

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

ЯКИМЕНКО ВОЛОДИМИР ВІКТОРОВИЧ

УДК: 616.61-033.3-005-008.6-073.432.19

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

14.01.08 «Трансплантологія та штучні органи»

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Державному закладі «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України».

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАН України,
академік НАМН України
Никоненко Олександр Семенович,
Державний заклад «Запорізька медична академія
післядипломної освіти МОЗ України»,
ректор

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Кутовий Олександр Борисович,
Державний заклад «Дніпропетровська медична
академія МОЗ України»,
завідувач кафедри хірургії №2

доктор медичних наук
Зограб'ян Рубен Овакимович,
Державна установи «Національний інститут хірургії
та трансплантології імені О. О. Шалімова
НАМН України»,
завідувач відділу трансплантації нирки

Захист відбудеться «27» березня 2020 р. о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 у Державній установі «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30.

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30.

Автореферат розісланий «26» лютого 2020 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук



О. С. Тивончук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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 трансплантату 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 «врат» 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 трансплантату (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 трансплантату. 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 трансплантату, 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 трансплантату 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 трансплантату.

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 збереженої та порушеної функції трансплантату у обстежених осіб в залежності від ступеню патологічних змін ниркового кровотоку за ультразвуковими критеріями.

Об'єкт дослідження – пізня дисфункція ниркового трансплантату.

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

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 ($\text{TKendall}(v\text{-TAMX}) -0,69$ ($p<0,05$) і $\text{TKendall}(ci\text{-TAMX}) -0,81$ ($p<0,01$) 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 гломерулїт, інтимальний артеріїт та інтерстиціальний фіброз порівняно із пацієнтами з нормальною функцією трансплантату.

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 трансплантату, 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 трансплантату 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 трансплантату.

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 трансплантату, 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: $\text{Креатинін} = 763,78 - 54,35 \times \text{TAMX} + 1,057 \times \text{TAMX}^2$, при цьому похибка апроксимації і величина залишкової дисперсії показують високу точність лінійної моделі ($R=0,79$, $R^2=0,624$, нормований $R^2=0,61$ 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 $z = 16,14 - 1,05 \times R_{\text{TAMX}}$ (патент на корисну модель «Спосіб діагностики дисфункції ниркового трансплантату 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 впроваджені 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.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 154 сторінках і складається з анотацій, вступу, шести розділів, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Основний текст містить 23 таблиці та 2 рисунки. Список цитованої літератури включає 224 джерела (з них 130 латиницею).

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

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

Останньою стадією багатьох хвороб нирок є хронічна ниркова недостатність, коли при склерозі ниркової тканини втрачається здатність підтримувати гомеостаз організму. Трансплантація нирки стала кращим засобом для лікування пацієнтів з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності. Не дивлячись на велику кількість методів візуального дослідження, використання ультразвукового дослідження залишається найбільш оптимальним через його доступність та безпеку при досить високій діагностичній значущості. Важливу інформацію щодо ризику відторгнення ниркового трансплантату можна отримати при проведенні спектрального доплерографічного дослідження з отриманням та подальшим аналізом доплерографічної кривої.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

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 людини (56,67 %), жінок – 26 (43,33 %). Проведена споріднена трансплантація нирки у 55,0 % пацієнтів, у 45,0 % – трупна трансплантація нирки. Діапазон часового інтервалу від моменту оперативного втручання для трансплантації до включення в дослідження склав від 12 місяців до 20 років.

Ультразвукове дослідження проводили з використанням основних стандартних режимів сканування: 1) сірошкальне сканування, 2) кольорове доплерівське картування швидкості та енергії кровотоку, 3) спектральне доплерівське дослідження. Ультразвукове дослідження 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 трансплантату, топографії трансплантату, оцінці стану навколониркового простору, кольоровій доплерографії, спектральній доплерографії.

