

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.5.89>

Выявление вероятностных характеристик предикторов острого отторжения почечного трансплантата со стороны реципиента

А.Т. Щастный, А.В. Шульмин, Е.В. Михневич

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №5. – С. 89-95.

The detection of predictors probabilistic characteristics of acute renal graft rejection on the part of a recipient

A.T. Shchastniy, A.V. Shulmin, E.V. Mikhnevich

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(5):89-95.

Резюме.

Острое отторжение почечного трансплантата (ООПТ) может быть причиной его дисфункции и потери в послеоперационном периоде.

Цель исследования – выявить возможные предикторы ООПТ на основе анализа предполагаемых факторов риска со стороны реципиента.

Материал и методы. Проводилось ретроспективное изучение медицинских карт 248 пациентов, перенёвших операцию аллотрансплантации трупной почки (АТП). Оценивалось влияние на вероятность развития ООПТ следующих факторов: вес, возраст, группа крови, Rh-фактор, пол реципиента, продолжительность почечно-заместительной терапии (ПЗТ). Обработка данных осуществлялась путём проведения CRT анализа для метода «древа решений» (программа SPSS Statistics 22), а также с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (пакет программ Statistica).

Результаты. В ходе исследования выявлено, что нахождение на ПЗТ более 9,5 месяцев статистически значимо повышает вероятность развития ООПТ в послеоперационном периоде, особенно в группе пациентов, имеющих IV(AB) группу крови.

Заключение. Такие факторы, как продолжительность ПЗТ более 9,5 месяцев и IV(AB) группа крови реципиента, как самостоятельно, так и в совокупности, могут выступать предикторами развития ООПТ. Следовательно, мероприятия по снижению частоты развития ООПТ должны быть направлены на сокращение продолжительности ПЗТ, а также ограничение нахождения на ПЗТ не более 9,5 месяцев реципиентов, имеющих IV(AB) группу крови.

Ключевые слова: острое отторжение почечного трансплантата, группа крови реципиента, продолжительность почечно-заместительной терапии, трансплантация почки, сокращение продолжительности почечно-заместительной терапии, продвижение в листе ожидания.

Abstract.

Acute renal graft rejection (ARGR) may be the cause of its dysfunction and loss in the postoperative period.

Objectives. To identify possible predictors of ARGR based on the analysis of the alleged risk factors on the part of a recipient.

Material and methods. A retrospective study of medical cards of 248 patients who underwent cadaveric kidney allotransplantation (CKA) was carried out. The influence of the following factors on the probability of developing ARGR was assessed: weight, age, blood group, Rh factor, gender of a recipient, duration of renal replacement therapy (RRT). Data processing was carried out by CRT analysis for the “decision tree” method (SPSS Statistics 22 program), and also using Pearson’s chi-square test (Statistica software package).

Results. The study has revealed that being on RRT for more than 9.5 months statistically significantly increases the

likelihood of developing ARGR in the postoperative period, especially in the group of patients with IV (AB) blood type. Conclusions. Factors such as the duration of RRT for more than 9.5 months and the IV(AB) blood group a type of a recipient, both individually and in combination, can be considered as predictors of ARGR development. Therefore, measures to reduce the incidence of ARGR should be aimed at reducing the duration of RRT, as well as restrictions of recipients with IV(AB) blood group type on being under RRT for more than 9.5 months.

Keywords: acute renal graft rejection, recipient blood group type, duration of renal replacement therapy, kidney transplantation, reduction in the duration of renal replacement therapy, promotion on the waiting list.

