інтерлобарних артерій (середній сегмент) при спектральній доплерографії ренального кровотоку в апіорній оцінці ризику розвитку пізньої дисфункції трансплантата, що дозволяє розглядати його як кумулятивний предиктор несприятливого прогнозу та потенційний фактор не тільки формування дисфункції трансплантата, а й можливої втрати ниркового трансплантата у пізньому післяопераційному періоді.

Основні положення розділу 4 представлено в працях автора: [1], [9], [10], [11].

## РОЗДІЛ 5

### ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БІОПТАТІВ НИРКОВОГО ТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПІЄНТІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИРАЗНОСТІ ПОРУШЕНЬ РЕНАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ

Ми провели патогістологічне дослідження змін біоптатів ниркового трансплантата у реципієнтів із нормальною функцією та хронічною дисфункцією нирки у пізньому післяопераційному періоді. Матеріал пункційної біопсії ренального трансплантата для мікроскопії обробляли стандартними гістологічними методами. Гістологічне дослідження біоптатів трансплантата нирки включало в себе світлову мікроскопію та імунофлюоресцентне дослідження на заморожених зрізах. При проведенні світлової мікроскопії виконували забарвлення гематоксиліном і еозином, ШИК-реакцію і забарвлення трихромом за Масоном, з подальшим вивченням на електронному мікроскопі. Морфологічну діагностику проводили відповідно до класифікації гострого відторгнення трансплантата Banff 2007.

Характеристика пункційних біоптатів ниркового трансплантата обстежених осіб згідно Banff-класифікації наведена у таблиці 5.1.

У групі пацієнтів зі збереженою депураційною функцією в 100 % визначався гломеруліт на стадії g1, тобто запальний процес окремих клубочків. У групі з пізньою дисфункцією ниркового трансплантата тільки 20 % пацієнтів мали статистично достовірний гломеруліт окремих клубочків (стадія g1) ( $p \leq 0,05$ ), а 80 % хворих мали статистично достовірний сегментарний або глобальний гломеруліт в 25–75 % клубочків (стадія g2) ( $p \leq 0,05$ ).

У пацієнтів з нормально функціонуючим НТ у 60 % (6 осіб) при дослідженні біоптатів ниркового трансплантата була виявлена t0 стадія тубуліту – відсутність мононуклеарних клітин в канальцях, а у 40 % пацієнтів цієї групи виявлена стадія інфламаторних процесів в канальцях t1 –

ділянки з 1–4 лімфоцитами в розрізі каналця або 10 сусідніх епітеліальних клітин.

Таблиця 5.1

**Характеристика пункційних біоптатів ниркового трансплантата  
обстежених осіб згідно Vanff-класифікації (2007)**

Показник	Збережена депураційна функція (N=10)		Пізня дисфункція ниркового трансплантата (N=10)	
	N	%	N	%
Кількісні критерії гломерулиту				
g0	–	0	–	0
g1	10	100,0	2	20,0 *
g2	–	0	8	80,0 *
g3	–	0	–	0
Кількісні критерії тубуліту				
t0	6	60,0	–	0
t1	4	40,0	3	30,0
t2	–	0	5	50,0 *
t3	–	0	2	20,0
Кількісні критерії інтимального артеріїту				
v0	–	0	–	0
v1	9	90,0	3	30,0 *
v2	1	10,0	4	40,0
v3	–	0	3	30,0 *
Кількісні критерії інтерстиціального фіброзу				
ci0	4	40,0	–	0 *
ci1	6	60,0	3	30,0
ci2	–	0	7	70,0 *
ci3	–	0	–	0

Примітка: \* – статистична значимість відмінностей порівняно із групою зі збереженою депураційною функцією НТ ( $p < 0,05$ ).

Виявлена наступна динаміка кількісних критеріїв тубуліту у пацієнтів з пізньою дисфункцією ниркового трансплантата: у третини пацієнтів (30 % або 3 особи) виявлена t1-стадія тубуліту з ділянками з 1–4 лімфоцитами в розрізі каналця або 10 сусідніх епітеліальних клітин. У половини пацієнтів цієї групи при дослідженні біоптатів ниркового трансплантата статистично достовірно ( $p \leq 0,05$ ) діагностована стадія тубуліту t2 – це ділянки з 5–10 лімфоцитами / зріз каналця. Серед пацієнтів цієї групи 20 % мали наступну гістологічну картину стадії тубуліту t3 – ділянки з більше, ніж 10 лімфоцитами / зріз каналця, або присутність принаймні двох ділянок деструкції базальних мембран каналців, що супроводжуються i2-i3 запаленням і t2 тубулітом в інших ділянках зрізу.

Явища тубуліту можуть зустрічатися в атрофованих каналцях в біоптатах пацієнтів без явищ відторгнення. Тому для визначення індексу тубуліту необхідно вибирати каналці з непотовщеною базальною мембраною на препаратах, забарвлених ШИК (PAS)-реакцією. Деяка ступінь каналцевої дисфункції може спостерігатися також при вірусних патологіях, зокрема, при інфекції поліоми-вірусом, а також при виникненні посттрансплантаційного лімфопроліферативного захворювання. Діагностичні критерії хронічного відторгнення не є специфічними, пошук дослідниками характерних ознак даної патології триває.

У 90 % пацієнтів зі збереженою депураційною функцією ниркового трансплантата діагностована стадія v1 кількісних критеріїв інтимального артеріїту – легкий / помірний інтимальний артеріїт принаймні в одному розрізі артерії при дослідженні біоптатів, а у 10 % виявлена стадія v2 – важкий інтимальний артеріїт (більше 25 % втрати поперечного розрізу артерії) принаймні в 1-й артерії. У той же час в групі пацієнтів із пізньою дисфункцією ниркового трансплантата третина пацієнтів (30 %, 3 людини) мала статистично достовірну v1-стадію інтимального артеріїту – легкий / помірний інтимальний артеріїт принаймні в одному розрізі артерії ( $p \leq 0,05$ ) і стільки ж пацієнтів мало статистично достовірну v3-стадію інтимального

артеріїту – фібриноїдний некроз артерії або / і трансмуральний артеріїт із некрозом гладком'язових клітин медії ( $p \leq 0,05$ ). У цій же групі у 40% пацієнтів виявлена при біопсії v2-стадія інтимального артеріїту – важкий інтимальний артеріїт (більше 25 % втрати поперечного розрізу артерії) принаймні в 1-й артерії.

В останній модифікації Banff-схеми підкреслюється необхідність діагностувати інтимальний артеріїт більшою мірою за наявністю лімфоїдних клітин позаду ендотелію, ніж просто за маргінацією лімфоцитів, а також диференціювати даний вид артеріїту від аналогічних із запаленням медії та фібриноїдним некрозом судинної стінки. Останні зміни можуть зустрічатися при важкому кризі відторгнення, але зазвичай у поєднанні з ендотеліалітом (трансмуральний артеріїт).

Кількісні критерії інтерстиціального фіброзу в підгрупі пацієнтів без ознак дисфункції ниркового трансплантата на стадії c10 діагностовано у 40 %, що візуалізувалося інтерстиціальним фіброзом не більше 5 % площі коркової зони. У 60 % пацієнтів цієї групи виявлена c11 стадія інтерстиціального фіброзу – легкий інтерстиціальний фіброз 6–25 % площі кори. У пацієнтів із ознаками дисфункції ниркового трансплантата другої підгрупи 30 % (3 особи) мали c11 стадію інтерстиціального фіброзу з гістологічними ознаками легкого інтерстиціального фіброзу 6–25 % площі коркового шару. 70 % пацієнтів цієї групи мали статистично достовірну ( $p \leq 0,05$ ) стадію c12 інтерстиціального фіброзу – помірний фіброз 26–50 % площі коркової зони, при зіставленні з особами з більш високими значеннями швидкості клубочкової фільтрації та низьким рівнем сироваткового креатиніну (1 підгрупа).

Таким чином, незважаючи на те, що оцінка біоптатів трансплантованої нирки багато в чому суб'єктивна, проте застосування напівкількісної оцінки патологічних знахідок за Banff-схемою продемонструвало хорошу відтворюваність даного методу. З огляду на той факт, що дослідження показали хорошу кореляцію такого підходу з результатами лікування, а

також з прогнозом, це стало підставою для застосування даної методики у наших пацієнтів в даній роботі.

Отримані дані статистично значимо свідчать як про наявність істотних патоморфологічних змін пункційних біоптатів ниркового трансплантата, так і про високий ризик дисфункції саме в групі пацієнтів з діагностованим порушенням гемодинаміки за даними доплерографії судин ниркового трансплантата.

Гістологічна картина з наявністю імунно-запальних процесів у всіх відділах нефрона з паралельним формуванням інтерстиціального інфільтрату / фіброзу та елевацією васкулярного опору внутрішньониркових артерій та інтимального артеріїту була достовірно характерна і специфічна для більшості осіб групи з лабораторними проявами дисфункції НТ.

Далі, ми провели оцінку степеню взаємозв'язку між наявністю порушень ренального кровотоку (за показником ТАМХ, дихотомічна змінна, порогове значення 15 см/с) з одного боку, та виразністю патогістологічних змін (стадії 0–3 за Banff-класифікацією біоптатів для гломерулиту, тубуліту, інтимального артеріїту та інтерстиціального фіброзу) з іншого, методом кореляційного аналізу Кендала. Отримані дані свідчили про наявність достовірної залежності між ступенем хронічної дисфункції трансплантата та інтимального артеріїту / інтерстиціального фіброзу (Kendall tau rank correlation coefficient склали  $\tau$  -0,69 ( $p < 0,05$ ) та  $\tau$  -0,81 ( $p < 0,01$ ) для інтимального артеріїту та інтерстиціального фіброзу, відповідно).

## Резюме

Оцінка гістологічних змін біоптатів ниркового трансплантата за Banff-класифікацією показала, що у реципієнтів із хронічною дисфункцією трансплантата у пізньому післяопераційному періоді спостерігаються більш виразніші патологічні патоморфологічні зміни, у порівнянні із пацієнтами нормальною функцією трансплантата, які характеризувалися більш частою наявністю гломерулиту ( $\chi^2_{g1}=33,47$ , ( $p < 0,001$ ) та  $\chi^2_{g2}=31,16$ , ( $p < 0,001$ )),



тубуліту ( $\chi^2_{t2}=20,83$ ,  $p<0,001$ ), інтимального артеріїту ( $\chi^2_{v1}=27,13$ , ( $p<0,001$ ) та  $\chi^2_{v2}=15,5$ , ( $p<0,001$ )) та інтерстиціального фіброзу ( $\chi^2_{ci0}=17,86$ , ( $p<0,001$ ) та  $\chi^2_{ci2}=27,46$ , ( $p<0,001$ )).

Отримані дані також достовірно свідчать про наявність зв'язку між виразністю порушень гемодинаміки за даними доплерографії НТ та ступенем патогістологічних змін в трансплантаті. У міру зростання порушень ренальної гемодинаміки показник ТАМХ на рівні спектру інтерлобарних артерій (середній сегмент) зворотно корелює із ступенем гістологічних патологічних знахідок згідно Vanff-класифікації біоптатів нирки ( $T_{Kendall(v-TAMX)} -0,69$  ( $p<0,05$ ) і  $T_{Kendall(ci-TAMX)} -0,81$  ( $p<0,01$ ) для інтимального артеріїту та інтерстиціального фіброзу, відповідно).

Основні положення розділу 5 представлено в працях автора: [6], [12], [13].

## ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

В дисертаційному дослідженні проведено вивчення особливостей перебігу дисфункції ниркового трансплантата в пізні терміни, показані переваги використання ультразвукового дослідження щодо раннього виявлення вказаних ускладнень. Для виконання поставленої мети та завдань дослідження було обстежено 60 хворих з виконаною трансплантацією (спорідненою або трупною), 50 % із яких мали лабораторні прояви нефродисфункції у пізній післяопераційний період, а 50 % були зі збереженою депурацією. Всім хворим було проведено ультразвукове дослідження нирок та доплерографія ренальної гемодинаміки.

Ведення хворих із термінальною стадією хронічної ниркової недостатності (ТХНН) на сьогоднішній день представляє одну з найактуальніших проблем клінічної медицини, враховуючи неухильне зростання числа хворих на цю патологію на 12 % в Україні і на 5 % у всьому світі щорічно [168], а також відносно недосконалі методи замісної ниркової терапії [169]. Одним з методом лікування цього стану є трансплантація органу зі збереженою функцією [170], який у порівнянні з хронічним гемодіалізом значно покращує якість життя пацієнтів, а також суттєво зменшує фінансові витрати на лікування [171], що вже відчувається через рік після трансплантації. Протягом багатьох років після пересадки нирки не тільки підтримується життя таких пацієнтів, але і досягається їх досить повна медична, а нерідко і трудова реабілітація [172].

Проте поряд із досягнутими успіхами в цій області оперативної нефрології залишаються невирішеними цілий ряд серйозних проблем, серед яких особливе місце займають питання дисфункції ренального трансплантата.

В профілактиці дисфункції ниркового трансплантата повинні проводитись заходи щодо встановлення факторів ризику для донора та перед усім для реципієнта [173]. При вивченні реципієнтів є патології, які спочатку

були віднесені до категорії виключення (цукровий діабет типу 2 та помірна артеріальна гіпертензія), проте існують дослідження, в яких отримані позитивні результати лікування таких пацієнтів [174,175]. Другим напрямком в профілактиці дисфункції використовують визначення показників системи комплементу, що задіяна в процесах хронічного антитіло-опосередкованого відторгнення (ХАОВ) та рецидивуючої антитіло-опосередкованої (IgA) нефропатії (РАОН), які можуть мати важливе значення в розвитку пізньої дисфункції трансплантата [176]. В новітніх дослідженнях показано, що в периферичній крові пацієнтів із прогресуючою нефропатією за станом паттерну CD46 та CD55 як білкових регуляторів комплементу, дефект периферичної експресії гена CD46 не корелює зі швидкістю клубочкової фільтрації вибірки, але асоційований з більш високою щорічною втратою швидкості клубочкової фільтрації [177]. Відносно ХАОВ вивчався C1-інгібітор через його здатність ефективно блокувати як класичні, так і лектинові шляхи активації, збільшена експресія C1-Inh у тканині трансплантата нирки може бути ознакою підвищеної активності системи комплементу [178]. У цій когорті був встановлений тісний взаємозв'язок між донор-специфічними антитілами (DSA) та гістологічною картиною антитіло-опосередкованого відторгнення (ABMR), включаючи вже описані ураження при ABMR (васкуліт, хронічне потовщення інтими, C4d-негативний ABMR) [179]. Незважаючи на те, що неспецифічний артеріолярний гіаліноз представляє компонент нефротоксичності інгібітору кальциневрину, і тому зниження рівня інгібітору кальциневрину може лежати в основі цього спостереження, і частково пояснити попередні спостереження, що зв'язують артеріолярний гіаліноз із нефротоксичністю інгібітору кальциневрину для поліпшення результату трансплантації [180].