Термін, на яких проводилося ультразвукове дослідження у реципієнтів донорської нирки, становив у середньому $26,79 \pm 5,88$ місяців після трансплантації нирки, але не менше ніж 12 місяців. Визначені в В-режимі якісні параметри включали в себе: форму, контур трансплантату, стан ниркового синуса і сечоводу. Кількісні діагностичні критерії передбачали вимірювання товщини паренхіми та коркового шару, розмірів трансплантату. Кровоток в ниркових артеріях досліджували на рівні основного стовбура ниркової артерії, сегментарних гілок ниркових артерій і міждольових гілок ниркових артерій в спектральному доплерівському режимі, оцінюючи лінійні швидкісні та спектральні показники. При спектральній доплерографії ниркових артерій оцінювалася форма доплерівської кривої, визначалися такі характеристики для основного стовбуру, сегментарних та міждольових гілок ниркових артерій: пікова систолічна швидкість, кінцева діастолічна швидкість кровотоку, індекс резистентності (RI) та пульсаційний індекс (PI), систоло-діастолічне співвідношення, час прискорення / акселерації, усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку (TAMX) в магістральних, сегментарних артеріях верхнього, нижнього і середнього сегментів нирок, а також в міждольових артеріях цих сегментів. TAMX (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. Окремо оцінювали лінійну швидкість кровотоку в нирковій вені.

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. Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за кліренсом ендogenous креатиніну. В якості критеріїв нормально функціонуючого трансплантату брали показники рівня креатиніну плазми крові менше 140 мкмоль/л і клубочкову фільтрацію більше 40 мл/хв.

Матеріал пункційної біопсії ренального трансплантату для мікроскопії обробляли стандартними гістологічними методами. Гістологічне дослідження біоптатів трансплантату 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 трансплантату 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.

Отримані дані представлені як $M \pm m$. Нульова гіпотеза відхилялася за умови, що критерій t Стьюдента перевершував табличні значення для відповідних ступенів свободи і 5 %-го рівня значущості. У тому випадку, якщо отримане в дослідженні емпіричне розподілення не відповідало нормальному закону, оцінку відмінностей між вибірками оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв: X -критерію Ван-дер-Вардена і U -критерію Вілкоксона (Манна-Вітні). Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених в кількісних шкалах, здійснювалася за допомогою коефіцієнта кореляції τ Kendall. Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.1», «Microsoft Excel 2015». Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ НИРКОВОГО ТРАНСПЛАНТАТУ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФУНКЦІЄЮ ТА ДИСФУНКЦІЄЮ ТРАНСПЛАНТОВАНОЇ НИРКИ В ПІЗНЬОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

При оцінці ниркового трансплантату в В-режимі та проведенні топоетрії для визначення стану ренального трансплантату в пізньому післяопераційному періоді у реципієнтів із нормальним рівнем креатиніну сироватки 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 %).

В результаті проведеного ультразвукового дослідження трансплантатів при оцінці ниркового трансплантату в В-режимі та проведенні топоетрії з метою оцінки функціонального стану трансплантату осіб з наявністю хронічної дисфункції трансплантату отримані наступні результати: товщина паренхіми $17,35 \pm 0,45$ мм, коркової речовини – $7,8 \pm 0,28$ мм. Корково-мозкове диференціювання визначалося як чітке в 73,01 % обстежених пацієнтів, ехогенність ниркової тканини була підвищеною у 23,1 % пацієнтів.

Результати аналізу показників гемодинаміки при спектральній доплерографії (основний стовбур) ниркового трансплантату пацієнтів без ознак дисфункції та з дисфункцією ниркового трансплантату в пізньому після операційному періоді представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

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

Показники	Збережена депураційна функція		Порушена депураційна функція	
	СТН (n=18)	ТТН (n=12)	СТН (n=14)	ТТН (n=16)
ПСШ ОСНА, см/с	94,75±8,06	79,50±5,04	71,30±6,65*	77,88±5,43
КДШ ОСНА, см/с	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, умов. од.	1,08±0,07	1,00±0,05	1,44±0,12*	1,44±0,04*
RI ОСНА, умов.од.	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*
TAMX, см/с	54,87±4,63	47,46±2,76	35,48±2,38*	39,02±2,77*