Введение

На данный момент среди всех методов лечения хронической болезни почек (ХБП) аллотрансплантация трупной почки (АТП) считается наиболее перспективным, поскольку обеспечивает наилучшую медицинскую реабилитацию больных, а также значительно улучшает качество их жизни и имеет преимущество в выживаемости по сравнению с диализотерапией [1-3]. Несмотря на значимые достижения в профилактике осложнений трансплантации почки, острое отторжение почечного трансплантата (ООПТ) всё ещё остаётся серьёзной проблемой, являясь причиной его дисфункции и потери в послеоперационном периоде [4], особенно если данное осложнение развилось в ранние сроки после операции [5]. Даже один эпизод острого отторжения уменьшает период полужизни трансплантата с 12,5 до 6,6 года [6]. Всё вышесказанное свидетельствует о необходимости выявления на предоперационном этапе пациентов, входящих в группу риска по развитию ООПТ, и разработки мероприятий, направленных на снижение вероятности развития данного осложнения трансплантации почки.

Цель исследования – определить возможность прогнозирования развития ООПТ на дооперационном этапе путём выявления вероятностных предикторов ООПТ на основе анализа предполагаемых факторов риска со стороны реципиентов.

Материал и методы

В основу исследования было положено ретроспективное изучение медицинских карт пациентов (248 человек), которым была выполнена операция АТП в период с сентября 2015 г. по декабрь 2019 г. включительно. Исследование проводилось на базе трёх организаций здравоохранения: УЗ «Витебская областная клиническая больница», ГУ «Минский научно-практический

центр хирургии, трансплантологии и гематологии» и УЗ «Брестская областная клиническая больница». Во всех случаях орган для пересадки был получен от умершего донора.

В ходе исследования оценивалось влияние на вероятность развития ООПТ следующих факторов со стороны реципиента: вес, возраст, группа крови, Rh-фактор, пол, продолжительность почечно-заместительной терапии (ПЗТ). Математическое моделирование проводили с помощью интеллектуального анализа данных, а именно путём проведения CRT анализа для метода древа решений с использованием программы SPSS Statistics 22, в ходе которого выявлялось наличие или отсутствия статистически значимой зависимости между вышеуказанными факторами и вероятностью развития ООПТ. Также с целью установления корреляционной связи между вышеуказанными данными проводилось определение критерия хи-квадрат Пирсона с построением таблиц 2x2 при помощи пакета программ Statistica (версия 10.0). Корреляция считалась статистически значимой при величине критерия $p < 0,05$.

Описательные статистики представлены абсолютными и относительными величинами со стандартной ошибкой доли ($P \pm m$).

Результаты и обсуждение

Из всех реципиентов, попавших в выборку, $52,82 \pm 3,17\%$ составили мужчины, $47,18 \pm 3,17\%$ – женщины. Медиана возраста реципиентов равна 46 годам, 25-й перцентиль – 36 годам, 75-й перцентиль – 56 годам. Медиана веса составила 74 кг, 25-й и 75-й перцентили – 65 кг и 85 кг соответственно. В зависимости от групповой принадлежности крови пациенты распределились следующим образом (табл. 1).

У $84,68 \pm 2,29\%$ реципиентов Rh-фактор крови был положительным, у $15,32 \pm 2,29\%$ – отрицательным. Продолжительность ПЗТ, предшествовавшей операции, варьировала от 0 до 190

Таблица 1 – Распределение реципиентов в зависимости от группы крови

Группа крови	Абсолютное количество реципиентов, чел.	Процентная доля, %
I (0)	84	33,87±3,01
II (A)	94	37,90±3,08
III (B)	52	20,97±2,59
IV (AB)	18	7,26±1,65

месяцев; медиана ПЗТ соответствует значению 15 месяцев, 25-й перцентиль – 7 месяцев, 75-й перцентиль – 32 месяца.

Для выявления влияния на вероятность развития ООПТ таких факторов, как вес, возраст, группа крови, Rh-фактор, пол реципиента и продолжительность предшествовавшей ПЗТ, был проведён анализ методом «древа решений» (вариант CRT) с использованием программы SPSS Statistics 22. Он не выявил корреляции между частотой развития ООПТ и такими факторами, как вес, возраст, Rh-фактор и пол реципиента, однако выявил статистически значимую зависимость между продолжительностью ПЗТ и частотой развития ООПТ. В группе пациентов, у которых продолжительность предшествующей ПЗТ была более 9,5 месяцев, достоверно чаще (в 18,8% случаев) наблюдалось развитие ООПТ по сравнению с группой реципиентов, у которых продолжительность ПЗТ была меньше либо равна 9,5 месяцам, где частота ООПТ составила 2,8% (уровень значимости $p=0,011$) (рис. 1).