Наявність DSA було виявлено у 33 % пацієнтів із ABMR. Хоча його частота була подібною у підгрупах із ABMR, його наявність була пов'язана з меншим періодом початку виникнення ниркової дисфункції трансплантата, можливо, представляючи маркер більш агресивного алоїмунітету. Це,

безумовно, відбивається на швидких темпах відторгнення, виявлених у пацієнтів, які раніше мали антитіла [181]. Невідповідність також виявляється у 50 % пацієнтів з TCMR-асоційованою недостатністю трансплантата, або відторгнення опосередковане Т-клітинами (with T-cell mediated rejection), яке спостерігалось у будь-який час протягом 1 місяця. Відторгнення через TCMR через 10 років (n=3) загалом узгоджене з останніми даними, що свідчать про повну відсутність TCMR при біопсії після 10 років [182]. Дійсно, справжній внесок TCMR може бути недооцінено через брак протокольних біопсій та можливу роль TCMR в деяких випадках, позначених як переважно ABMR. У деяких пацієнтів з TCMR виявлено мікросудинне запалення, яке є визнаним явищем. Хоча не було виявлено циркулюючі анти-HLA DSA, і, хоча й було сказано, що виявлення анти-HLA DSA є необхідною умовою діагностики ABMR [183], можна стверджувати, що ці випадки є вторинними ABMR для не-HLA-антитіл, які не були виявлені.

Інтерстиціальний фіброз або тубулярна атрофія (IFTA) за відсутності визначених імунних / запальних уражень були основною причиною невдачі трансплантації в цій серії, особливо у випадку пізніх відторгнень трансплантатів. Інші дослідження показують, що таке ураження є неважливим, хоча їх дизайн був таким, що IFTA, ймовірно, був недостатньо представлений [184]. Невдачі, пов'язані з дисфункцією ниркового трансплантата через IFTA за відсутності виявленої основної причини, становили 5,8 % після середнього спостереження за 5 років проти 5,5 % (4/73) у поточному дослідженні. По закінченні 5-ти і 10-ти років відторгнення після трансплантації все частіше стали виникати по причині IFTA. І саме ці невдачі в пізньому періоді довели свою стійкість до прогресу та розвитку практики трансплантації протягом останніх 25 років [185].

При деяких біопсіях з IFTA спостерігалось запалення за відсутності інших запальних діагнозів. Це було обмежено лише ділянками фіброзу або присутністю в нервових ділянках, але за визначенням не відповідало критеріям відторгнення. Аналіз підгрупи показав цікаві клініко-патологічні

кореляції. Зокрема, випадки неприйняття та пізнього відторгнення були унікальними для групи з запаленням в нервових ділянках, при цьому ці пацієнти відчували більш жорстку дисфункцію трансплантата.

Проте у більшості пацієнтів з ІГТА не було виявлено жодного запалення чи запалення, що обмежується фіброзом. Клінічна характеристика пацієнтів з цими знахідками була подібною, без великої кількості відхилень або невідповідностей, та подібною швидкістю зниження функції трансплантата.

Важливе питання, що випливає з поточного дослідження, полягає в тому, чому ІГТА може прогресувати при відсутності запального процесу, який раніше називали «таємничий дизрегуляторний фіброз» [185]. Останні доповіді пропонують нове розуміння цього процесу та включають в себе епігенетичні механізми, що призводять до конститутивної активації фібробластів [84] та повторної експресії ембріональних генів з пошкоджених тканин, що призводить до неадаптивного фіброгенезу в нирці [186]; фіброз призводить до локальної гіпоксії, що призводить до гіпоксичного ураження сусідньої тканини та самопоглинаючого циклу пошкодження [187]; знижена маса нефрона при асоційованій гломерулярній гіперфільтрації та протеїнурії є механізмами, більш специфічними для анатомічної структури нирок [188]. Таким чином, «фіброз спричиняє фіброз», і терапія, спрямована на це явище, доводить свою цінність при трансплантації [189]. Нарешті, поширеність важкого артеріолярного гіалінозу у трансплантатах із ІГТА (зокрема, коли ІГТА присутній без супутнього запалення) також говорить про роль хронічної токсичності кальциневрину, яку також не слід забувати [190].

Результати вищезазначених досліджень потребують інтерпретації в контексті зміни обличчя трансплантаційної імуносупресії та демографії донорів / реципієнтів. Це підтверджує важливість АВМР при пізньому відторгненні ниркових трансплантатів та підкреслює актуальність прогресуючого фіброзу як важливого шляху в напрямку функціональної неспроможності трансплантата та необхідності втручання лікаря. Розуміння

справжнього спектра причин відторгнення ниркового трансплантата є важливим кроком у поліпшенні клінічної практики шляхом індивідуалізації догляду пацієнтів.

Багато спроб було зроблено різними дослідниками для оцінки функції НТ за допомогою кольорової та спектральної доплерівської сонографії [191]. Базуючись на основі вимірювань резистивного індексу, кольорова доплерівська сонографія має певні обмеження в диференціації різної етіології дисфункцій ниркового трансплантата [192]. При нирковій трансплантації, доплерівське дослідження виявляє зміни кортикальної перфузії, від якої залежить цілісність дрібних судин, що зазвичай страждають в першу чергу при дисфункціях НТ, особливо при гострому відторгненні, гострому тубулярному некрозі (ГТН) та циклоспориновій нефротоксичності. Обидва гострі відхилення та ГТН впливають на мікроциркуляцію або через пряму травму стінки судин або опосередковано через стиснення капілярного просвіту та інтерстиціальний набряк. У багатьох дослідженнях вивчається інформативність доплерівського дослідження для виявлення повільного току крові в цих областях дрібних судин або через безпосереднє ушкодження тканин нирки, як при гострому відторгненні, або непрямого ушкодження, як при ГТН.

В нашому дослідженні при оцінці НТ у пацієнтів із нормальним значенням креатиніну плазми в В-режимі та проведенні топометрії отримані наступні результати: товщина паренхіми  $18,23 \pm 0,35$  мм, коркової речовини –  $7,15 \pm 0,20$  мм, корково-медулярне диференціювання в переважній більшості визначалося як чітке в 92,31%, нечітке – у 7,69% обстежених пацієнтів, ехогенність ниркової тканини у всіх пацієнтів була середньої (100%). ЛШК в основній вені склала в середньому близько  $34,06 \pm 3,18$  (27,69–40,43) см/с. Аналогічні дослідження у пацієнтів з порушеною депураційною функцією показали наступні результати: при оцінці НТ в В-режимі товщина паренхіми склала  $17,35 \pm 0,45$  (16,45–18,25) мм, коркової речовини –  $7,8 \pm 0,28$  (7,25–8,35) мм. Корково-мозкове диференціювання в

переважній більшості визначалося як чітке в 73,01% обстежених пацієнтів, ехогенність ниркової тканини була підвищеною у 23,1% пацієнтів. ЛШК в основній вені склала в середньому близько  $23,98 \pm 2,22$  (19,54–28,43) см / сек.

Як свідчать отримані результати, у пацієнтів зі збереженою функцією нирок при СТН показник ПСШ ОСНА виявився на 32,89 % вище, ніж при СТН при ренальній дисфункції. При трупній трансплантації нирок відмінність між пацієнтами із наявністю та відсутністю ренальної дисфункції складала 2,08 %, не будучи значущою. Однак, найбільших відмінностей вдалося досягти за такими показниками як КДШ ОСНА і ТАМХ. КДШ ОСНА у пацієнтів зі збереженою функцією нирок при СТН на 76,77 % перевищувала кінцеву діастолічну швидкість кровотоку по ОСНА по відношенню до пацієнтів із порушеною функцією нирок. Цей же показник при трупній трансплантації нирок превалював у пацієнтів зі збереженою функцією нирок порівняно з пацієнтами з ренальною дисфункцією на 44,83 %. Відносно ж такого показника ниркової гемодинаміки, як ТАМХ, при спорідненій трансплантації нирки і збереженій ренальній функції різниця складала 54,65 % по відношенню до пацієнтів із СТН та нирковою дисфункцією. Різниця між пацієнтами ТТН із збереженою і порушеною ренальною функцією щодо ТАМХ детерміновано на рівні 21,63 %, на користь пацієнтів без проявів дисфункції.

У верхньому сегменті кінцева діастолічна швидкість кровотоку по МДГНА групи СТН зі збереженою ренальною функцією перевищувала аналогічний показник у реципієнтів СТН з порушеною ренальною функцією на 53,79 %, а по відношенню до пацієнтів із ТТН різниця склала 67,75 % також на користь пацієнтів із збереженою депураційною функцією. ТАМХ МДГНА верхнього сегмента реципієнтів СТН зі збереженою функцією нирок превалювала над аналогічним показником реципієнтів з порушеною нирковою функцією на 51,67 %, а в групах із ТТН – на 58,88 %.

Різниця показників КДШ МДГНА середнього сегмента верифікована на рівні 49,16 % для СТН і 62,30 % для ТТН, з переважанням показників

пацієнтів групи зі збереженою депураційною функцією. Показник ТАМХ МДГНА середнього сегмента відрізняється при СТН між реципієнтами зі збереженою і порушеною ренальною функцією на 39,72 % на користь перших, а при ТТН – на 44,67 % також на користь пацієнтів без ниркової дисфункції.

У нижньому сегменті КДШ МДГНА при нирковій дисфункції та СТН була менше на 75,13 % порівняно з реципієнтами з нормальною ренальною функцією, а в разі трупної трансплантації різниця складала 90,27 % також на користь трансплантата зі збереженою ренальною функцією. А систолодіастолічне співвідношення було більше в групах із порушеною депураційною функцією: на 13,21 % при СТН і на 25,77 % при ТТН. ТАМХ пацієнтів СТН з нормальною ренальною функцією була більше на 73,26 % порівняно з пацієнтами з нирковою дисфункцією, а при ТТН – на 79,78 % також на користь пацієнтів із збереженою депураційною функцією нирок. Тобто в нижньому сегменті МДГНА відмінності показників пацієнтів з різною ренальною функцією більш істотні.

Резюмуючи отримані дані, можна зробити висновок, що показник ТАМХ є важливим параметром і ключовим маркером дисфункції при початковій стадії розвитку ниркової недостатності, адекватно відображає функціональний статус трансплантованої нирки.

Як свідчать дані, отримані нами в ході регресійного аналізу (взаємозв'язок між величиною РІ МДГНА середнього сегменту і креатиніном найбільш адекватно характеризувала модель регресії експоненційної (зворотного логарифму) моделі регресії такого вигляду: Креатинін=55,2852 \* exp (0,7664 \* РІ МДГНА). При цьому слід зазначити, що похибка апроксимації і величина залишкової дисперсії показують високу точність лінійної моделі, таким чином, завдання регресійного аналізу можна вважати вирішеним (R=0,48, R<sup>2</sup>=0,23, нормований R<sup>2</sup>=0,22 при F=23,19, стандартна помилка 0,114, p<0,01). Зафіксована, поступово наростаюча по експоненті, взаємозалежність показує, що при рівні РІ МДГНА більше



1,0 ум.од., більше 85 % реципієнтів мають рівень креатиніну понад 110 мкмоль/л, що вказує на наявність ренальної дисфункції. Більш того, було показано, у пацієнтів у віддалені терміни після ТН при рівні РІ МДГНА середнього сегменту більш 1,0 ум.од. достовірно частіше реєструються низькі значення ЛШК в основній вені (менше 20 см/сек.) при  $\chi^2=7,14$  при  $p<0,01$ .

Отримані результати дослідження наглядно свідчать, що показник РІ МДГНА є важливим параметром не тільки в ранньому періоді після ТН як маркер відторгнення або ішемії, але і може використовуватися як діагностичний та як потенційний прогностичний параметр дисфункції трансплантата в пізні терміни (понад 3 місяці).

Ультразвукова доплерографія є стандартом для багаторазового моніторингу стану ниркового трансплантата і гемодинамічних змін в судинах трансплантата. Проведений порівняльний аналіз за допомогою комплексного ультразвукового дослідження (сірошкального дослідження із застосуванням кольорового і спектрального доплерівського сканування) показників кровотоку не дав істотних відмінностей у пацієнтів з СТН і ТТН та збереженою функцією трансплантата в пізній післяопераційний період, крім деяких змін РІ МДГНА.

Встановлення доплерографічних показників для ТН із збереженою депураційною функцією відкриває широкі можливості в неінвазивній оцінці змін ТН, виявленні перших ознак та прогресування дисфункції, а також поліпшення виживаності трансплантата.

У пацієнтів із спорідненою і трупною ТН і порушеною депураційною функцією в пізній післяопераційний період реєструються більш низькі значення ТАМХ на рівні нижнього сегменту міждольових гілок ниркових артерій, в порівнянні з пацієнтами без ренальної дисфункції (для ТТН 73 %, при СТН 80 %,  $p<0,01$ ), що може бути достовірним як діагностичним, так і прогностичним критерієм розвитку ниркової дисфункції.

При ТАМХ інтерлобарних артерій менше 15 см/с вірогідність виявлення клінічних ознак формування порушення функціонального статусу ренального трансплантата, незалежно від оцінки сегменту нирки, становить більше 90 % у реципієнтів у віддаленому післятрансплантаційному періоді.

Результати нашої роботи узгоджуються з даними інших дослідників. Так, у дослідженні автори спостерігали 64 епізоди гострого відторгнення і 12 епізодів ГТН. Середні значення RI були вище норми в обох випадках, як при гострому відторгненні, так і при ГТН. Підвищення RI в нирках відбувається при різних станах, таких, як тромбоз ниркової вени, інфекція трансплантата, накопичення компресійної периренальної рідини, обструктивна уропатія [193]. Як ретроспективні, так і проспективні дослідження показали, що нормально функціонуючі ниркові трансплантати, та ті, що мають дисфункцію трансплантата, не диференціюються суттєво за значеннями RI [194]. Крім того, деякі випадки гострого відторгнення трансплантата мали нормальні значення RI [195]. Однак, вимірювання динаміки резистивних індексів можуть мати сенс, як повідомляє Konety та Jordon, 2000 [196], які зафіксували, що резистивний індекс має тенденцію до збільшення як за гострого відторгнення, так і за ГТН, але він зменшується після певного періоду ГТН, і навпроти, RI зберігається високий або прогресує під час гострого відторгнення.

Як правило, кольоровий доплер здатний відтворювати три параметри сигналів, включаючи напрямок та частоту потоку, а також їх елевацію понад нормативних значень. Power Doppler відображає параметри, не враховані попереднім методом, інтенсивність або напругу сигналу. В дослідженні зменшення кортикальної перфузії було постійною особливістю різного за причинами гострого відторгнення НТ. Оцінка кортикальної перфузії (КП) за допомогою доплерографічного обстеження проводилася суб'єктивно, використовуючи систему оцінки перфузії тканини, при якій нормальний рівень КП (P0) визначав гомогенне кровопостачання кортикального шару до капсули трансплантата; знижена КП (P1) представляла собою коркові судини

інтерлобарного рівня живої субкапсулярної кортикальної зони без сигналів кольорового потоку або суттєво зниженою КП (P2), що відображає розсіювання сигналів кровотоку кортикального відділу в інтерлобарних артеріях.

Незважаючи на те, що всі донори були живими, по-перше, та родичами для пацієнтів, по-друге, ГТН виник у 12 випадках через застосування нової методики лапароскопічної нефректомії у чотирьох випадках і через множинну ниркову артерію в інших восьми випадках; отже в цих випадках була тривала ішемія НТ. Зміна режиму доплера з P0 у восьми випадках в перші 5–7 діб на режим P1 після цього періоду, ймовірно, пов'язана з вираженим набряком і тривалою компресією дрібних судин кори, дистальних та дугоподібних артерій, що відобразилося в кортикальній гіперперфузії (P1), яка відповідає таким випадкам гострого відторгнення НТ, як GI та GII.