Примітка: * – статистична значимість відмінностей у пацієнтів зі збереженою функцією трансплантата після спорідненої трансплантації нирки та трупної трансплантації нирки порівняно з такими з дисфункцією ниркового трансплантата ($p < 0,05$; парне порівняння). ПСШ ОСНА – пікова систолічна швидкість кровотоку основного стовбуру ниркової артерії; КДШ ОСНА – кінцева діастолічна швидкість кровотоку основного стовбуру ниркової артерії; СДС – систоло-діастолічне співвідношення; PI ОСНА – пульсаційний індекс основного стовбуру ниркової артерії; RI ОСНА – індекс резистентності основного стовбуру ниркової артерії; ЧП – час прискорення / акселерації; TAMX – усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку.

Як свідчать отримані результати, у пацієнтів зі збереженою функцією нирок при спорідненій трансплантації нирки показник пікова систолічна швидкість кровотоку основного стовбуру ниркової артерії виявився на 32,89 % вище, ніж при спорідненій трансплантації нирки 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 кінцева діастолічна швидкість кровотоку і усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку основного стовбуру ниркової артерії. Кінцева діастолічна швидкість кровотоку основного стовбуру ниркової артерії у пацієнтів зі збереженою функцією нирок при спорідненій трансплантації нирки на 76,77 % перевищувала кінцеву діастолічну швидкість кровотоку по основному стовбуру ниркової артерії по відношенню до пацієнтів після спорідненої трансплантації нирки 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 усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку, при спорідненій трансплантації нирки і збереженій ренальній функції різниця складала 54,65 % по

відношенню до пацієнтів із спорідненою трансплантацією нирки та нирковою дисфункцією. Різниця між пацієнтами після трупної трансплантації нирки із збереженою і порушеною ренальною функцією щодо показника усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку детерміновано на рівні 21,63 %, що має істотне прогностичне значення.

Результати аналізу показників гемодинаміки при спектральній доплерографії (сегментарні артерії) ниркового трансплантату пацієнтів без ознак дисфункції та з дисфункцією ниркового трансплантату у віддалені терміни після трансплантації нирки представлені в таблиці 2.

Як і в випадку оцінки гемодинаміки основного стовбура, найбільших відмінностей вдалося досягти в параметрах кінцевої діастолічної швидкості кровотоку і усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку. Кінцева діастолічна швидкість кровотоку на рівні верхніх сегментарних артерій у пацієнтів при спорідненій трансплантації нирки та збереженій ренальній функції на 65,71 % перевищувала аналогічний показник при спорідненій трансплантації нирки із порушеною ренальною функцією. Цей же показник при трупній трансплантації нирки був на 61,62 % більше у пацієнтів з нормальною депураційною функцією нирок. Усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку верхніх сегментарних артерій при спорідненій трансплантації нирки мала різницю в показниках на рівні 41,30 %, з превалюванням усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку у пацієнтів зі збереженою функцією нирок, а при трупній трансплантації нирок різниця показника усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку склала 47,75 % також на користь пацієнтів із нормальною депураційною функцією нирок.

Що стосується артерій середнього сегменту, то відмінності кінцевої діастолічної швидкості кровотоку при спорідненій трансплантації нирки визначені на рівні 37,86 % з превалюванням показників пацієнтів з нормальною ренальною функцією, а при трупній трансплантації нирки із збереженою функцією мала також більші значення кінцевої діастолічної швидкості кровотоку по сегментарних гілках ниркових артерій з різницею в 45,09 %. На рівні середніх сегментарних артерій усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку пацієнтів при спорідненій трансплантації нирки зі збереженою депураційною функцією була більше на 26,09 % по відношенню до пацієнтів з порушеною функцією нирок.