На следующем этапе CRT-анализ выявил ещё более важную зависимость вероятности развития ООПТ не только от продолжительности ПЗТ, но и от группы крови реципиентов. Согласно полу-

ченным результатам, в группе пациентов, находившихся на ПЗТ более 9,5 месяцев и имеющих IV(AB) группу крови, частота развития ООПТ составляет 45,5%, в то время как у реципиентов, также находившихся на ПЗТ более 9,5 месяцев, но имеющих I(0), II(A) или III(B) группу крови, развитие ООПТ следует ожидать в 17,0% случаев (уровень значимости $p=0,007$).

Анализ взаимосвязи между такими факторами, как частота развития ООПТ и продолжительность ПЗТ, предшествовавшей операции, на основе критерия хи-квадрат Пирсона подтвердил выявленную ранее статистически значимую зависимость, определяющую более высокую вероятность развития ООПТ у пациентов, находящихся на ПЗТ свыше 9,5 месяцев, по сравнению с реципиентами, у которых продолжительность ПЗТ была менее или равна 9,5 месяцам ($\chi^2=9,48$; $p=0,0021$).

После расчёта процентной доли случаев ООПТ у реципиентов в зависимости от группы крови мы видим, что предположительно наименьшая вероятность развития ООПТ ($10,71\pm3,37\%$) имеется у пациентов, обладающих I(0) группой крови, а наибольшая ($33,33\pm11,11\%$) – у реципиентов с IV(AB) группой крови (рис. 2). Поэтому

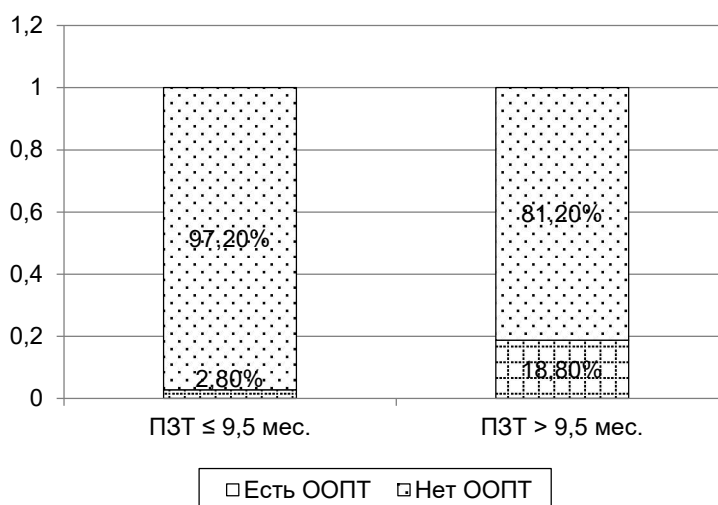


Рисунок 1 – Вероятность развития острого отторжения почечного трансплантата в зависимости от продолжительности предшествовавшей почечно-заместительной терапии