Патологістологічні діагнози базувалися на банфській схемі (Banff Schema) 1997 р. [197], згідно якої гостре відторгнення було класифіковано за трьома оцінками (G): м'яке (GI) зі значною інфільтрацією та помірним тубулітом, але без васкуліту; помірне (GII) зі значною інфільтрацією, важким тубулітом, легким та помірним васкулітом; важке (GIII) із важким артеріїтом інтими, інтерстиціальною кровотечею та фокальними некрозами. Зміни на кордоні тканин зараховувалися лише у випадку легкого тубуліту та легкої чи помірної інтерстиціальної інфільтрації.

Випадки ГТН із виявленою гіперперфузією мали досить тривале за часом відновлення порівняно з іншими випадками, при яких також виявили постійний доплерівський малянок P0 від початку дисфункції трансплантата. Доплерівське обстеження в цьому дослідженні виявило майже постійну ознаку гострого відторгнення (93 %) – кортикальну гіперперфузію під час гострої фази дисфункції трансплантата, в той час як ця ознака була відсутня у випадках ГТН, особливо в перші 5–7 діб. Ці результати суперечать дослідженням деяких авторів, таких, як Н. Trillaud та співавт. [198], які повідомили, що потужності доплерівського вимірювання

значень RI не допомогли розрізнити тубулопатію і відторгнення. Також, M. D. Hilborn та співавт. [199] запропонували не співвідносити дані зміни доплерівських параметрів із патологічною класифікацією відторгнення, так як перебіг гострого відторгнення на стадіях GI та GII не має локальних функціональних судинних змін. Крім того, дані результати підтвердили, що доплер може бути корисним для диференціації між ГТН із набряком трансплантата зі зменшеною, але збереженою перфузією з одного боку, та гострим відторгненням трансплантата зі зменшеною перфузією, з іншого боку [200]. Дані висновки узгоджуються з багатьма сцинтиграфічними дослідженнями, що повідомили про збереження кортикальної перфузії при ГТН [201]. P. S. Sidhu та співавт. [202] наголошують на значенні доплерографічного обстеження при діагностиці гострого відторгнення НТ зі специфічністю 100 %, із позитивним прогностичним значенням 100 % і негативним прогностичним значенням 33 %. Співвідношення між доплерографічною оцінкою RI та рівнем сироваткового креатиніну виявилось статистично значущим у випадках гострого відторгнення НТ, що узгоджується з даними L. Gaschen та співавт. [203], які повідомили про те, що кореляція між доплерівським значенням кровотоку по інтерлобарній судинній системі (PI) та значенням рівнів креатиніну є статистично значущим. Тим не менше, H. Trillaud та співавт. [198] не знайшли значної кореляції між рівнями доплерівських значень кровотоку та кліренсом креатиніну в ранній післяопераційний період, але у цих дослідників була статистично достовірна кореляція між кліренсом креатиніну та доплерографічним дослідженням через 12 місяців після трансплантації, тобто в пізній післяопераційний період.

Прогноз як для пацієнта, так і для виживання органу після трансплантації нирок істотно збільшився протягом останніх десятиліть [204]. У 2007 році трансплантація нирок в США призвела до 91 % виживання трансплантата протягом першого року та 97 % виживання [205] при трансплантації нирок від живих донорів [206]. Для моніторингу реципієнтів

трансплантатів нирок та раннього виявлення відторгнення лікарі постійно шукали доступні методи, що поєднують в собі високу чутливість та специфічність.

У знаковому проспективному дослідженні, проведеному J. Radermacher та співавт. [207], індекс ультрасонографічного RI – резистивного індексу НТ більше 0,80 був ідентифікований як потужний предиктор відліку кінцевої точки виживання НТ після пересадки нирок (тобто зменшення кліренсу креатиніну <50 %, потреба в діалізі або смерть пацієнта). У багатовимірному аналізі нирковий RI>0,80 був пов'язаний з більш високим відносним ризиком досягнення цієї кінцевої точки в порівнянні з протеїнурією >1 г/добу, симптоматичною цитомегаловірусною інфекцією та іншим. Автори дійшли висновку, що жоден з різних традиційних факторів ризику для негативного результату після трансплантації, включений у їх дослідження, не наближався до прогностичного значення RI>0,80. Однак, незважаючи на його силу, це дослідження має досить велике обмеження в дизайні. Часові рамки, в яких проводились вимірювання RI склали в середньому 40 місяців, діапазон 3–317 місяців. На основі клінічного досвіду можливо припустили, що ниркове значення RI, отримане в ранніх термінах після трансплантації нирки може бути менш придатним для прогнозування результатів, ніж в більш пізніх вимірюваннях RI, так як вони зазнають істотних індивідуальних коливань в величині RI в ранніх термінах після трансплантації.

Низка авторів проводили ретроспективний одноцентровий аналіз вимірювань RI та його здатність прогнозувати виживання нирки, особливо з огляду на часовий момент виміру RI. Вони висунули гіпотезу, що прогностична сила RI варіює від інтервалу часу після трансплантації нирок. Аналіз [208] базується на УЗД вимірах внутрішньониркового артеріального RI, які були виконані в трансплантологічному відділенні Aachen University Hospital протягом 13 років. Всього було зафіксовано 396 пацієнтів (222 (56 %) чоловіків) із 5717 скануваннями. У дослідження було включено

лише 88 (22 %) таких пацієнтів (52 (59 %) чоловіків), які мали принаймні одне вимірювання RI у трьох заздалегідь визначених періодах часу (0–3, 3–6 та 12–18 місяців) після трансплантації. Було включено лише перше значення RI, виміряне за період часу (0–3 місяці: медіана 8 діб, діапазон 1–46 / середнє значення 10,8, SD 7,9; 3–6 місяців: медіана 92 доби, діапазон 92–181 / середнє значення 121,6, SD 26,8 і 12–18 місяців: медіана 417 діб, діапазон 367–546 / середнє значення 427,4, SD 48,2). Автори вибрали ці три періоди часу, щоб перевірити гіпотезу про те, що RI вимірювання в ранні терміни після трансплантації (від декількох днів до декількох тижнів) є, через вплив багатьох факторів, менш адекватним прогностичним фактором, що визначає виживаність трансплантата, ніж RI, отримані пізніше (кілька місяців після трансплантації). Тому автори включили як амбулаторних, так і лікарняних пацієнтів одразу після трансплантації в перший період часу вимірів RI. Третій період часу було вибрано з огляду на клінічний досвід, що нирковий RI змінюється в перші місяці після трансплантації, а потім стабілізується через 9–12 місяців після трансплантації.

Один (1,1 %) пацієнт мав три, а два пацієнта (2,3 %) мали дві трансплантації нирок. Під час трансплантації середній вік пацієнтів становив 44 роки (мінімум 10 років, максимум 68 років). Всі 88 пацієнтів отримали трансплантат нирки в Aachen University Hospital. Пацієнти ретроспективно були стратифіковані в дві групи відповідно до RI для їх НТ: ті, у яких  $RI > 0,75$  та  $RI \leq 0,75$ . Комбінована кінцева точка – це термінальна точка трансплантації, яка вимагає повторного встановлення хронічного діалізу або викликана смертю від будь-якої причини.

Даний аналіз підтверджує попередні результати [209] про значення RI в прогнозуванні виживання НТ або ризику смерті. Дослідження, проведені протягом останніх десятиліть, показали, що межі відхилення для RI коливаються від 0,68 до 0,80 [210]. У цьому дослідженні показник  $RI > 0,75$ , виміряний через 12–18 місяців після трансплантації, був єдиним значущим показником комбінованого кінцевого результату виживання трансплантата

або смерті в багатовимірній моделі. Пацієнти з  $RI > 0,75$  в 6 разів частіше мають відторгнення трансплантата або смерть, ніж у пацієнтів з меншим  $RI$ . Крім того, розрахункові прогностичні значення вказують на те, що  $RI$  нижче даного значення може слугувати показником сприятливого довгострокового результату. Всі інші клінічні змінні, внесені в багатоваріантну модель, не могли бути прогностичними для довгострокового результату.

Автори наголошують, що  $RI$ , виміряний протягом 6 місяців після трансплантації, не передбачає виживання трансплантата, тоді як  $RI$ , виміряний між 12 і 18 місяцями, демонстрував найвищу дискримінаційну міру всіх змінних. Ймовірно, це пов'язано з істотною індивідуальною варіабельністю  $RI$  одразу після трансплантації. Ці коливання можуть бути викликані важкими станами безпосередньо після операції, новими анастомозами ниркової артерії, післяопераційною гострою травмою нирки та можливим набряком трансплантата та оперативною травмою в цілому.  $RI$  нирки не є специфічним, і на нього впливають численні фактори, такі як гіпотензія, брадикардія, ручна компресія датчиком, гематома, накопичення рідини, токсичність інгібіторів кальциневрину, пієлонефрит, гострий тубулярний некроз, гломерулонефрит, гостре і хронічне відторгнення судин, нирковий тромбоз вен, затримка функції трансплантата та гостра пост-ниркова обструкція [211].

Література останніх років була суперечливою щодо прогностичної сили вимірів  $RI$  безпосередньо після трансплантації для виживання НТ. Великі дослідження Radermacher та M. T. Look із 601 і 425 пацієнтами не включали вимірювання  $RI$ , виконані раніше, ніж 3 та 4 місяці відповідно після трансплантації [212, 213]. S. Kahraman та співавт. [214] виявили співвідношення між  $RI$ , виміряним протягом першого тижня після трансплантації, і рівнем функції нирок через 1 місяць та 1 рік після трансплантації. Проте ці дослідники не використовували  $RI$  для прогнозування виживання трансплантата. Навпаки, H. Trillaud та співавт. [198] не вдалося підтвердити зв'язок між  $RI$ , виміряним протягом першого

тижня після трансплантації, і рівнем функції трансплантата через 12 місяців. А. Saracino та співавт. [215] було продемонстровано, що в групі з 76 пацієнтів, які перенесли трансплантацію нирки, RI, отриманий протягом 1 місяця після трансплантації, є прогностичним параметром для виживання трансплантата. Проте в цьому дослідженні кінцевою точкою було підвищення креатиніну в сироватці крові  $>50\%$ , а також відсутність втрати ниркового трансплантата чи його дисфункції. Нарешті, ще в одному дослідженні [216] відмітили значне прогностичне значення для виживання НТ при  $RI < 0,7$ , виміряного протягом 4 тижнів після трансплантації у групі з 121 пацієнта. Проте в цьому дослідженні 84% пацієнтів отримували нирки від живого донора. Відомо, що трансплантація нирок від кадаверного донора має набагато триваліший час як холодової так й теплової ішемії, а фактори, пов'язані з донорами, також можуть вплинути на ультразвукові характеристики цих нирок. Отже, прогностична цінність RI, які вимірюються незабаром після трансплантації, може бути різною, якщо нирка отримана від живого або трупного донора.

М. Т. Loock та співавт. [213] зазначали, що зміна  $RI \geq 10\%$  ( $\Delta RI$ ) від 4 місяців до 1 року після трансплантації є сильним предиктором втрати трансплантата, тоді як абсолютний RI в обох точках часу не міг бути значущим прогнозом ( $RI \geq 0,68$ ). У багатьох дослідників  $\Delta RI$  (як постійна змінна, так і категоріальна перемінна  $\geq 10$  або  $\geq 3\%$  після ROC-аналізу) не була значущим прогностичним фактором для відторгнення НТ.

Ретроспективний огляд 575 клінічних випадків трансплантації нирок із проведенням сонографії протягом 4 годин після операції трансплантації, виявив 16 випадків із такими патологічними судинними знахідками, що призвело до негайного повторного хірургічного втручання [217]. Незалежно від специфічного судинного діагнозу, виявленого при хірургічному втручанні, загальним у цій групі був надзвичайно низький паренхімальний кровоток згідно доплерівського дослідження. Кількісні доплерівські параметри варіювали, коливаючись між високим і низьким значенням пікової



систоличної швидкості (ПСШ), а форми сигналу змінювалися від нормального до *parvus tardus* або зворотного діастолічного потоку. Чотири пацієнти, які потребували перкутанних судинних втручань протягом декількох місяців після трансплантації, також мали значні зміни показників судинних функцій. У більшості випадків єдиною аномалією була підвищена ПСШ з нормальним або незначним зменшенням кольорового потоку. Ця група не потребувала хірургічних судинних процедур.

Надзвичайно низький паренхімальний кровоток також спостерігався у випадках тромбозу судин – артеріального або венозного. На жаль, негайна повторна операція виявилася менш успішною в цих ситуаціях. Жоден з випадків тромбозу ниркових вен не може бути реваскуляризованим. Можна припустити, що ці венозні тромбози швидко залучали як невеликі, так і великі судини, і їх не можна було змінити.

Більшість патологічних судинних змін характеризувалися лише підвищеною ПСШ, незважаючи на те, що авторами було використане порогове значення 300 см/с. Можливими причинами клінічно незначущих підвищених швидкостей є набряк при артеріальному анастомозі, певні похибки через відносно невеликі розміри судин та невідповідність співвідношення їх розмірів, а також труднощі з оптимальною доплерівською методикою сканування при безпосередніх післяопераційних дослідженнях [218]. Цікаво, що п'ять випадків високих швидкостей були пов'язані із значною кровотечею, що потребувало хірургічного втручання.

Кілька критичних зауважень можна зробити до цього дослідження. По-перше, це ретроспективний огляд, що обов'язково покладається на пошуки звітів про доплерографічне дослідження, медичні записи, виписки та хірургічні журнали, і, отже, можливо, відсутні деякі процедури, що повторюються, або невідображені результати певних сонографічних досліджень. Критерії включення цього дослідження вимагали проведення першої післяопераційної сонографії протягом 4 годин після операції трансплантації. Таким чином, 118 пацієнтів були виключені. Затримка в

проведенні першої післяопераційної сонографії у цих пацієнтів була, ймовірно, випадковим явищем, пов'язаним із наявністю персоналу та обладнання.

Ще одним критерієм є вибір 300 см/с як верхнього порогу для нормальної швидкості ниркових артерій. Незважаючи на те, що ПСШ більше 200 см/с вважається підозрілою в плані стенозу ниркової артерії [219], ці дослідження не розглядалися безпосередньо після посттрансплантаційної сонографії пацієнтів. Кілька невеликих досліджень вказують на те, що більша швидкість частіше спостерігається одразу після трансплантації, а з часом вона зменшується [220]. Тим не менше, рекомендується проводити сонографічне спостереження для підвищеної ПСШ, тому що у авторів було зафіксовано два випадки, які були підтверджені, і пацієнти лікувалися з приводу стенозу ниркових артерії через кілька місяців після трансплантації.

Це дослідження також може викликати суперечки з приводу якості сонограм, оскільки радіологи проводять рентгенологічні дослідження, а радіологи, які не мають спеціальної підготовки щодо ультразвукових досліджень, інтерпретують отримані дані. Цей недолік досвіду може призвести до технічно неякісних вимірювань ПСШ або резистивного індексу, заниження або підвищення показників сонографії, але в цілому це не було суттєвою проблемою дослідження.

Важливим є потенційна шкода від проведення негайної післяопераційної сонографії. Два пацієнти зі значними патологічними відхиленнями в показниках сонографічного дослідження повернулися в операційну, але потім з'ясувалося, що вони не потребували жодної хірургічної корекції. Можливо, що жоден із цих пацієнтів не потрапив повторно в операційну, якщо б не була проведена сонографія. Крім того, ми не маємо будь-яких додаткових лабораторних досліджень, які були б виконані виключно за результатами отриманої початкової сонографії.

Крім того, результати цього аналізу можуть не застосовуватися до інших центрів трансплантації. І різновид сонографічних аномалій, і частота

периопераційних хірургічних втручань відтворюють демографічні показники вищезначених авторами донорських нирок, а також їх клінічні шляхи та рішення.