При трупній трансплантації нирок різниця щодо показника усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку між пацієнтами зі збереженою ті порушеною функцією зареєстрована на рівні 24,48% на користь групи зі збереженою депураційною функцією.

Подібні відмінності показників зберігалися і на рівні нижніх сегментарних артерій, різниця кінцевої діастолічної швидкості кровотоку сегментарних гілок ниркових артерій при спорідненій трансплантації нирки склала 59,83 % і при трупній трансплантації нирки – 87,76 % на користь пацієнтів збереженої ренальної функції.

Параметри доплерівського спектру кровотоку ниркового трансплантату 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)
Верхній сегмент				
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*
PI СГНА, умов. од.	0,96±0,03	0,95±0,06	1,30±0,12*	1,19±0,05*
RI 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
TAMX, см/с	27,78±2,19	28,56±1,55	19,66±1,45*	19,33±1,10*
Середній сегмент				
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*
PI СГНА, умов. од.	1,05±0,05	0,89±0,05	1,34±0,09*	1,27±0,04*
RI 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
TAMX, см/с	28,61±2,26	28,27±1,75	22,69±2,31*	22,71±1,35*
Нижній сегмент				
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*
PI СГНА, умов. од.	1,00±0,04	0,85±0,03	1,32±0,11*	1,32±0,07*
RI СГНА, умов. од.	0,60±0,01	0,55±0,01	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
TAMX, см/с	28,37±1,57	29,69±1,67	19,69±1,79*	18,53±1,36*

Примітка: * – статистична значимість відмінностей у пацієнтів зі збереженою функцією трансплантата після спорідненої трансплантації нирки та трупної трансплантації нирки порівняно з такими з дисфункцією ниркового трансплантата ($p < 0,05$; парне порівняння). ПСШ СГНА – пікова систолічна швидкість кровотоку сегментарних гілок ниркових артерій; КДШ СГНА – кінцева діастолічна швидкість кровотоку сегментарних гілок ниркових артерій; СДС – систоло-діастолічне співвідношення; PI СГНА – пульсаційний індекс сегментарних гілок ниркових артерій; RI СГНА – індекс резистентності сегментарних гілок ниркових артерій; ЧП – час прискорення / акселерації; TAMX – усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку.

Усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку артерій нижнього сегменту при спорідненій трансплантації нирки 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.

Таблиця 3

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)
Верхній сегмент				
ПСШ МДГНА, 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*
Середній сегмент				
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	13,00±0,82	8,30±0,79*	8,01±0,70*
СДС, умов. од.	2,70±0,10	2,41±0,12	3,42±0,40*	3,21±0,16*
PI МДГНА, умов. од.	1,02±0,04	0,93±0,04	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*
Нижній сегмент				
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 у пацієнтів зі збереженою функцією трансплантата після спорідненої трансплантації нирки та трупної трансплантації нирки порівняно з такими з дисфункцією ниркового трансплантата ($p < 0,05$; парне порівняння). ПСШ МДГНА – пікова систолічна швидкість кровотоку міждольових гілок ниркових артерій; КДШ МДГНА – кінцева діастолічна швидкість кровотоку міждольових гілок ниркових артерій; СДС – систоло-діастолічне співвідношення; PI МДГНА – пульсаційний індекс міждольових гілок ниркових артерій; RI МДГНА – індекс резистентності міждольових гілок ниркових артерій; ЧП – час прискорення / акселерації; ТАМХ – усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку.

Оцінка показників гемодинаміки при спектральній доплерографії (інтерлобарні артерії) ниркового трансплантату пацієнтів без ознак і з ознаками дисфункції ниркового трансплантату в пізньому післяопераційному періоді представлені в таблиці 3.