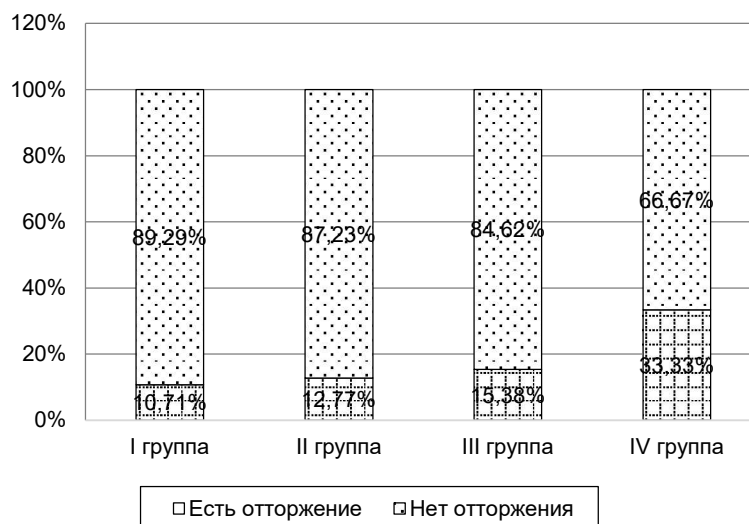


Рисунок 2 – Вероятность развития острого отторжения почечного трансплантата в зависимости от группы крови реципиента

далее проводился статистический анализ с целью выявления взаимосвязи между частотой развития ООПТ и группой крови реципиента.

Для проведения анализа был использован метод построения таблиц 2x2, в ходе которого проводилось поочерёдное сравнение количества случаев ООПТ у пациентов с определённой группой крови с количеством таких случаев у всех остальных реципиентов. Исходя из полученных в ходе статистической обработки значений критерия хи-квадрат и уровня значимости p делался вывод о наличии или отсутствии повышенной вероятности развития ООПТ после операции у пациентов, имеющих определённую группу крови, по сравнению со всеми остальными реципиентами (табл. 2).

В ходе статистической обработки вышеуказанных данных нами не было обнаружено какой-либо значимой зависимости между вероятностью развития ООПТ и наличием у реципиента I(0), II(A0) или III(B0) группы крови, однако было выявлено, что в группе пациентов с IV(AB) группой крови ООПТ наблюдается достоверно чаще по сравнению со всеми остальными реципиентами ($\chi^2=5,92$; $p=0,015$).

Учитывая выявленную ранее при проведении CRT-анализа повышенную вероятность развития ООПТ у пациентов, находившихся на ПЗТ более 9,5 месяцев и имеющих IV(AB) группу крови (рис. 3), было решено дополнительно провести анализ вышеуказанных данных с использованием пакета программ Statistica (версия 10) методом

построения таблиц 2x2. В ходе анализа проводилось сравнение количества случаев ООПТ в двух группах пациентов: 1) находившихся на ПЗТ более 9,5 месяцев и имеющих IV(AB) группу крови; 2) также находившихся на ПЗТ более 9,5 месяцев, но имеющих I(0), II(A0) или III(B0) группу крови. Результаты данного анализа также продемонстрировали наличие статистически значимой зависимости между высокой частотой развития ООПТ и продолжительностью ПЗТ до операции более 9,5 месяцев в сочетании с IV(AB) группой крови реципиента ($\chi^2=5,49$; $p=0,0191$).

Таким образом, результаты данного исследования показывают, что наличие таких факторов у реципиентов, как продолжительность предшествовавшей ПЗТ более 9,5 месяцев и IV(AB) группа крови, как по отдельности, так и в совокупности, статистически значимо повышают вероятность развития ООПТ. Особенно выражено это влияние при сочетании вышеуказанных факторов, то есть предположительно в организме реципиентов, находившихся на ПЗТ свыше 9,5 месяцев и имеющих IV(AB) группу крови, складывается наиболее неблагоприятная иммунологическая обстановка для трансплантата по сравнению со всеми остальными реципиентами.

В мировой науке с момента начала проведения операций трансплантации почки и до сегодняшних дней проводятся исследования по выявлению факторов, влияющих на исход операции как со стороны донора, так и со стороны реципиента. Среди реципиент-ассоциированных

Таблица 2 – Вероятность развития острого отторжения почечного трансплантата в зависимости от группы крови реципиента