Допплерівська сонографія стала першокласним методом візуалізації при оцінці ниркових трансплантатів, і дуже важливо знати, що вона може, а що не може виявити в плані прогнозу виживання НТ. Досить рідко сонографія показує зміну діастолічного потоку, що є ознакою надзвичайно високого судинного опору в дрібних внутрішньониркових судинах або магістральних екстраренальних судинах. У ниркових трансплантах цей високий судинний опір вказує на дисфункцію трансплантата і корелює з підвищеним ризиком втрати трансплантата. Діагностичні наслідки зворотного діастолічного потоку є досить неоднозначними, оскільки зворотний діастолічний потік може мати безліч причин, які потребують іншого підходу та мають різноманітні результати.

Залишаються суперечливими питання проведення біопсії НТ. Відносний ризик ускладнень процедури повинен бути зіставлений з можливою вигодою, і пацієнт повинен бути повністю інформований, перш ніж можна буде отримати протокол біопсії. Ризик проведення біопсії НТ за останні роки зменшився завдяки регулярному використанню голок для біопсії меншого калібру, біоптичних пристроїв для отримання тканин і ультразвукового контролю для процедури біопсії. НТ розташований ближче до поверхні тіла, ніж нативна нирка, що робить локалізацію органу для біопсії більш простою, ніж для нативної нирки. У літературі наведено дані, засновані на проведенні більш ніж 3500 протокольних біопсій, частота серйозних ускладнень варіювала від 0,4 до 1,0 % і дуже рідко призводила до втрати трансплантата [221]. При біопсії трансплантата важливо відібрати адекватний матеріал з коркового шару НТ, щоб отримати достовірну картину морфологічного стану органу і надати необхідну інформацію для подальших медичних рішень. Критерії Banff визначають адекватну вибірку кори як зразок, який містить не менше 10 клубочків і дві артерії. Відбір проб

мозкової речовини також може бути бажаним для оптимізації виявлення ранньої інфекції вірусом поліоми. Рекомендується отримати як мінімум дві ділянки тканини, переважно на деякій відстані один від одного, щоб оптимізувати вибірку патологічних процесів, таких як відторгнення і інфекція, які можуть бути вогнищевими в НТ [222]. Звичайній відбір проб, особливо протягом перших кількох місяців після трансплантації, забезпечує розпізнавання відторгнення на ранніх стадіях розвитку, коли терапевтичне втручання найбільш імовірно буде ефективним.

Підвищення рівня креатиніну в сироватці є найбільш широко використовуваним маркером для виявлення відторгнення або інших патологічних процесів в трансплантаті нирок, в тому числі в пізньому післяопераційному періоді. Проте, креатинін не є дуже чутливим маркером падіння ШКФ, і «субклінічне» відторгнення, включаючи клітинне відторгнення або опосередковане антитілами відторгнення, або інші процеси можуть виникати в трансплантаті з дуже незначними або без змін в сироватковому креатиніні [223]. Поява «хронічного відторгнення» у трансплантатах без документованих епізодів гострого відторгнення може бути викликана, принаймні частково, імунними реакціями, які не викликали помітного підвищення рівня креатиніну в сироватці, але привели до структурного пошкодження трансплантата.

На відміну від інших паренхіматозних органів, які використовують для пересадки, НТ можуть успішно використовуватися, навіть якщо під час забору донорського органу в останньому вже є значно виражені захворювання. Нирки, які використовуються для трансплантації, часто мають значні судинні захворювання, гломерулосклероз і/або інтерстиціальний фіброз з атрофією і втратою каналців. З метою оцінки придатності донорського органу для імплантації зазвичай використовують передімплантаційну «протокольну» біопсію нирок померлого донора для швидкої обробки. Базові постімплантаційні біопсії з оптимальною фіксацією і обробкою дозволяють виявляти і кількісно визначати гломерулосклероз,

хронічні судинні захворювання малих і великих судин, ступінь фіброзу, атрофію і втрату каналців, будь-які несподівані колишні захворювання [92]. Навіть трансплантати від живих донорів можуть мати значну вихідну патологію [93]. Важливо мати точну базову оцінку цих змін, щоб будь-які патологічні зміни в більш пізні періоди після трансплантації, можна було правильно інтерпретувати як раніше існуючі або такі, що розвиваються в НТ [116]. Протокол постімплантаційної біопсії може також виявити дуже раннє відкладення комплексу у пацієнтів з високим ризиком відторгнення, яке опосередковане антитілами [222].

Інший контекст, в якому біопсії НТ виконуються регулярно, це встановлення причин відстроченої функції трансплантата. На фоні вже підвищеного рівня креатиніну в сироватці, що часто вимагає діалізу, відторгнення може трапитись і бути не виявленим при клінічній оцінці або лабораторних дослідженнях. Якщо виявлено відторгнення, тоді можливо своєчасно розпочати відповідну терапію, щоб запобігти значному пошкодження НТ і поліпшити результат.

Як відзначали D. Rush та співавт., інші процеси, які можна виявити за допомогою протокольної біопсії, включають хронічну токсичність інгібітору кальциневрину (ХТІК), інфекцію вірусом поліоми і ранній фіброз незалежно від причини. Раннє виявлення цих патологічних процесів може призвести до більш успішного втручання для запобігання прогресування, що включає зниження дози або припинення прийому інгібіторів кальциневрину (ІК), якщо виявлені морфологічні ознаки токсичності і зниження імуносупресії для контролювання поліомавірусної нефропатії. Якщо в НТ розвивається фіброз, то може бути розпочато терапію блокаторами рецепторів ангіотензину II або інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту [224]. Інші потенційні антифіброгенні стратегії, які включають цис-ретиноеву кислоту [225], мікофенолат мофетіл [75], блокатори ендотеліну і/або анти-TGF- $\beta$  [226] також може бути ефективними. Крім того, потенційно фіброгенних препаратів, таких як ІК, можна зменшити або уникнути, якщо це

необхідно. Для кількісної оцінки фіброзу трансплантата є безліч методик [227], які стають все більш простими у використанні і стають все більш поширеними. У досвідчених руках оцінки фіброзу і каналцевої атрофії і втрати на основі рутинного фарбування тріхрома без гістоморфометрії можуть надати корисну інформацію і навіть можуть бути більш корисними, ніж колаген-специфічне забарвлення, яке може недооцінювати раннє відкладення матриксу, атрофію каналців з набряком і втрату каналців з паренхиматозною ретракцією [228].

Спостереження за маркерами відторгнення сечі і сироватки, якщо воно здійснюється регулярно, може потенційно дозволити виявити раннє і/або субклінічне клітинне відторгнення, що потенційно усуває необхідність в проведенні біопсії по протоколу для виявлення субклінічного відторгнення у пацієнтів з функціонуючим НТ. Однак дослідження цих маркерів до теперішнього часу в основному проводилися в контексті клінічно явного відторгнення, хоча раннє підвищення цих маркерів може передувати явному клітинному відторгненню [229]. Питання про те, чи є молекулярні сигнали для всіх «субклінічних відторгнень» такими ж, як і на ранніх стадіях того, що стане клінічно явним гострим відторгненням, не розглядалося, і здатність надійно визначати «субклінічне» відторгнення, опосередковане клітинами або антитілами, була оцінена систематично. Токсичність ІК і ранній фіброз в даний час не виявляються з використанням цих молекулярних сурогатів. Поліомавірусна інфекція може бути виявлена шляхом кількісного визначення віропатичних, так званих «decoy» клітин чи вірусних антигенів в сечі [230]. Ці методи, які є чутливими, але можуть виявити зараження вірусом поліоми уротелія, що не зачіпає аллотрансплантат. Виявлення вірусної ДНК в сироватці крові може забезпечити найбільш тісну кореляцію з доведеною біопсією інфекцією НТ, хоча іноді є позитивним при відсутності нефропатії при біопсії [231]. Біопсія НТ бажана для підтвердження діагнозу і до зниження імуносупресії для контролю вірусної інфекції.

Крім цих рекомендацій, в даний час представляється доцільним більш вибірково/індивідуальне використання протокольних біопсій. Протокол біопсії, щоб виключити субклінічне відторгнення, є потенційно найбільш корисним для сенсibiliзованих пацієнтів зі значними факторами ризику гострого відторгнення. У пацієнтів з групи ризику (наявність реактивних антитіл в анамнезі або в даний час, донорство дитини від матері, донор-специфічне переливання крові і попередні трансплантати) біопсія по протоколу повинна бути отримана протягом перших 3 місяців у разі відсутності клінічного відторгнення для оцінки розвитку субклінічного відхилення. Біопсія також повинна бути отримана від пацієнтів з сечею або сироваткою, що свідчать про можливу нефропатію вірусу поліоми, для встановлення діагнозу і виключення клінічного відторгнення до зниження імуносупресії. Протокол біопсії НТ слід серйозно розглянути в стабільних трансплантатах через 6 місяців до 1 року, щоб виключити субклінічну токсичність у пацієнтів зі значним кумулятивним впливом ІК або з історією епізодів гострої токсичності ІК. Рекомендується також використовувати біопсію протягом 6–12 місяців у пацієнтів з повільною, відстроченою функцією трансплантата або з гострим відторгненням в анамнезі, щоб виключити виникнення інтерстиціального фіброзу та тубулярної атрофії.

За даними нашого дослідження у пацієнтів із збереженою депураційною функцією в 100 % визначався гломерулїт на стадії g1, тобто запальний процес окремих клубочків. У реципієнтів з пізньої дисфункцією ниркового трансплантата тільки 20 % пацієнтів мали статистично достовірний гломерулїт окремих клубочків (стадія g1) ( $p \leq 0,05$ ), а 80 % хворих мали статистично достовірний сегментарний або глобальний гломерулїт в 25–75 % клубочків (стадія g2) ( $p \leq 0,05$ ). У пацієнтів без ознак дисфункції: у 60 % (6 осіб) при дослідженні пункційних біоптатів ниркового трансплантата була виявлена t0 стадія тубуліта – відсутність мононуклеарних клітин в каналцях, у 40 % пацієнтів виявлена стадія інфламаторних процесів в каналцях t1 – ділянки с 1–4 лімфоцитами в перерізі каналця або

10 сусідніх епітеліальних клітин. Виявлена наступна динаміка кількісних критеріїв тубуліта у пацієнтів з пізньою дисфункцією ниркового трансплантата: у третини пацієнтів (30 % або 3 особи) виявлена t1-стадія тубуліта з ділянками с 1–4 лімфоцитами в перерізі канальця або 10 сусідніх епітеліальних клітин. У 50 % пацієнтів з порушеною функцією при дослідженні пункційних біоптатів ниркового трансплантата статистично достовірно ( $p \leq 0,05$ ) діагностована стадія тубуліта t2 – це ділянки з 5–10 лімфоцитами / зріз канальця. Також у 20 % пацієнтів з дисфункцією НТ була гістологічна картина стадії тубуліта t3 – ділянки з більш 10 лімфоцитами / зріз канальця, або присутність принаймні двох ділянок деструкції базальних мембран канальців, супроводжуваних i2-i3 запаленням і t2 тубулітом в інших ділянках зрізу. У 90 % пацієнтів із збереженою депураційною функцією ниркового трансплантата діагностована стадія v1 кількісних критеріїв інтимального артеріїта – легкий / помірний інтимальний артеріїт принаймні в одному перерізі артерії при дослідженні пункцій біоптатів, а у 10 % виявлена стадія v2 – важкий інтимальний артеріїт (більше 25 % втрати поперечного перерізу артерії) принаймні в 1-й артерії. У той же час у пацієнтів з пізньою дисфункцією ниркового трансплантата третина (30 %, 3 людини) мала статистично достовірну v1-стадію інтимального артеріїта – легкий / помірний інтимальний артеріїт принаймні в одному перерізі артерії ( $p \leq 0,05$ ) і стільки ж реципієнтів мало статистично достовірну v3-стадію інтимального артеріїта – фібриноїдний некроз артерії або / і трансмуральний артеріїт з некрозом гладком'язових клітин медії ( $p \leq 0,05$ ). У 40 % пацієнтів з дисфункцією НТ виявлена при біопсії v2-стадія інтимального артеріїта – важкий інтимальний артеріїт (більше 25 % втрати поперечного перерізу артерії) принаймні в 1-й артерії. Кількісні критерії інтерстиціального фіброзу у пацієнтів без ознак дисфункції ниркового трансплантата на стадії cі0 діагностовано у 40 %, що візуалізувалося інтерстиціальним фіброзом не більше 5 % площі коркової зони. У 60 % пацієнтів зі збереженою функцією НТ виявлена cі1 стадія інтерстиціального



фіброзу – легкий інтерстиціальний фіброз 6–25 % площі кори. У 30 % пацієнтів з ознаками дисфункції НТ (3 особи) була встановлена сі1 стадія інтерстиціального фіброзу з гістологічними ознаками легкого інтерстиціального фіброзу 6–25 % площі коркового шару. Також 70 % пацієнтів з дисфункцією НТ мали статистично достовірну ( $p \leq 0,05$ ) стадію сі2 інтерстиціального фіброзу – помірний фіброз 26–50 % площі коркової зони.

Таким чином, ультразвукова доплерографія використовується для багаторазового моніторингу стану ниркового трансплантата і гемодинамічних змін в судинах НТ. Проведений порівняльний аналіз за допомогою комплексного ультразвукового дослідження (сірошкальне дослідження із застосуванням кольорового і спектрального доплерівського сканування) показників кровотоку не дав істотних відмінностей у пацієнтів з СТН і ТТН та без ознак дисфункції в пізній післяопераційний період, крім окремих змін RI та TAMX МДГНА.

Використання доплерографічних показників для ТН зі збереженою депураційною функцією відкриває широкі можливості для неінвазивного моніторингу стану НТ, виявленні ускладнень, своєчасної їх корекції. Дослідження довели, що показник TAMX спектра інтерлобарних ниркових артерій є як адекватним параметром, що відображає формування недостатності НТ у реципієнтів, так і потенційним прогностичним критерієм дисфункції трансплантата в пізньому посттрансплантаційному періоді. Проведене дослідження дає в перспективі підстави для використання запропонованих параметрів доплерографії ренального кровотоку в якості можливих критеріїв порушення перфузії трансплантата.

Незважаючи на те, що оцінка біоптатів трансплантованої нирки багато в чому суб'єктивна, проте застосування напівкількісної оцінки патологічних знахідок за Banff схемою продемонструвало достатню відтворюваність даного методу. Дослідження показали високу кореляцію отриманих

морфологічних даних з результатами оцінки гемодинаміки НТ методом доплерографії.

Отримані дані статистично значимо свідчать як про наявність істотних патоморфологічних змін пункційних біоптатів ниркового трансплантата, так і про високий ризик прогресування дисфункції НТ. Гістологічна картина з наявністю імуно-запальних процесів у всіх відділах нефрона з паралельним формуванням інтерстиціального інфільтрату / фіброзу з елевацією васкулярного опору внутрішньониркових артерій і інтимального артеріїту була достовірно характерна і специфічна для більшості осіб з дисфункцією НТ, та корелювала з порушеннями ниркової гемодинаміки.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі, на підставі комплексного дослідження функціонального стану ренального трансплантата, встановлено характер змін доплерографічного спектру ниркової гемодинаміки і патоморфологічні особливості пункційних біоптатів, виявлено предиктори розвитку посттрансплантаційної нефропатії та розроблена модель оцінки ризику розвитку дисфункції у пацієнтів із порушеною депураційною функцією трансплантованої нирки та осіб зі збереженою депурацією в пізньому післяопераційному періоді, що, в цілому, вирішує актуальну наукову задачу трансплантології.