У верхньому сегменті мінімальна швидкість кровотоку по міждольових гілках ниркових артерій у пацієнтів при спорідненій трансплантації нирки зі збереженою ренальною функцією перевищувала аналогічний показник пацієнтів при спорідненій трансплантації нирки з порушеною ренальною функцією на 53,79 %, а по відношенню до пацієнтів із трупною трансплантацією нирки різниця склала 67,75 % також на користь пацієнтів із збереженою депураційною функцією. Усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку по міждольових гілках ниркових артерій верхнього сегменту у пацієнтів після спорідненої трансплантації нирки зі збереженою функцією нирок превалювала над аналогічним показником у пацієнтів при спорідненій трансплантації нирки з порушеною нирковою функцією на 51,67 %, а у пацієнтів із трупною трансплантацією нирки – на 58,88 %.

Різниця показників кінцева діастолічна швидкість кровотоку міждольових гілок ниркових артерій середнього сегмента верифікована на рівні 49,16 % для спорідненої трансплантації нирки і 62,30 % для трупної трансплантації нирки, з переважанням показників пацієнтів групи зі збереженою депураційною функцією. Показник усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку по міждольових гілках ниркових артерій середнього сегменту відрізняється при спорідненій трансплантації нирки між пацієнтами зі збереженою і порушеною ренальною функцією на 39,72 %, а при трупній трансплантації нирки – на 44,67 % також на користь реципієнтів зі збереженою депураційною функцією ниркового трансплантату.

У нижньому сегменті кінцева діастолічна швидкість кровотоку міждольових гілок ниркових артерій при нирковій дисфункції та при спорідненій трансплантації нирки 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 систоло-діастолічне співвідношення було більше у пацієнтів із порушеною депураційною функцією: на 13,21 % при спорідненій трансплантації нирки і на 25,77 % при трупній трансплантації нирки. Усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку по міждольових гілках ниркових артерій нижнього сегмента після спорідненої трансплантації нирки з нормальною ренальною функцією була більше на 73,26 % порівняно з пацієнтами з нирковою дисфункцією, а при трупній трансплантації нирки – на 79,78 % також на користь реципієнтів із збереженою депураційною функцією нирок. Тобто в нижньому сегменті міждольових гілок ниркових артерій відмінності показників у пацієнтів з різною ренальною функцією більш істотні. Таким чином, у пацієнтів при спорідненій трансплантації нирки і трупній трансплантації нирки та порушеною депураційною функцією в пізній післяопераційний період реєструються більш низькі значення усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку 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 усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку є важливим доплерографічним параметром при початковій стадії розвитку дисфункції ниркового трансплантату.

У пацієнтів з дисфункцією ниркового трансплантату після спорідненої трансплантації нирки та трупної трансплантації нирки реєструються статистично значно більш низькі значення кінцевої діастолічної швидкості кровотоку, та особливо, усереднена за часом максимальна швидкість кровотоку на рівні сегментарних та міждольових гілок ниркових артерій усіх сегментів порівняно з пацієнтами без ренальної дисфункції. Особливо великий розбіг вказаних показників отримані на рівні міждольових гілок ниркових артерій нижнього сегмента, де відмінності склали для кінцевої діастолічної швидкості кровотоку міждольових гілок ниркових артерій та усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку 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.

КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ПОКАЗНИКА УСЕРЕДНЕНОЇ ЗА ЧАСОМ МАКСИМАЛЬНОЇ ШВИДКОСТІ КРОВОТОКУ (ТАМХ) ІНТЕРЛОБАРНИХ СУДИН СЕРЕДНЬОГО СЕГМЕНТУ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ У ВІДДАЛЕНОМУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

На підставі порівняння результатів, отриманих при визначенні сироваткової концентрації креатиніну та усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку, визначали необхідні для розрахунку метрологічних показників вихідні дані: кількість істинно позитивних результатів (кількість реципієнтів з дисфункцією трансплантата в поєднанні з низьким рівнем усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку (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 (усередненна за часом максимальна швидкість кровотоку більше 15 см/с)); число хибнопозитивних результатів (кількість реципієнтів із рівнем усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку менше 15 см/с при відсутності пізньої нефродисфункції) і число хибнонегативних результатів (кількість випадків високого рівня усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку (більше 15 см/с) у осіб із зареєстрованим розвитком дисфункції трансплантату).