	Есть острое отторжение		Нет острого отторжения		Всего	
	Абсолютное колич., чел.	Процент от общего колич., %	Абсолютное колич., чел.	Процент от общего колич., %	Абсолютное колич., чел.	Процент от общего колич., %
Реципиенты с I(0) группой крови	9	3,6	75	30,2	84	33,8
Все остальные реципиенты	26	10,5	138	55,7	164	66,2
Всего:	35	14,1	213	85,9	248	
Хи-квадрат $\chi^2=1,21$, уровень значимости $p = 0,271$						
Реципиенты со II(A0) группой крови	12	4,8	82	33,1	94	37,9
Все остальные реципиенты	23	9,3	131	52,8	154	62,1
Всего:	35	14,1	213	85,9	248	
Хи-квадрат $\chi^2=0,23$, уровень значимости $p = 0,634$						
Реципиенты с III(B0) группой крови	8	3,2	44	17,7	52	21,0
Все остальные реципиенты	27	10,9	169	68,1	196	79,0
Всего:	35	14,1	213	85,9	248	
Хи-квадрат $\chi^2=0,09$, уровень значимости $p = 0,767$						
Реципиенты с IV(AB) группой крови	6	2,4	12	4,8	18	7,3
Все остальные реципиенты	29	11,7	201	81,0	230	92,7
Всего:	35	14,1	213	85,9	248	
Хи-квадрат $\chi^2=5,92$, уровень значимости $p = 0,015$						

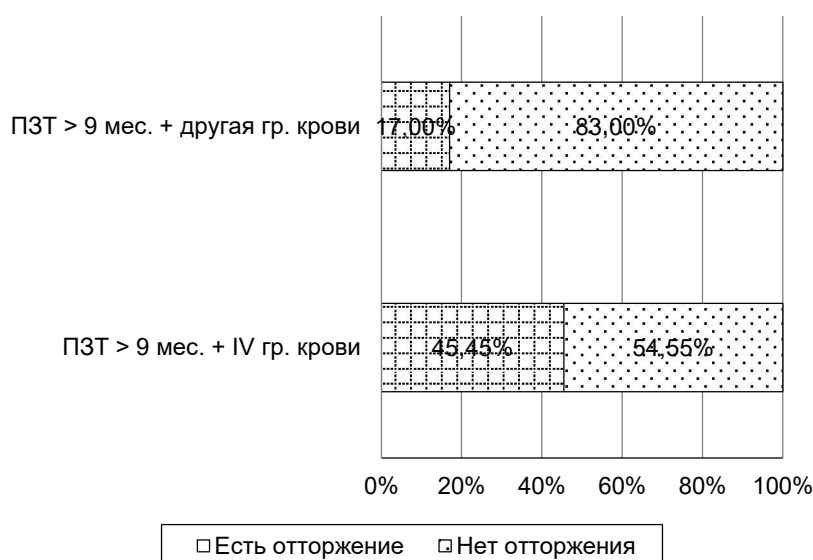


Рисунок 3 – Вероятность развития острого отторжения почечного трансплантата у пациентов, находившихся на почечно-заместительной терапии более 9,5 месяцев, в зависимости от группы крови реципиента

факторов риска отсроченной функции и потери почечного трансплантата одни исследователи называют пол, диагноз и тип диализотерапии [7], а также возраст реципиента 65 лет и старше и продолжительность диализа до операции АТПП [8, 9]; другие авторы указывают на более молодой возраст реципиента как предиктор ООПТ, а также афроамериканскую этническую принадлежность [10].

В целом, существует мало исследований, изучающих влияние на исход операции трансплантации почки факторов со стороны реципиента, которые можно оценить на дооперационном этапе. В основном авторы концентрируют внимание на изучении иммунологических параметров крови реципиентов в послеоперационном периоде [11, 12].

Заключение

В процессе анализа факторов, которые могли бы оказывать влияние на вероятность развития ООПТ после операции трансплантации почки, нами выявлено, что повышенная вероятность развития данного осложнения после операции наблюдается при продолжительности предшествовавшей ПЗТ более 9,5 месяцев, а также наличии у реципиента IV(AB) группы крови. Следовательно, данные факторы могут выступать предикторами развития ООПТ, особенно в тех случаях, где имеется их сочетание.