1. Аналіз стану ниркового трансплантату за допомогою комплексного ультразвукового дослідження в В-режимі сканування дозволив виявити відмінності в ехоструктурі трансплантата (форма, розміри трансплантата, диференціювання паренхіми) у пацієнтів із дисфункцією ренального трансплантата в пізній післятрансплантаційний період: товщина паренхіми складала  $17,35 \pm 0,45$  проти  $18,23 \pm 0,35$  мм при збереженій функції трансплантата, коркової речовини –  $7,8 \pm 0,28$  проти  $7,15 \pm 0,20$  мм, ехогенність паренхіми була підвищеною у 23,1 % пацієнтів, з втратою корково-мозкового диференціювання у 26,9 % пацієнтів. Також метод дозволив виключити судинні та обструктивні чинники у пацієнтів як причину порушення функціонального стану трансплантата.

2. Проаналізувавши нирковий кровоток до рівня спектру міждольових артерій з розширенням комплексу доплерографічних показників, встановлено, що зниження усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку інтерлобарних артерій є достовірним діагностичним критерієм дисфункції ниркового трансплантата.

3. Зниження усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку інтерлобарних артерій менше 15 см/с достовірно корелювало зі зниженням функції ниркового трансплантата (підвищення рівню креатиніну сироватки в

2,35 рази та зниження швидкості клубочкової фільтрації практично в 2 рази), причому, згідно проведеного аналізу, більш виразні прояви хронічної дисфункції трансплантату достовірно асоціювалися із низькими значеннями усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку інтерлобарних артерій.

4. Показано достовірне прогностичне значення усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку міждольових артерій (середній сегмент) при спектральній доплерографії ренального кровотоку в оцінці ризику розвитку посттрансплантаційної дисфункції, що дозволяє розглядати його як кумулятивний предиктор несприятливого прогнозу та як потенційний фактор ризику формування дисфункції трансплантату у пізньому післятрансплантаційному періоді. Вірогідність виникнення пізньої дисфункції трансплантату протягом наступного року розраховується за формулою:  $p=1/1+e^{-z}$ , де  $z=16,14-1,05 \times R_{\text{TAMX}}$ .

5. Співставлення гістологічних змін біоптатів ниркового трансплантату за Banff-класифікацією та доплерографічних показників у пізньому післятрансплантаційному періоді виявило кореляцію між зниженням показника усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку на рівні спектру інтерлобарних артерій та ступенем вираженості патоморфологічних змін, що свідчить про важливу роль порушення ренальної гемодинаміки як прогностичного фактору, який достовірно спряжений із формуванням інтимального артеріїту, гломерулиту та інтерстиціального фіброзу, відповідно ( $\chi^2_{g1}=33,47$ , ( $p<0,001$ ) та  $\chi^2_{g2}=31,16$ , ( $p<0,001$ )), тубуліту ( $\chi^2_{t2}=20,83$ ,  $p<0,001$ ), інтимального артеріїту ( $\chi^2_{v1}=27,13$ , ( $p<0,001$ ) та  $\chi^2_{v2}=15,5$ , ( $p<0,001$ )) та інтерстиціального фіброзу ( $\chi^2_{ci0}=17,86$ , ( $p<0,001$ ) та  $\chi^2_{ci2}=27,46$ , ( $p<0,001$ )).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Кольорове картування та імпульсна доплерографія є основним методом, що найбільш точно неінвазивно відображає стан ниркового трансплантату і гемодинамічних змін в ренальних судинах та може використовуватися для багаторазового моніторингу функції трансплантата як в ранньому післяопераційному періоді, так і в пізні терміни.

Показник усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку спектру інтерлобарних ниркових артерій є як адекватним параметром, що доклінічно асоціюється із формуванням ниркової недостатності трансплантованої нирки у реципієнтів, так і потенційним прогностичним критерієм дисфункції трансплантату в пізні терміни у віддаленому періоді.

Сонографічний критерій патологічної зміни гемодинаміки кровотоку ренальних судин (усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку) на рівні міждольових артерій корелює зі ступенем ураження ниркової паренхіми та її функціональним станом.

Визначення усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку відкриває широкі можливості для неінвазивної оцінки змін ниркового трансплантату, виявлення та розвитку дисфункції, а також поліпшення виживаності трансплантату.

Ризик розвитку у реципієнтів пізньої дисфункції трансплантату у віддалені строки після оперативного втручання з приводу трансплантації, згідно розрахованому відношенню шансів, статистично значимо вище у пацієнтів з низькими показниками усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку міждольових артерій середнього сегменту, що можна статистично обґрунтовано розглядати його як предиктор несприятливого прогнозу.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Якименко В. В., Мягков А. П. Возможности дуплексного ультразвукового сканирования в диагностике хронической дисфункции трансплантированной почки. *Радіологічний вісник*. 2015. № 1-2(54-55). С. 129.
2. Якименко В. В., Мягков А. П. Состояние ренального кровотока у пациентов с сохраненной функцией трансплантата в позднем послеоперационном периоде с использованием ультразвукового и доплерографического методов исследования. *Променева діагностика променева терапія*. 2016. № 1. С. 30–36.
3. Якименко В. В. Комплексное ультразвуковое исследование при оценке состояния почечного трансплантата у пациентов с сохраненной депурационной функцией в поздний послеоперационный период. *Сучасні медичні технології*. 2016. № 1(28). С. 4–11.
4. Якименко В. В. Сравнительная характеристика динамики ультразвуковых и доплерографических показателей при оценке состояния почечного трансплантата с сохраненной депурационной функцией и с поздней дисфункцией трансплантата в послеоперационном периоде. *Променева діагностика променева терапія*. 2016. № 3-4. С. 94–101.
5. Yakimenko V., Nykonenko A., Rusanov I., Nykonenko O. Analysis of Dopplerographic indicators of blood flow in vessels of transplantate kidney in patients with preserved function and with dysfunction of kidney transplant in the late postoperative period. *Transplant international*. 2017. Vol. 30. P. 535.
6. Якименко В. В. Допплерографические характеристики кровотока по сосудам почечного трансплантата у пациентов с поздней дисфункцией трансплантированной почки. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Том 3, № 5(14). С. 180–186.
7. Yakimenko V. V. Clinical significance of violations of the doppler spectrum of renal blood flow in patients with transclplantant dysfunction for long time after operation. *Запорізький медичний журнал*. 2019. № 6(113).

С. 229–233.

8. Якименко В. В. Патогістологічні особливості біоптатів ниркового трансплантата у реципієнтів у залежності від виразності порушення функціонального стану алонирки. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019. Том 4, № 5(21). С. 256–261.

9. Якименко В. В. Состояние трансплантированных почек по данным ультразвукового исследования в раннем послеоперационном периоде. Збірник матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини», Запоріжжя, 25 листопада 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 75–77.

10. Якименко В. В. Основні клінічні предиктори розвитку дисфункції трансплантату у пізні строки після оперативного втручання. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Здоров'я людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики», Одеса, 18-19 травня 2018 р. Одеса, 2018. С. 51–55.

11. Якименко В. В. Особливості діагностики дисфункції ниркового трансплантата у пізньому післяопераційному періоді за результатами спектральної доплерографії ренального кровотоку Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст.», Львів, 25-26 травня 2018 р. Львів, 2018. С. 63–66.

12. Якименко В. В. Прогностичні фактори ризику розвитку дисфункції трансплантата після спорідненої пересадки нирки. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні», Дніпро, 8-9 червня 2018 р. Дніпро, 2018. С. 83–87.

13. Якименко В. В. Гістологічні особливості пункційних біоптатів у пацієнтів після операції на тлі дисфункції ниркового трансплантата в віддаленому періоді. Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції на тему «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності»,

Дніпро, 11-12 січня 2019 р. Дніпро, 2019. С. 100–103.

14. Пат. 130545 Україна МПК А 61В 8/00, А 61В 5/00. Спосіб діагностики дисфункції ниркового трансплантата у пізньому післяопераційному періоді /Якименко В. В. – № 201807217; заявл. 26.06.18; опубл. 10.12.18. Пром. власність. 2018. № 4. С. 6.108.

15. Трансплантологія в ХХІ веке. итоги первого десятилетия / Денисов В.К. *Медицина сьогодні і завтра*. 2011. № 1–2 (50–51). С 66–69.

16. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes / Tonelli M., Wiebe N., Knoll G. *Am J Transplant*. 2011. Vol. 11(10). P. 2093–2109.

17. Lauren M. Kucirka and Dorry L. Segev. *CJASN* September 2015. Vol.10 (9) P. 1507–1509.

18. Survival benefit of solid-organ transplant in the United States / Rana A., Gruessner A., Agopian V.G. *JAMA Surg*. 2015. Vol. 150(3). P. 252–259.

19. Transplantation: Increased ESRD and mortality risk for kidney donors? / Matas A.J. *Nat Rev Nephrol*. 2014. Vol. 10(3). P. 130–131.

20. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2005 гг. / БикбовБ.Т, Томилина Н.А. *Нефрология и диализ*. 2007. №1(9.). С. 60–85.

21. Опыт применения метода высокочастотного электросваривания тканей в трансплантации почки /НиконенкоА.С., ПоляковН.Н., Сушко Ю.В. *Сучасні медичні технології*. 2013. № 4. С. 74–77.

22. Сравнительный анализ долгосрочного лечения гемодиализом и трансплантацией почки / ДенисовВ.К., ЗахаровВ.В., Олещенко Н.Д. *Трансплантологія*. 2008. Т. 10, № 1. С. 168–171.

23. Chronic allograft dysfunction: major contributing factors / Ganji M.R., Harririan A. *Iran J Kidney Dis*. 2012. Vol. 6(2). P. 88–93.

24. Bilateral native kidney neoplasia detected by ultrasound in functioning renal allograft recipient / Noce A., Iaria G., Durante O. et al. *Arch Ital Urol Androl*. 2012. Vol. 84(4). P. 253–255.



25. Doppler ultrasound evaluation of renal transplants / Rohan V. Piyasena, Ulrike Maria Hamper. *Applied Radiology*. 2010. Vol 39, issue 9. P. 24–32.
26. Continuously evolving management concepts for diabetic CKD and ESRD / Friedman E.A. *Semin Dial*. 2010. Vol. 23(2). P. 134–9.
27. Imaging of pediatric renal transplants and their complications: a pictorial review / Nixon J.N., Biyyam D.R., Stanescu L., Phillips G.S., Finn L.S., Parisi M.T. *Radiographics*. 2013. Vol. 33(5). P. 1227–51.
28. Renal transplant assessment: sonographic imaging / Parthipun A., Pilcher J. *Ultrasound Clinics*. 2010. Vol. 5(3). P. 379–399.
29. Vascular complications following renal transplantation: diagnostic evaluation / Ardelean A., Mandry D., Claudon M. *J Radiol*. 2011. Vol. 92(4). P. 343–357.
30. Angio CT assessment of anatomical variants in renal vasculature: its importance in the living donor / Arévalo Pérez J., Gragera Torres F., Marín Toribio A. *Insights Imaging*. 2013. Vol. 4(2). P. 199–211.
31. Magnetic resonance imaging in the complications of kidney transplantation / Onniboni M., De Filippo M., Averna R. *Radiol Med*. 2013. Vol. 118(5). P. 837–850.
32. Portal and systemic venous drainage in pancreas and kidney-pancreas transplantation: early surgical complications and outcomes / Quintela J., Aguirrezabalaga J., Alonso A. *Transplant Proc*. 2009. Vol. 41(6). P. 2460–2462.
33. Renal cysts in living donor kidney transplantation: long-term follow-up in 25 patients / Grotemeyer D., Voiculescu A., Iskandar F., Voshege M. *Transplant Proc*. 2009. Vol. 41(10). P. 4047–4051.
34. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis / Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., et al. *PLoS One*. 2016. Vol. 11. 0158765 10.1371/journal.pone.0158765
35. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient / Richard J. Baker, Patrick B. Mark, Rajan K. Patel, Kate K. Stevens, Nicholas Palmer. *BMC Nephrol*. 2017. Vol. 18: P. 174.

36. Biologics in renal transplantation / Ryszard Grenda. *Pediatr Nephrol.* 2015. Vol. 30(7). P. 1087–1098.

37. Excellent long term patient and renal allograft survival after ABO-incompatible kidney transplantation: Experience of one center / Christina Melexopoulou, Smaragdi Marinaki, George Liapis, Chrysanthi Skalioti, Maria Gavalaki, George Zavos, John N Boletis. *World J Transplant.* 2015. Vol. 5(4). P. 329–337.

38. Renal transplantation with expanded criteria donors: Which is the optimal immunosuppression? / Vassilis Filiopoulos, John N Boletis. *World J Transplant.* 2016. Vol. 6(1). P. 103–114.

39. Donor and recipient size mismatch in adolescents undergoing living donor renal transplantation affect long-term graft survival / André A. S. Dick, Laina D. Mercer, Jodi M. Smith, Ruth A. McDonald, Bessie Young, Patrick J. Healey. *Transplantation.* 2013. Vol. 96(6). P. 555–559.

40. Die Geschichte der Nierentransplantation / Hatzinger M., Stastny P., Grützmacher M., Sohn M. *Der Urologe.* 2016. Vol. 55, Issue 10. P. 1353–1359.

41. Пересадка консервированной трупной почки как метод биостимуляции при тяжелых нефритах / Вороной Ю.Ю. *Врачебное дело.* 1950. № 9. С. 813–816.

42. Клиническая трансплантология / Под ред. Б.А. Константинова. М.: АирАрт, 2004. 304 с.

43. Введение в клиническую трансплантологию / Под ред. Б.А. Константинова, С.Л. Дземешкевича. М., 1993. 392 с.

44. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention / Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R., Jafar T.H., Heerspink H.J., Mann J.F. et al. *Lancet.* 2013. 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.

45. Histopathological analysis of pre-implantation donor kidney biopsies: association with graft survival and function in one year post-transplantation / Pêgas K.L., Michel K., Garcia V.D. et al. *J Bras Nefrol.* 2014. Vol. 36(2). P. 186–193.

46. Association between Reperfusion Renal Allograft Biopsy Findings and Transplant Outcomes / Mohan S., Campenot E., Chiles M.C. et al. *J Am Soc Nephrol*. 2017. Vol. 28(10). P. 3109–3117.

47. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors / Port F.K., Bragg-Gresham J.L., Metzger R.A. et al. *Transplantation*. 2002. Vol. 74(9). P. 1281–1286.

48. Maximizing the success of transplantation with kidneys from older donors / Delmonico F.L., Burdick J.F. *N Engl J Med*. 2006. Vol. 354(4). P. 411–413.

49. Time-zero renal biopsy in living kidney transplantation: a valuable opportunity to correlate predonation clinical data with histological abnormalities / Mancilla E., Avila-Casado C., Uribe-Uribe N. et al. *Transplantation*. 2008. Vol. 86(12). P. 1684–1688.

50. The predictive value of kidney allograft baseline biopsies for long-term graft survival / De Vusser K., Lerut E., Kuypers D., Vanrenterghem Y., Jochmans I., Monbaliu D., Pirenne J., Naesens M. *J Am Soc Nephrol*. 2013. Vol. 24. P. 1913–1923.

51. Biomarkers for Monitoring Therapeutic Side Effects or Various Supratherapeutic Confounders after Kidney Transplantation / Gong W., Whitcher G.H., Townamchai N. et al. *Transplant Proceed*. 2012. Vol. 44(5). P. 1265–1269.