Як свідчать отримані нами дані, метод прогнозування ускладнень за рівнем усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку 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 усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку 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 трансплантату, а не тільки для дослідження проміжних результатів і ефективності нових профілактичних стратегій у осіб після трансплантації.

Таким чином, ми розрахували критичне значення рівня усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку, далі ми провели аналіз лабораторних маркерів ренальної дисфункції в залежності від рівня усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку у реципієнтів із нирковим трансплантатом. Як свідчать отримані дані, реципієнти із трансплантатом із рівнем усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку 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 <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, швидкість клубочкової фільтрації – при рівні усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку вище 15 см/с, гломерулярна фільтрація склала $51,18 \pm 1,93$ (47,32–55,04) мл/хв. ($p < 0,01$), а при зниженні усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку менше 15 см/с рівень швидкості клубочкової фільтрації знижувався досить суттєво, більше, ніж вдвічі, до рівня $25,40 \pm 2,19$ (21,02–29,78) см/с ($p < 0,001$).

Відносний ризик розвитку пізньої дисфункції трансплантату у пацієнтів із усередненою за часом максимальною швидкістю кровотоку інтерлобарних артерій менше 15 см/с майже в 6 разів вище (ризик розвитку порушень депураційної функції трансплантата в цій групі був 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 усередненою за часом максимальною швидкістю кровотоку інтерлобарних артерій більше 15 см/с згідно результатів доплерографії.

Як свідчать дані, отримані під час оцінки та аналізу діаграми розсіювання, взаємозв'язок між величиною усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку і креатинінемією статистично значуще апроксимувався моделлю регресії поліноміального (квадратичного) типу: Креатинін= $763,78 - 54,35 \times \text{TAMX} + 1,057 \times \text{TAMX}^2$.

При побудові функціональної залежності між усередненою за часом максимальною швидкістю кровотоку 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 усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку (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 загальноновизнаного лабораторного маркера нефропатії і виразністю гемодинамічних порушень та патологічних змін васкулярної резистивності міждольових артерій у реципієнтів.

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

Характеристика пункційних біоптатів ниркового трансплантату обстежених осіб згідно Vanff-класифікації наведена у таблиці 4.

У групі пацієнтів зі збереженою депураційною функцією в 100 % визначався гломерулїт на стадії g1, тобто запальний процес окремих клубочків. У групі з пізньою дисфункцією ниркового трансплантату 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 з нормально функціонуючим нирковим трансплантатом у 60 % при дослідженні біоптатів ниркового трансплантату 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 канальця або 10 сусідніх епітеліальних клітин. Виявлена наступна динаміка кількісних критеріїв тубуліту у пацієнтів з пізньою дисфункцією ниркового трансплантату: у третини пацієнтів (30 %) виявлена t1 – стадія тубуліту з ділянками з 1-4 лімфоцитами в розрізі канальця або 10 сусідніх епітеліальних клітин. У половини пацієнтів цієї групи при дослідженні біоптатів ниркового трансплантату статистично достовірно ($p\leq 0,05$) діагностована стадія тубуліту t2 – це ділянки з 5–10 лімфоцитами / зріз канальця. Серед пацієнтів цієї групи 20 % мали наступну гістологічну картину стадії тубуліту t3 – ділянки з більше, ніж 10 лімфоцитами / зріз канальця, або присутність принаймні двох ділянок деструкції базальних мембран канальців, що супроводжуються i2-i3 запаленням і t2 тубулітом в інших ділянках зрізу.

У 90 % пацієнтів зі збереженою депураційною функцією ниркового трансплантату 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.

Таблиця 4

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

Показник	Збережена депураційна функція (N=10)		Пізня дисфункція ниркового трансплантату (N=10)	
	N	%	N	%
Кількісні критерії гломеруліту				
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 з 1 підгрупою менше 0,05.