52. ABO-Incompatible Kidney Transplant Outcomes: A Meta-Analysis / Annelies E. de Weerd, Michiel G.H. Betjes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Vol. 13(8). P.1234–1243.

53. Трансплантация почки / Данович. Г М. М: ГЭОТ АР-Медиа, 2013. 848с.

54. Некоторые аспекты изучения качества жизни реципиентов после трансплантации почки / Волынчик Е.П. , Каабак М.М., Стенина И.И. и соавт. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009. Т. 11, № 4. С. 26–29.

55. Трансплантация почки как оптимальный метод лечения

хронической болезни почек / Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б. *Лечебное дело*. 2013. № 3. С. 47–52.

56. Трансплантация почки / Габриэль М. Данович. Пятое издание. Перевод с англ. под ред. Я.Г. Мойсюка. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 848 с.

57. Mechanisms of rejection: current perspectives / Wood, Kathryn J., Ryoichi Goto. *Transplantation*. 2012. Vol. 93(1). P. 1–10.

58. Chronic transplant nephropathy / Campistol Plana JM. *Nefrologia*. 2008. Vol. 28(5). P. 17–20.

59. Immunosuppression in kidney transplantation / Muntean A., M. Lucan. *Clujul Med*. 2013. Vol. 86(3). P. 177–180.

60. Multiparametric Functional Magnetic Resonance Imaging for Evaluating Renal Allograft Injury / Yuan Meng Yu, Qian Qian Ni, Zhen Jane Wang, Meng Lin Chen, Long Jiang Zhang. *Korean J Radiol*. 2019. Vol. 20(6). P. 894–908.

61. Reviewing the pathogenesis of antibody-mediated rejection and renal graft pathology after kidney transplantation / Morozumi K., Takeda A., Otsuka Y. et al. *Nephrology (Carlton)*. 2016. Vol. 21(1). P. 4-8. doi: 10.1111/nep.12777.

62. C1q Binding Activity of De Novo Dono-specific HLA Antibodies in Renal Transplant Recipients With and Without Antibody-mediated Rejection / Yell M., Muth B.L., Kaufman D.B. et al. *Transplantation*. 2015. Vol. 99. P. 1151–1155.

63. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions / Solez K., Colvin R.B., Racusen L.C. et al. *Am. J. Transplant*. 2008. Vol. 8. P. 753–60.

64. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN') / Solez K., Colvin R.B., Racusen L.C. et al. *Am. J. Transplant*. 2007. Vol.7. P. 518–626.

65. Transplant glomerulopathy / Cosio F.G., Gloor J.M., Sethi S. et al. *Am. J. Transplant*. 2008. Vol. 8: P. 492–496.

66. Chronic allograft nephropathy / Jeffery T. Fletcher, Brian J. Nankivell, Stephen I. Alexander. *Pediatr Nephrol*. 2009. Vol. 24(8). P. 1465–1471.

67. Late Kidney Dysfunction in a Kidney Transplant Recipient / Michelle A.

Josephson. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014. Vol. 9(3). P. 590–597.

68. Randomized trial comparing late concentration-controlled calcineurin inhibitor or mycophenolate mofetil withdrawal / Mourer J.S., Hartigh J., van Zwet E.W., Mallat M.J., Dubbeld J., de Fijter J.W. *Transplantation*. 2012. Vol. 93. P. 887–894.

69. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity - lest we forget / Chapman J.R. *Am J Transplant*. 2011. Vol. 11. P. 693–697.

70. Chronic progressive calcineurin nephrotoxicity: An overstated concept / Matas A.J. *Am J Transplant*. 2011. Vol. 11. 687–692.

71. DeKAF Investigators: Inflammation in areas of tubular atrophy in kidney allograft biopsies: A potent predictor of allograft failure / Mannon R.B., Matas A.J., Grande J., Leduc R., Connett J., Kasiske B., Cecka J.M., Gaston R.S., Cosio F., Gourishankar S., Halloran P.F., Hunsicker L., Rush D. *Am J Transplant*. 2010. P. 2066–2073.

72. Early withdrawal of calcineurin inhibitor from a sirolimus-based immunosuppression stabilizes fibrosis and the transforming growth factor-beta signalling pathway in kidney transplant / Rivelli R.F., Goncalves R.T., Leite M. Jr, Santos M.A., Delgado A.G., Cardoso L.R. et al. *Nephrology*. 2015. Vol. 20(3). P. 168–76.

73. Understanding the causes of kidney transplant failure: The dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence / Sellarés J., de Freitas D.G., Mengel M., Reeve J., Einecke G., Sis B., Hidalgo L.G., Famulski K., Matas A., Halloran P.F. *Am J Transplant*. 2012. P. 388–399.

74. Dynamic Prognostic Score to Predict Kidney Allograft Survival in Patients with Antibody-Mediated Rejection / Viglietti D. *J Am Soc Nephrol*. 2018.

75. Assessment of early renal allograft dysfunction with blood oxygenation level-dependent MRI and diffusion-weighted imaging / Park S.Y., Kim C.K., Park B.K., Kim S.J., Lee S., Huh W. *Eur J Radiol*. 2014. Vol. 83(12). P. 2114–2121.

76. Outcome on renal function of an everolimus based therapy after calcineurin inhibitor withdrawal in maintenance renal transplant recipients: 4 year

data of the APOLLO Trial / Budde K., Sommerer C., Reinke P., Haller H., Arns W., Witzke O. et al. *American Journal of Transplantation*. 2013. Vol. 13 (Suppl 5). P. 311–312.

77. Intravenous immunoglobulins and rituximab therapy for severe transplant glomerulopathy in chronic antibody-mediated rejection: A pilot study / Bachelet T., Nodimar C., Taupin J.L., Lepreux S., Moreau K., Morel D., Guidicelli G., Couzi L., Merville P. *Clin Transplant*. 2015. Vol. 29. P. 439–446.

78. Antibody-mediated rejection after alemtuzumab induction: Incidence, risk factors, and predictors of poor outcome / Willicombe M., Roufosse C., Brookes P., Galliford J.W., McLean A.G., Dorling A., Warrens A.N., Cook T.H., Cairns T.D., Taube D. *Transplantation*. 2011. Vol. 92. P. 176–182.

79. Differences in pathologic features and graft outcomes in antibody-mediated rejection of renal allografts due to persistent/recurrent versus de novo donor-specific antibodies. / Haas M., Mirocha J., Reinsmoen N.L., Vo A.A., Choi J., Kahwaji J.M., Peng A., Villicana R., Jordan S.C. *Kidney Int*. 2017. Vol. 91. P. 729–737.

80. Beyond histology: Lowering human leukocyte antigen antibody to improve renal allograft survival in acute rejection / Everly M.J., Rebellato L.M., Ozawa M., Briley K.P., Catrou P.G., Haisch C.E., Terasaki P.I. *Transplantation*. 2010. Vol. 89. P. 962–967.

81. The relationship of the severity and category of acute rejection with intimal arteritis defined in Banff classification to clinical outcomes / Wu K., Budde K., Schmidt D., Neumayer H.H., Rudolph B. *Transplantation*. 2015. Vol. 99. P. 105–114.

82. Conversion from tacrolimus to belatacept improves renal function in kidney transplant patients with chronic vascular lesions in allograft biopsy / Pérez-Sáez M.J., Yu B., Uffing A., Murakami N., Borges T.J., Azzi J., El Haji S., Gabardi S., Riella L.V. *Clin Kidney J*. 2018. Vol. 12(4). P. 586–591.

83. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis / Corapi K.M., Chen J.L., Balk E.M. et al. *Am J Kidney Dis*. 2012.

Vol. 60. P. 62–73.

84. Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988–2010 / Tondel C., Vikse B.E., Bostad L. et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012. Vol. 7. P. 1591–1597.

85. Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates / Furness P.N., Philpott C.M., Chorbajian M.T. et al. *Transplantation*. 2003. Vol. 76. P. 969–973.

86. The native kidney biopsy: update and evidence for best practice / Hogan J.J., Mocanu M., Berns J.S. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016. Vol. 11. P. 354–362.

87. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d negative antibody-mediated rejection and antibody negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions / Haas M., Sis B., Racusen L.C. et al. *Am J Transplant*. 2014. Vol. 14. P. 272–283.

88. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients: A clinical practice survey / Burton S.A., Amir N., Asbury A., Lange A., Hardinger K.L. *Clin Transplant*. 2015. Vol. 29. P. 118–123.

89. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: Current status and novel approaches / Djamali A., Kaufman D.B., Ellis T.M., Zhong W., Matas A., Samaniego M. *Am J Transplant*. 2014. P. 255–271.

90. Chronic Allograft Dysfunction Major Contributing Factors / Mohammad Reza Ganji, Abdolreza Haririan. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2012. Vol. 6 (2). P. 88–93.

91. Four-year follow-up of a prospective trial of HLA and MICA antibodies on kidney graft survival / Terasaki P.I., Ozawa M., Castro R. *Am J Transplant*. 2007. Vol. 7. P. 408–415.

92. Identifying specific causes of kidney allograft loss / El-Zoghby Z.M., Stegall M.D., Lager D.J. et al. *Am J Transplant*. 2009. Vol. 9. P. 527–535.

93. De novo donorspecific antibody at the time of kidney transplant biopsy associates with microvascular pathology and late graft failure / Hidalgo L.G., Campbell P.M., Sis B. et al. *Am J Transplant*. 2009. Vol. 9. P. 2532–2541.

94. Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in a Uygur adult population from Urumqi / Lu C., Zhao H., Xu G., Yue H., Liu W., Zhu K. et al. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*. 2010. Vol. 30(5). P. 604–10.

95. Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in adults over 40 years: A population study from Central China / Shan Y., Zhang Q., Liu Z., Hu X., Liu D. *Nephrology*. 2010. Vol. 15(3). P. 354–361.

96. Prevalence estimates of chronic kidney disease in Canada: results of a nationally representative survey / Arora P., Vasa P., Brenner D., Iglar K., McFarlane P., Morrison H. et al. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2013. Vol. 185(9). P. 417–423.

97. Epidemiology of chronic kidney disease: results from a population of older adults in Germany / Zhang Q-L., Koenig W., Raum E., Stegmaier C., Brenner H., Rothenbacher D. *Preventive Medicine*. 2009. Vol. 48(2). P. 122–127.

98. The epidemiology of adult chronic kidney disease in a population-based study in Iran: prevalence and associated risk factors / Safarinejad M.R. *Journal of nephrology*. 2009. Vol. 22(1). P. 99–108.

99. A population-based study on the prevalence and incidence of chronic kidney disease in the Netherlands / van Blijderveen J.C., Straus S.M., Zietse R., Stricker B.H., Sturkenboom M.C., Verhamme K.M. *International Urology & Nephrology*. 2014. Vol. 46(3). P. 583–592.

100. Ethnic disparities in prevalence and impact of risk factors of chronic kidney disease / Sabanayagam C., Lim S.C., Wong T.Y., Lee J., Shankar A., Tai E.S. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010. Vol. 25(8). P. 2564–2570.

101. Trends in estimated kidney function: the FINRISK surveys /Uutilainen A., Kastarinen H., Antikainen R., Peltonen M., Salomaa V., Tuomilehto J. et al. *European Journal of Epidemiology*. 2012. Vol. 27(4). P. 305–313.

102. Risk factors and timing of native kidney biopsy complications / Simard-Meilleur M.C., Troyanov S., Roy L., Dalair E., Brachemi S. *Nephron*



*Extra*. 2014. Vol. 4. P. 42–49.

103. Protocol Transplant Biopsies in Kidney Allografts: Why and When Are They Indicated? / Racusen L. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006. Vol. 1. P. 144–147.

104. Outpatient percutaneous native renal biopsy: safety profile in a large monocentric cohort / Roccatello D., Sciascia S., Rossi D. et al. *BMJ Open*. 2017. Vol. 7. P. 015243. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015243>.

105. Comparison of native and transplant kidney biopsies: diagnostic field and complications / Whittier W., Gashti C., Saltzberg S., Korbet S. *Clinical Kidney Journal*. 2018. Vol. 51. P. 1–7.

106. Risk factors for bleeding complications after nephrologist-performed native renal biopsy / Lees J.S., McQuarrie E.P., Mordi N., Geddes C.C., Fox J.G., Mackinnon B. *Clin Kidney J*. 2017. Vol. 4(10). P. 573–577.

107. A retrospective analysis of the utility and safety of kidney transplant biopsies by nephrology trainees and consultants / Reschen M., Mazzella A., Sharples E. *Annals of medicine and Surgery*. 2018. Vol. 28(4). P. 6–10.

108. Adequacy and complication rates with 14- vs. 16-gauge automated needles in percutaneous renal biopsy of native kidneys / Chunduri S., Whittier W.L., Korbet S.M. *Semin Dial*. 2015. Vol. 28. P. 11–E14.

109. What you should know about the work-up of a renal biopsy / Amann K., Haas C.S. *Nephrol Dial Transplant*. 2006. Vol. 21. P. 1157–1161.

110. Safety and tissue yield for percutaneous native kidney biopsy according to practitioner and ultrasound technique / Chung S., Koh E.S., Kim S.J., Yoon H.E., Park C.W., Chang Y.S., Shin S.J. *BMC Nephrol*. 2014. Vol. 15. P. 96.

111. Biomarkers in renal transplantation: An updated review / Maurizio Salvadori, Aris Tsalouchos. *World J Transplant*. 2017. Vol. 7(3). P. 161–178.

112. Renal transplants: what ultrasound can and cannot do / Cosgrove D.O., Chan K.E. *Ultrasound Quarterly*. 2008. Vol. 24(2). P. 77–87.

113. Contrast-enhanced sonography of postbiopsy arteriovenous fistulas in kidney grafts / Grzelak P., Sapięha M., Kurnatowska I., Nowicki M., Strzelczyk J.,

Stefańczyk L. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2011. Vol. 39(7). P. 378–382.

114. Renal relevant radiology: use of ultrasonography in patients with AKI / Faubel S., Patel N.U., Lockhart M.E., Cadnapaphornchai M.A. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014. Vol. 9. P. 382–394.

115. Pictorial review: Renal ultrasound / Gulati M., Cheng J., Loo J.T., Skalski M., Malhi H., Duddalwar V. *Clin Imaging*. 2018. Vol. 51. P. 133–154.

116. Focused Real-Time Ultrasonography for Nephrologists / Kaptein M.J., Kaptein E.M. *Int J Nephrol*. 2017. P. 3756857.

117. Point-of-care ultrasound in the practice of nephrology / Niyyar V.D., O'Neill W.C. *Kidney Int*. 2018. Vol. 93. P. 1052–1059.

118. Doppler ultrasound and renal artery stenosis: An overview / Granata A., Fiorini F., Andrulli S., Logias F., Gallieni M., Romano G., Sicurezza E., Fiore C.E. *J Ultrasound*. 2009. Vol. 12. P. 133–143.

119. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications / Rosa M.S. Sigrist, Joy Liao, Ahmed El Kaffas, Maria Cristina Chammas, Juergen K. Willmann. *Theranostics*. 2017. Vol. 7(5). P. 1303–1329.

120. Evaluation of kidney allograft status using novel ultrasonic technologies / Cheng Yang, Mushuang Hu, Tongyu Zhu, Wanyuan He. *Asian J Urol*. 2015. Vol. 2(3). P. 142–150.