У той же час в групі пацієнтів із пізньою дисфункцією ниркового трансплантату третина пацієнтів (30 %) 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 – фібриноідний 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.

Кількісні критерії інтерстиціального фіброзу в групі пацієнтів без ознак дисфункції ниркового трансплантату на стадії ci0 діагностовано у 40 %, що

візуалізувалося інтерстиціальним фіброзом не більше 5 % площі коркової зони. У 60 % пацієнтів цієї групи виявлена сі1 стадія інтерстиціального фіброзу – легкий інтерстиціальний фіброз 6–25 % площі кори. У пацієнтів із ознаками дисфункції ниркового трансплантату 30 % мали сі1 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 сі2 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).

Отримані дані статистично значимо свідчать як про наявність істотних патоморфологічних змін пункцій біоптатів ниркового трансплантату, так і про високий ризик дисфункції саме в групі пацієнтів з діагностованим порушенням гемодинаміки за даними доплерографії судин ниркового трансплантату. Гістологічна картина з наявністю імуно-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 2 підгрупи.

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

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 судині 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 $z=16,14-1,05 \times R_{\text{ТАМХ}}$.

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 $\chi^2_{g2}=31,16$, ($p<0,001$)), тубулиту ($\chi^2_{i2}=20,83$, ($p<0,001$)), 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 ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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 transplant 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», № u 201807217; заявлено 26.06.18, опубліковано 10.12.18; Промислова власність. 2018. № 4. С. 6.108.

АНОТАЦІЯ

Якименко В. В. Діагностика причин пізньої дисфункції трансплантованої нирки за даними ультразвукового і доплерографічного дослідження. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук зі спеціальності 14.01.08 «Трансплантологія та штучні органи». Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, Київ, 2020.

У дисертаційній роботі на підставі комплексного дослідження параметрів клінічного, лабораторного та інструментального обстеження виявлені нові дані про особливості ренальної гемодинаміки у пацієнтів із пізньою дисфункцією трансплантованої нирки та у пацієнтів зі збереженою депураційною функцією.

Отримало 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 трансплантату.

На основі патоморфологічних особливостей 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 ниркового трансплантата у пацієнтів з пізньою дисфункцією трансплантата та ступенем порушення доплерографічного спектру ренального кровотоку.

Показано принципово нове важливе клініко-діагностичне та прогностичне значення показника усередненої за часом максимальної швидкості кровотоку інтерлобарних артерій у реципієнтів, як маркеру високого ризику розвитку 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 із збереженою функцією у пізній післяопераційний період.

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

АННОТАЦІЯ

Якименко В. В. Диагностика причин поздней дисфункции трансплантированной почки по данным ультразвукового и доплерографического исследования. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 «Трансплантология и искусственные органы». Государственное учреждение «Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова» НАМН Украины, Киев, 2020.

В диссертационной работе на основании комплексного исследования параметров клинического, лабораторного и инструментального обследования выявлены новые данные об особенностях почечной гемодинамики у пациентов с поздней дисфункцией трансплантированной почки и у пациентов с сохраненной депурационной функцией.

Получило дальнейшее развитие изучение особенностей сонограмм почечного трансплантата у пациентов с поздней дисфункцией трансплантата и последующее сравнение с данными ультрасонографической картины у пациентов с сохраненной функцией трансплантата.

На основе патоморфологических особенностей пункционных биоптатов ренального трансплантата у пациентов с дисфункцией почечного трансплантата и у лиц с сохраненной депурационной функцией в позднем послеоперационном периоде, оценены ассоциативные взаимосвязи между выраженностью гистологических изменений почечного трансплантата у пациентов с поздней дисфункцией трансплантата и степенью нарушения доплерографического спектра ренального кровотока.

Показано принципиально новое важное клинико-диагностическое и прогностическое значение показателя усредненной по времени максимальной скорости кровотока интерлобарных артерий у реципиентов, как маркера высокого риска развития почечной недостаточности после трансплантации в поздний период и параметра, который достоверно ассоциируется с формированием нехирургических причин поздней дисфункции.