121. Update on imaging-based diagnosis of acute renal allograft rejection / Richard Köhnke, Dominik Kentrup, Katharina Schütte-Nütgen, Michael Schäfers, Uta Schnöckel, Verena Hoerr, Stefan Reuter. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2019. Vol. 9(2). P. 110–126.

122. Contrast-enhanced ultrasound: The evolving applications / Hui-Xiong Xu. *World J Radiol*. 2009. Vol. 1(1). P. 15–24.

123. Renal transplant ultrasound: The nephrologist's perspective / Khai Gene Leong, Peter Coombs, John Kanellis. *Australas J Ultrasound Med*. 2015. Vol. 18(4). P. 134–142.

124. Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up / Leonardo Spatola, Simeone Andrulli. *J Ultrasound*. 2016.

Vol. 19(4). P. 243–250.

125. Polyomavirus Nephropathy in Native Kidneys of an Immunocompetent Individual / Sihyung Park, Yang Wook Kim, Yoo Jin Lee, Kang Min Park, Jin Han Park, Bo Mi Kim, Bong Soo Park. *Am J Case Rep.* 2017. Vol. 18. P. 498–501.

126. The agnoprotein of Polyomavirus JC is Released by Infected Cells: Evidence for Its Cellular Uptake by Uninfected Neighboring Cells / Onder Otlu, Francesca Isabella De Simone, Yolanda-Lopez Otalora, Kamel Khalili, Ilker Kudret Sariyer. *Virology.* 2015. P. 88–95.

127. Renal Relevant Radiology: Use of Ultrasound in Kidney Disease and Nephrology Procedures / W. Charles O'Neill. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014. Vol. 9(2). P. 373–381.

128. Renal Relevant Radiology: Imaging in Kidney Transplantation / Asif Sharfuddin. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014. Vol. 9(2). P. 416–429.

129. Comparison of native and transplant kidney biopsies: diagnostic yield and complications / William L Whittier, Casey Gashti, Samuel Saltzberg, Stephen Korbet. *Clin KidneyJ.* 2018. Vol. 11(5). P. 616–622.

130. Use of MR Urography in Pediatric Patients / Cara E. Morin, Morgan P. McBee, Andrew T. Trout, Pramod P. Reddy, Jonathan R. Dillman. *Curr Urol Rep.* 2018. Vol. 19(11). P. 93.

131. Urinary tract infections in children after renal transplantation / Ulrike John, Markus J. Kemper. *Pediatr Nephrol.* 2009. Vol. 24(6). P. 1129–1136.

132. Evaluating Renal Transplant Status Using Viscoelastic Response (VisR) Ultrasound / Murad Hossain, Mallory Selzo, Robert Hinson, Leslie Baggesen, Randal Detwiler, Wui Chong, Lauren Brubaker, Melissa Caughey, Melrose Fisher, Sonya Whitehead, Caterina M. Gallippi. *Ultrasound Med Biol.* 2018. Vol. 44(8). P. 1573–1584.

133. Renal transplant vascular complications: the role of Doppler ultrasound / Antonio Granata, Silvia Clementi, Francesco Londrino, Giulia Romano, Massimiliano Veroux, Fulvio Fiorini, Pasquale Fatuzzo. *J Ultrasound.*

2015. Vol. 18(2). P. 101–107.

134. Vascular complication in live related renal transplant: An experience of 1945 cases / Aneesh Srivastava, Jatinder Kumar, Sandeep Sharma, Abhishek, M S Ansari, Rakesh Kapoor. *Indian J Urol.* 2013. Vol. 29(1). P. 42–47.

135. Renal pseudoaneurysm after core-needle biopsy of renal allograft successfully managed with superselective embolization / Ioannis M. Antonopoulos, Kleiton Gabriel Ribeiro Yamaçake, Bruno C. Tiseo, Francisco C. Carnevale, Enio Z. Junior, William C. Nahas. *Int Braz J Urol.* 2016. Vol. 42(1). P. 165–167.

136. Page kidney of renal allograft following blunt trauma / Avneesh Kumar, Martin Wilkie, Peter W.G. Brown, Chidambaram Nathan. *Clin Nephrol Case Stud.* 2015. Vol. 3. P. 5–7.

137. Early urological complications after kidney transplantation: An overview / Jesmar Buttigieg, Andrei Agius-Anastasi, Ajay Sharma, Ahmed Halawa. *World J Transplant.* 2018. Vol. 8(5). P. 142–149.

138. Endothelial activation, lymphangiogenesis and humoral rejection of kidney transplants / Sharon Phillips, Meghan Kapp, Deborah Crowe, Jorge Garces, Agnes B Fogo, Giovanna A Giannico *Hum Pathol.* 2016. Vol. 51. P. 86–95.

139. Pictorial review: Renal ultrasound / Gulati M., Cheng J., Loo J.T., Skalski M., Malhi H., Duddalwar V. *Clin Imaging.* 2018. Vol 51. P. 133–154.

140. American College of Radiology (ACR); Society for Pediatric Radiology (SPR); Society of Radiologists in Ultrasound (SRU); American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) AIUM practice guideline for the performance of an ultrasound examination of solid-organ transplants. *J Ultrasound Med.* 2014. Vol. 33. P. 1309–1320.

141. Ultrasonographic features of kidney transplants and their complications: an imaging review / Kolofousi C., Stefanidis K., Cokkinos D.D., Karakitsos D., Antypa E., Piperopoulos P. *ISRN Radiol.* 2012.

142. Central venous pressure and ultrasonographic measurement

correlation and their associations with intradialytic adverse events in hospitalized patients: A prospective observational study / Sekiguchi H., Seaburg L.A., Suzuki J., Astorne W.J., Patel A.S., Keller A.S., Gajic O., Kashani K.B. *J Crit Care*. 2018. Vol. 44. P. 168–174.

143. An introduction to ultrasound equipment and knobology / Enriquez J.L., Wu T.S. *Crit Care Clin*. 2014. Vol. 30. P. 25–45.

144. Renal relevant radiology: use of ultrasonography in patients with AKI / Faubel S., Patel N.U., Lockhart M.E., Cadnapaphornchai M.A. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014. Vol. 9. P. 382–394.

145. Ultrasound as a diagnostic tool to differentiate acute from chronic renal failure / Ozmen C.A., Akin D., Bilek S.U., Bayrak A.H., Senturk S., Nazaroglu H. *Clin Nephrol*. 2010. Vol. 74. P. 46–52.

146. Intrarenal resistive index after renal transplantation / Naesens M., Heylen L., Lerut E. *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369. P. 1797–1806.

147. Effect of an early switch to belatacept among CNI-intolerant graft recipients of kidneys from extended criteria donors / Le Meur Y., Aulagnon F., Bertrand D. *Am J Transplant*. 2015. Vol. 16. P. 2181–2186.

148. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d negative antibody-mediated rejection and antibody negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions / Haas M., Sis B., Racusen L.C. et al. *Am J Transplant*. 2014. Vol. 14. P. 272–283.

149. Point-of-care ultrasound in end-stage kidney disease: beyond lung ultrasound / Beaubien-Souligny W., Bouchard J., Denault A. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018. Vol. 27. P. 487–496.

150. Illusion, Suspicion, and Obstruction: An Intriguing Case of Acute Kidney Injury / Koratala A., Chamarthi G., Loy J.L., Olaoye O.A. *Am J Med*. 2018. Vol. 131. P. 489–491.

151. Antibody-mediated rejection due to preexisting versus de novo donor-specific antibodies in kidney allograft recipients / Ubert O., Loupy A., Hidalgo L., Duong van Huyen J.P., Higgins S., Viglietti D., Jouven X., Glotz D., Legendre C.,

Lefaucheur C., Halloran P.F. *J Am Soc Nephrol*. 2017. Vol. 28. P. 1912–1923.

152. Use of complement binding assays to assess the efficacy of antibody mediated rejection therapy and prediction of graft survival in kidney transplantation / Ramon D.S., Huang Y., Zhao L., Rendulic T., Park J.M., Sung R.S., Samaniego M. *Hum Immunol*. 2017. Vol. 78. P. 57–63.

153. Determinants of poor graft outcome in patients with antibody-mediated acute rejection / Lefaucheur C., Nochy D., Hill G.S., Suberbielle-Boissel C., Antoine C., Charron D., Glotz D. *Am J Transplant*. 2007. Vol. 7. P. 832–841.

154. Vascular complications in renal transplantation: A single-center experience in 1367 renal transplantations and review of the literature / Dimitroulis D., Bokos J., Zavos G., Nikiteas N., Karidis N.P., Katsaronis P., Kostakis A. *Transplant Proc*. 2009. Vol. 41. P. 1609–1614.

155. Renal arterial stenosis in renal allografts: Retrospective study of predisposing factors and outcome after percutaneous transluminal angioplasty / Patel N.H., Jindal R.M., Wilkin T., Rose S. *Radiology*. 2001. Vol. 219. P. 663–667.

156. The kidney: Imaging with microbubble contrast agents / Correias J.M., Claudon M., Tranquart F., Hélénon A.O. *Ultrasound*. 2006. Vol. 22. P. 53–66.

157. Ionizing radiation exposure among kidney transplant recipients due to medical imaging during the pretransplant evaluation / Nguyen K.N., Patel A.M., Weng F.L. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013. Vol. 8. P. 833–839.

158. Size does matter: Donor renal volume predicts recipient function following live donor renal transplantation / Huguen C.M., Polcari A.J., Farooq A.V., Fitzgerald M.P., Holt D.R., Milner J.E. *J Urol*. 2011. Vol. 185. P. 605–609.

159. Imaging evaluation of kidney transplant recipients / Sharfuddin A. *Semin Nephrol*. 2011. Vol. 31(3). P. 259–271. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.05.005.

160. Reducing de novo donor-specific antibody levels during acute rejection diminishes renal allograft loss / Everly M.J., Everly J.J., Arend L.J., Brailey P. *Am J Transplant*. 2009. Vol. 9. P. 1063–1071.

161. Хронічна хвороба нирок у дітей та стан ниркової замісної терапії в Україні / Багдасарова І.В., Фоміна С.П. *Український журнал нефрології та діалізу*. 2015. №1 (45). С. 3–7.

162. Renal replacement therapy in Europe: a summary of the 2011 ERA–EDTA Registry Annual Report / Noordzij M., Kramer A., Diez J. M. A. et al. *Clin. Kidney J.* 2014. Vol. 7. P. 227–238.

163. How can we achieve global equity in provision of renal replacement therapy? / White S.L., Chadban S.J., Jan S. et al. *Bull. World Health Organ.* 2008. Vol. 86. P. 229–237.

164. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases / Couser W.G., Remuzzi G., Mendis S., Tonelli M. *Kidney Int.* 2011. Vol. 80 (12). P. 1258–1270.

165. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? / Glassock R.J., Winearls C. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. P. 1117–1121.

166. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27:1047–53. doi: 10.2337/diacare.27.5.1047.

167. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений / Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. *Нефрология*. 2002. № 4. С. 11–17.

168. Проблема хронічної хвороби нирок у практиці сімейної медицини / Потяженко М.М., Хайменова Г.С., Калаптуровська О.С. *Нефрология*. 2015. №6 (62). С. 128–130.

169. C1q binding is not an independent risk factor for kidney allograft loss after an acute antibody-mediated rejection episode: A retrospective cohort study / Moktefi A., Parisot J., Desvaux D., Canoui-Poitaine F. *Transpl Int.* 2017. Vol. 30. P. 277–287.

170. Acute rejection clinically defined phenotypes correlate with long-term renal allograft survival / Krisl J.C., Alloway R.R., Shield A.R. *Transplantation.* 2015. Vol. 99. P. 2167–2173.

171. Treatment of antibody-mediated rejection in renal transplant patients:

A clinical practice survey / Burton S.A., Amir N., Asbury A., Lange A., Hardinger K.L. *Clin Transplant*. 2015. Vol. 29. P. 118–123.

172. Treatment of Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection: Improving Step by Step / Nils Lachmann, Michael Duerr, Constanze Schönemann. *Journal of Immunology Research*. 2017. P. 1–9.

173. Safety and efficacy outcomes 3 years after switching to belatacept from a calcineurin inhibitor in kidney transplant recipients: results from a phase 2 randomized trial / Grinyó J.M., del Carmen Rial M., Alberu J. et al. *Am J Kidney Dis*. 2017. Vol. 69. P. 587–594.

174. Review of the Clinical and Economic Burden of Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplant Recipients / Gorden Muduma, Isaac Odeyemi, Jayne Smith-Palmer. *Advances in Therapy*. 2016. Vol. 3. P. 345–356.

175. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review / Roberts D.M., Jiang S.H., Chadban S.J. *Transplantation*. 2017. Vol. 94. P. 775–783.

176. Conversion to belatacept in maintenance kidney-transplant patients: a retrospective multicenter European study / Darres A., Ulloa C., Brakemeier S. *Transplantation*. 2018. Vol. 102. P. 1545–1552.

177. Late conversion to belatacept after kidney transplantation: outcome and prognostic factors / Dürr M., Lachmann N., Zukunft B. et al. *Transplant Proc*. 2017. Vol. 49. P. 1747–1756.

178. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget / Chapman J.R. *Am J Transplant*. 2011. Vol. 11. P. 693–697.

179. Anti-thymocyte globulins in kidney transplantation: focus on current indications and long-term immunological side effects / Amal Bamoulid, Oliver Staeck, Thomas Crépin. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016. 10.1093/ndt/gfw368, (gfw368).

180. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection / Dragun D., Muller D.N., Brasen J.H. et al. *N. Engl. J. Med*. 2005. Vol. 352. P. 558–569.



181. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection / Zou Y., Stastny P., Susal C. et al. *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 1293–1300.

182. Antibody-mediated rejection: New approaches in prevention and management / Montgomery R.A., Loupy A., Segev D.L. *American Journal of Transplantation.* 2018. Vol. 3. P. 3–17.

183. Dynamic Prognostic Score to Predict Kidney Allograft Survival in Patients with Antibody-Mediated Rejection / Denis Viglietti, Alexandre Loupy, Olivier Aubert. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2017. Vol. 2. P. 606–619.

184. Sonographic Indices in Patients with Severe Acute Tubular Necrosis during Early Post-Kidney Transplantation Period / Bagheri S.M., Tajalli F., Shahrokh H., Nasiri Partovi M., AzadianInt N. *J Organ Transplant Med.* 2019. Vol. 10(2). P. 74–83.

185. A review of sonographic evaluation of renal transplant complications / Irshad A., Ackerman S., Sosnouski D. et al. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2008. Vol. 37. P. 67–69.

186. Obstructive uropathy and acute renal failure due to ureteral calculus in renal graft: a case report / Lusenti T., Fiorini F., Barozzi L. *J Ultrasound.* 2009. Vol. 12(3). P. 128–132.

187. Biological Pathways and Potential Targets for Prevention and Therapy of Chronic Allograft Nephropathy / Badri Man Shrestha, John Haylor. *Biomed Res Int.* 2014. doi: 10.1155/2014/482438.

188. Diagnostic performance of fractional excretion of urea in the evaluation of critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter cohort study / Darmon M., Vincent F., Dellamonica J. et al. *Crit Care.* 2011. Vol. 15. P. 178.

189. Renal transplantation In: Clinical urography / Konety B.R., Jordon M.L. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2000. 3128 p.

190. Banff Schema for Grading Liver Allograft Rejection: An International Consensus Document / Anthony J. Demetris, Kennethp. Batts,

Amarp. Dhillon. *Hepatology*. 1997. Vol. 25, No. 3. P. 658–663.

191. The new format of the Journal of Radiology / Trillaud H. *J Radiol*. 2011. Vol. 92(10). P. 871.

192. Renal transplant evaluation with power Doppler sonography / Hilborn M.D., Bude R.O., Murphy K.J., Platt J.F., Rubin J.M. *Br J Radiol*. 1997. Vol. 70. P. 39–42.

193. Monitoring renal function and limitations of renal function tests / Prigent A. *Semin Nucl Med*. 2008. Vol. 38. P. 32–46.

194. Can transplant renal scintigraphy predict the duration of delayed graft function? A dual center retrospective study / Stan Benjamens, Robert A. Pol, Lioe-Fee de Geus-Oei. *PLoS One*. 2018. Vol. 13(3). P. 0193791.

195. Contrast-enhanced ultrasound: Extended role outside ‘regulations’ / Paul S Sidhu. *Ultrasound*. 2016. Vol. 24(1). P. 4–5.

196. Ultrasonography of the normal kidney in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*): morphologic and Doppler findings / Gaschen L., Menninger K., Schuurman H.J. *J Med Primatol*. 2000. Vol. 29(2). P. 76–84.

197. Intraoperative Hepatic Blood Inflow Can Predict Early Acute Kidney Injury following DCD Liver Transplantation: A Retrospective Observational Study / Jiao A., Liu Q., Li F. *Biomed Res Int*. 2019. doi: 10.1155/2019/4572130.

198. Health Disparities in Kidney Transplantation for African Americans / Harding K., Mersha T.B., Pham P.T. *Am J Nephrol*. 2017. Vol. 46(2). P. 165–175.

199. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study / Hoste E.A., Bagshaw S.M., Bellomo R. *Intensive Care Med*. 2015. Vol. 41. P. 1411–1423.

200. The role of the intrarenal resistive index in kidney transplantation / Radermacher J., Haller H. *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369(19). P. 1853–5.

201. Sonographic Indices in Patients with Severe Acute Tubular Necrosis during Early Post-Kidney Transplantation Period / Bagheri S.M., Tajalli F., Shahrokh H., Nasiri Partovi M., Azadian N. *Int J Organ Transplant Med*. 2019. Vol. 10(2). P. 74–83.

202. Resistance Index Determination in the Pre and Post Kidney Transplantation Time Points in Graft Dysfunction Diagnosis / Gómez V., Orosa A., Rivera M. et al. *Transplant Proc.* 2015. Vol. 47. P. 34–7.

203. Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: a systematic review and metaanalysis / Ninet S., Schnell D., Dewitte A. et al. *J Crit Care.* 2015. Vol. 30. P. 629–35.

204. Intrarenal resistive index after renal transplantation / Naesens M., Heylen L., Lerut E. et al. *N Engl J Med.* 2013. Vol. 369. P. 1797–1806.

205. The renal arterial resistance index and renal allograft survival / Radermacher J., Mengel M., Ellis S., Stucht S., Hiss M. et al. *N Engl J Med.* 2003. Vol. 349. P. 115–124.

206. Significant increase in 1-year posttransplant renal arterial index predicts graft loss / Loock M.T., Bamoulid J., Courivaud C. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010. Vol. 5(10). P. 1867–1872.

207. Prediction of renal allograft function with early Doppler ultrasonography / Kahraman S., Genctoy G., Cil B. *Transplant Proc.* 2004. Vol. 36(5). P. 1348–1351.

208. Effect of Donor- and Recipient-Related Factors on Arterial Resistance Index After Kidney Transplant / Saracino A., Santarsia G. *Transplant Proc.* 2015. Vol. 47(7). P. 2130–4.

209. Color Doppler ultrasonography in the diagnostic evaluation of renal allografts / Schwenger V., Hinkel U.P., Nahm A.M. et al. *Nephron Clin Pract.* 2006. Vol. 104. P. 107–112.

210. The intrinsic renal compartment syndrome: new perspectives in kidney transplantation / Herrler T., Tischer A., Meyer A. et al. *Transplantation.* 2010. Vol. 89. P. 40–46.

211. Evaluation of the relationship between renal function and renal volume-vascular indices using 3D power Doppler ultrasound / Cansu A., Kupeli A., Kul S. et al. *Europ J Radiol.* 2014. P. 1080–85.

212. Renal cortical volume measured using automatic contouring software

for computed tomography and its relationship with BMI, age and renal function / Muto N.S., Kamishima T., Harris A.A. et al. *Eur J Radiol.* 2011. Vol. 78. P. 151–6.

213. Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: multicenter cohort study / Pons B., Lautrette A., Oziel J. et al. *Crit Care.* 2013. P. 17.

214. Chronic allograft rejection: a significant hurdle to transplant success / Kloc M., Ghobrial R.M. *Burns Trauma.* 2014. Vol. 2. P. 3–10.

215. Acute kidney injury in hospitalized patients who underwent percutaneous kidney biopsy for histological diagnosis of their renal disease / Konigsfeld H.P., Viana T.G., Pereira S.C. *BMC Nephrol.* 2019. Vol. 20(1). P. 315.

216. Cyanotic nephropathy—a morphometric analysis / Gupte P.A., Vaideeswar P., Kandalkar B.M. *Congenit Heart Dis.* 2014. Vol. 9. P. 280–285.

217. Beneficial effects of early subclinical rejection: A randomized study / Rush D., Nickerson P., Gough J. *J Am Soc Nephrol.* 1998. Vol. 9. P. 2129–2134.

218. Current status of novel antifibrotic therapies in patients with chronic liver disease / Michal Cohen-Naftaly, Scott L. Friedman. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011. Vol. 4(6). P. 391–417.

219. Clinical mycophenolic acid monitoring in liver transplant recipients / Hao Chen, Bing Chen. *World J Gastroenterol.* 2014. Vol. 20(31). P. 10715–10728.

220. Safety of reduced dose of mycophenolate mofetil combined with tacrolimus in living-donor liver transplantation / Hyeyoung Kim, Nam-Joon Yi, Juyeun Lee. *Clin Mol Hepatol.* 2014. Vol. 20(3). P. 291–299.

221. Inosine monophosphate dehydrogenase variability in renal transplant patients on long-term mycophenolate mofetil therapy / Laurent R Chiarelli, Mariadelfina Molinaro, Carmelo Libetta. *Br J Clin Pharmacol.* 2010. Vol. 69(1). P. 38–50.

222. Allograft Rejection and Tubulointerstitial Fibrosis in Human Kidney Allografts: Interrogation by Urinary Cell mRNA Profiling / Thangamani Muthukumar, John R. Lee, Darshana M. Dadhania. *Transplant Rev*

(Orlando).2014. Vol. 28(3). P. 145–154.

223. Human Polyomavirus Reactivation: Disease Pathogenesis and Treatment Approaches / Cillian F. De Gascun, Michael J. Carr. *Clin Dev Immunol.* 2013. doi: 10.1155/2013/373579.

224. BK Polyomavirus and the Transplanted Kidney: Immunopathology and Therapeutic Approaches / Caroline Lamarche, Julie Orio, Suzon Collette. *Transplantation.* 2016. Vol. 100(11). P. 2276–2287.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ****Статті у наукових фахових виданнях України:**

1. Якименко В. В., Мягков А. П. Состояние ренального кровотока у пациентов с сохраненной функцией трансплантата в позднем послеоперационном периоде с использованием ультразвукового и доплерографического методов исследования. Променева діагностика, променева терапія. 2016. №1. С. 30–36. *(Здобувачем особисто здійснювався аналіз літературних джерел, проведено відбір хворих, виконано ультразвукове дослідження ниркових трансплантатів і статистична обробка отриманих даних).*

2. Якименко В. В. Сравнительная характеристика динамики ультразвуковых и доплерографических показателей при оценке состояния почечного трансплантата с сохраненной депурационной функцией и с поздней дисфункцией трансплантата в послеоперационном периоде. Променева діагностика, променева терапія. 2016. №3-4. С. 94–101.

**Статті у наукових фахових виданнях України,****включених до міжнародних наукометричних баз даних:**

3. Якименко В. В. Комплексное ультразвуковое исследование при оценке состояния почечного трансплантата у пациентов с сохраненной депурационной функцией в поздний послеоперационный период. Сучасні медичні технології. 2016. №1(28). С. 4–11.

4. Якименко В. В. Допплерографические характеристики кровотока по сосудам почечного трансплантата у пациентов с поздней дисфункцией трансплантированной почки. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018. Т. 3. №5(14). С. 180–186.

5. Yakimenko V. V. Clinical significance of violations of the doppler spectrum of renal blood flow in patients with transplacant dysfunction for long

time after operation. Запорізький медичний журнал. 2019. Т. 21. № 2(113). С. 229–233.

6. Якименко В. В. Патогістологічні особливості біоптатів ниркового трансплантату у реципієнтів у залежності від виразності порушення функціонального стану алонирки. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019. Т. 4. № 5(21). С. 256–261.

#### Тези наукових доповідей:

7. **Якименко В. В.**, Мягков А. П. Возможности дуплексного ультразвукового сканирования в диагностике хронической дисфункции трансплантированной почки. Радіологія в Україні-2015: III Національний конгрес з міжнародною участю, м. Київ, 25–27 березня 2015 року: тези доповіді. Радіологічний вісник. 2015. №1-2(54-55). С. 129. *(Здобувачем особисто здійснювався аналіз літературних джерел, виконано інструментальні обстеження)*

8. Якименко В. В. Состояние трансплантированных почек по данным ультразвукового исследования в раннем послеоперационном периоде. Актуальні питання клінічної медицини: X Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених, м. Запоріжжя, 25 листопада 2016 року: тези доповіді. Запоріжжя, 2016. С. 75–77.

9. **Yakimenko V.**, Nykonenko A., Rusanov I., Nykonenko O. Analysis of dopplerographic indicators of blood flow in vessels of transplantate kidney in patients with preserved function and with dysfunction of kidney transplant in the late postoperative period. 18th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Barcelona, Spain, 24–27 September 2017. Transplant international. 2017. Vol. 30. P. 535. *(Здобувачем особисто виконано ультразвукове та доплерографічне дослідження ниркових трансплантатів, статистична обробка матеріалу).*

10. Якименко В. В. Основні клінічні предиктори розвитку дисфункції трансплантату у пізні строки після оперативного втручання. Здоров'я

людини у сучасному світі: питання медичної науки та практики: Міжнародна науково-практична конференція, м. Одеса, 18–19 травня 2018 року: тези доповіді. Одеса, 2018. С. 51–55.

11. Якименко В. В. Особливості діагностики дисфункції ниркового трансплантату у пізньому післяопераційному періоді за результатами спектральної доплерографії ренального кровотоку. Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.: Міжнародна науково-практична конференція, м. Львів, 25–26 травня 2018 року: тези доповіді. Львів, 2018. С. 63–66.

12. Якименко В. В. Прогностичні фактори ризику розвитку дисфункції трансплантата після спорідненої пересадки нирки. Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні: Міжнародна науково-практична конференція, м. Дніпро, 8–9 червня 2018 року: тези доповіді. Дніпро, 2018. С. 83–87.

#### **Патент:**

13. Якименко В. В. Патент на корисну модель 130545 Україна, МПК А 61В 8/00, А 61В 5/00. Спосіб діагностики дисфункції ниркового трансплантату у пізньому післяопераційному періоді; власник Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», № и 201807217; заявлено 26.06.18, опубліковано 10.12.18; Промислова власність. 2018. № 4. С. 6.108.



## ВПРОВАДЖЕННЯ

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Головний лікар КУ «ЗОКЛ» ЗОР  
Шнишка І.В.  
керівник закладу, у якому проводиться впровадження  
"15" \_\_\_\_\_ 2018 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: комплексне ультразвукове дослідження ниркового трансплантата у пізньому післяопераційному періоді  
*Метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.*
2. ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вігнера, 20. Якименко Володимир Вікторович  
*Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів*
3. Джерело інформації: Сравнительная характеристика динамики ультразвуковых и доплерографических показателей при оценке состояния почечного трансплантата с сохраненной депурационной функцией и с поздней дисфункцией трансплантата в послеоперационном периоде / Якименко В.В. // Променева діагностика променевої терапії. № 1 (2017), стр 33- 36  
*Назва передового досвіду (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, твори з'їздів, конференцій, семінарів та ін.)*
4. Місце впровадження: Комунальна установа «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, м. Запоріжжя, Орхівське шосе 10.  
*Найменування лікувально-профілактичного закладу, його поштова адреса*
5. Строки впровадження: з вересень 2017 по березень 2018
6. Загальна кількість спостережень: 47
7. Перевага впроваджені пропозиції: дозволяє визначити доплерографічні критерії кровотоку трансплантаційної нирки, проводити неінвазивний моніторинг трансплантату  
*Форми, методи організації медичної допомоги*
8. Ефективність впровадження: дозволяє подовжити строки функціонування трансплантованої нирки, покращити якість життя хворих  
*Поліпшення умов праці, зростання продуктивності праці; умови звільнення медпрацівників, підвищення кваліфікації, удосконалення управління службою; економічний ефект та інші показники*
9. Зауваження, пропозиції: \_\_\_\_\_
10. Заключення запропонований метод може бути широко застосований у відділеннях трансплантації, кабінетах та відділення ультразвукової діагностики

Зав. відділенням трансплантації з койками  
ендокринної хірургії

Зам. головного лікаря  
з медичної частини



І.В. Русанов

О.В. Кулинич

ЗАТВЕРДЖУЮ


 Директор комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаловала»  
 проф. Лісовий В.М.  
 20 листопада 2018 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Найменування пропозиції для впровадження: комплексне ультразвукове дослідження ниркового трансплантата у пізньому післяопераційному періоді  
*Метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організації праці та ін.*
- ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 69096, м. Запоріжжя, бульвар Вінтера, 20. Якименко Володимир Вікторович  
*Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.Б. авторів*
- Джерело інформації: Якименко В.В. Сравнительная характеристика динамики ультразвуковых и доплерографических показателей при оценке состояния почечного трансплантата с сохраненной депурационной функцией и с поздней дисфункцией трансплантата в послеоперационном периоде / Якименко В.В. // Променева діагностика променева терапія, № 1 (2017), стр 33- 36  
Якименко В.В. Комплексное ультразвуковое исследование при оценке состояния почечного трансплантата у пациентов с сохраненной депурационной функцией в поздний послеоперационный период / В.В. Якименко // Сучасні медичні технології. – 2016. - №1(28). – С. 4-11.  
*Назва передового досвіду (методичні рекомендації, інформаційний лист, звіт про НДР, дисертація, монографія, твори з'їзді, конференції, семінари та ін.)*
- Місце впровадження: комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаловала», 61037, Україна, м. Харків, пр. Московський 195  
*Найменування лікувально-профілактичного закладу, його поштова адреса*
- Строки впровадження: з вересня 2017 по березень 2018
- Загальна кількість спостережень: 29
- Перевага впровадженої пропозиції: дозволяє визначити доплерографічні критерії кровотоку трансплантованої нирки, проводити неінвазивний моніторинг стану трансплантату  
*Форми, методи організації медичної допомоги*


8. Ефективність впровадження: дозволяє подовжити строки функціонування трансплантованої нирки, покращити якість життя хворих

*Поліпшення умов праці, зростання продуктивності праці; умовне вивільнення медпрацівників, підвищення кваліфікації, удосконалення управління службою; економічний ефект та інші показники*

9. Зауваження, пропозиції: \_\_\_\_\_

10. Заключення запропонований метод може бути широко застосований у відділеннях трансплантації, кабінетах та відділення ультразвукової діагностики

„26” \_\_\_\_\_ 2018р.

  
\_\_\_\_\_ (підпис)