На основе комплексного изучения сформированы и обобщены изменения доплерометрических показателей ренального кровотока у пациентов с дисфункцией трансплантата и у пациентов с сохраненной функцией в поздний послеоперационный период.

Усовершенствовано комплексное определение показателей ультрасонограмм, а именно усредненной по времени максимальной скорости кровотока (TAMX) интерлобарных артерий и патоморфологических особенностей пункционных биопсий почечного трансплантата согласно Vanff-схемы для оценки риска развития нарушений функционального состояния трансплантированной почки в позднем послеоперационном периоде и дальнейшей разработки индивидуального

плана ведения больного, что позволит использовать показатель усредненной по времени максимальной скорости кровотока для определения необходимости проведения биопсии трансплантата и быстро предоставить адекватную специализированную высококвалифицированную помощь с назначением патогенетически обоснованного лечения, а также комплексно достоверно снизить риск и вероятность осложнений и увеличить частоту выживаемости трансплантата.

Разработан и запатентован метод оценки прогнозирования высокого риска развития дисфункции трансплантата, а также построено уравнение логистической регрессии вероятности формирования дисфункции трансплантата: $p=1/1 + e^{-z}$, где $z=16,14-1,05 \times \text{RTAMX}$.

Доработан ультразвуковой метод определения параметров кровотока в части определения показателей междолевых артерий, с расширением комплекса доплерографических показателей. Оптимизирована методика неинвазивного мониторинга ренального трансплантата, что позволяет своевременно оценить его функциональное состояние до появления элевации лабораторных маркеров нефропатии (путем оценки диаграммы рассеивания и бинарного регрессионного анализа взаимосвязь аппроксимируется моделью регрессии полиномиального (квадратического) типа: $\text{креатинин}=763,78-54,35 \times \text{TAMX}+1,057 \times \text{TAMX}^2$, при этом погрешность аппроксимации и величина остаточной дисперсии показывают высокую точность линейной модели ($R=0,79$, $R^2=0,624$, нормированный $R^2=0,61$ при $F=23,56$, стандартная ошибка 6,31, $p<0,01$)).

Доказана высокая информативность комплексного ультразвукового исследования в диагностике и мониторинге дисфункции трансплантированной почки с определением параметра усредненной по времени максимальной скорости кровотока спектра интерлобарных артерий трансплантата (высокая чувствительность (83,87 %), специфичность (79,31 %), положительная и отрицательная предсказательная значимость (81,25 и 82,14 %, соответственно)).

Статистически обоснованно, что показатель усредненной по времени максимальной скорости кровотока – TAMX спектра междолевых почечных артерий в рамках ультразвукового контроля является адекватным сонографическим критерием, отражающим как формирование почечной недостаточности трансплантированной почки у реципиентов, так и является потенциальным прогностическим доклиническим предиктором дисфункции трансплантата в отдаленном периоде (площадь под ROC-кривой $\text{AUC} = 0,917$).

Установлены клинико-патогенетические взаимосвязи между выраженностью гистологических изменений биоптатов почечного трансплантата пациентов с хронической дисфункцией трансплантата и степенью нарушения доплерографического спектра ренального кровотока ($\text{T Kendall (v-TAMX)} -0,69$ ($p<0,05$) и $\text{T Kendall (ci-TAMX)} -0,81$ ($p<0,01$) для интимального артериита и интерстициального фиброза, соответственно)).

Ключевые слова: доплерография, трансплантация почки, поздняя дисфункция почечного трансплантата, ренальный кровоток, усредненная по времени максимальная скорость кровотока, депурационная функция почек.

SUMMARY

Yakimenko V. V. Diagnosis of the causes of late kidney transplant dysfunction according to ultrasound and dopplerographic examination. – As a manuscript.

Dissertation for a candidate degree in medical sciences in specialty 14.01.08 «Transplantology and artificial organs». State Institution «O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 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 deuration 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 deuration 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.

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