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о том, что эффективными организационными мерами, направленными на снижение частоты развития ООПТ, являются контроль продолжительности ПЗТ на предоперационном этапе и разработка мероприятий, обеспечивающих сокращение этого периода.

Учитывая высокую вероятность развития ООПТ у пациентов, имеющих IV(AB) группу крови и находящихся на ПЗТ более 9,5 месяцев, было бы целесообразно предусмотреть возможность более быстрого продвижения по очереди в листе ожидания реципиентов с IV(AB) группой

крови, находящихся на ПЗТ, с целью предотвращения превышения её продолжительности отметки в 9,5 месяцев и снижения таким образом вероятности развития ООПТ в послеоперационном периоде.

Литература

1. Naik, R. H. Renal Transplantation Rejection / R. H. Naik, S. H. Shawar // StatPearls [Electronic resource] / ed. board: B. Aba [et al.]. StatPearls Publishing LLC, 2022. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553074/>. Date of access: 26.09.2022.
2. Assessment of quality of life in a single-center transplantation population using the Kidney Transplant Questionnaire-25 questionnaire / Z. Rostami [et al.] // Transplant Proc. 2011 Mar. Vol. 43, N 2. P. 590–591.
3. Микита, О. Ю. Психологический статус и качество жизни пациентов с хронической почечной недостаточностью до и после трансплантации почки / О. Ю. Микита, А. Ш. Хубутя // Уч. зап. ун-та им. П. Ф. Лесгафта. 2018. № 12. С. 326–329.
4. Treatment of Acute Antibody-Mediated Rejection / G. Comai [et al.] // Contrib. Nephrol. 2017. Vol. 190. P. 156–167.
5. Влияние острого отторжения в ранние сроки после повторной трансплантации почки на выживаемость нефротрансплантата / А. В. Пинчук [и др.] // Трансплантология. 2021. Т. 13, № 3. С. 260–271.
6. Factors affecting the long-term renal allograft survival / W. Wang [et al.] // Chin. Med. J. 2011 Apr. Vol. 124, N 8. P. 1181–1184.
7. Факторы риска отсроченной функции почечного трансплантата от посмертного донора / А. В. Шабунин [и др.] // Трансплантология. 2022. Т. 14, № 3. С. 265–277.
8. Braun, W. E. Transplantation: strength in numbers-predicting long-term transplant outcomes / W. E. Braun, J. D. Schold // Nat. Rev. Nephrol. 2011 Mar. Vol. 7, N 3. P. 135–136.
9. Predictors of graft failure and death in elderly kidney transplant recipients / A. Faravardeh [et al.] // Transplantation. 2013 Dec. Vol. 96, N 12. P. 1089–1096.
10. Pretransplant identification of acute rejection risk following kidney transplantation / Y. Lebranchu [et al.] // Transpl. Int. 2014 Feb. Vol. 27, N 2. P. 129–138.
11. Зыблева, С. В. Иммунологические предикторы отторжения почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде / С. В. Зыблева, С. Л. Зыблев // Новости хирургии. 2021. Т. 29, № 3. С. 311–317.
12. Новые биомаркеры позднего клеточного отторжения почечного аллографта / А. В. Носик [и др.] // Здравоохранение. 2020. № 5. С. 57–64.

Поступила 27.06.2022 г.

Принята в печать 10.10.2022 г.

References

1. Naik RH, Shawar SH. Renal Transplantation Rejection. StatPearls. In: Aba B, Abu-Ghosh A, Acharya AB, Adhia SG, Sedeh PA, Aeby TC, et al, ed board. StatPearls Publishing LLC; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553074/>. [Accessed 26th September 2022].
2. Rostami Z, Tavallaii S-A, Jahani Y, Einollahi B. Assessment of quality of life in a single-center transplantation population using the Kidney Transplant Questionnaire-25 questionnaire. *Transplant Proc.* 2011 Mar;43(2):590-1. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.01.078
3. Mikita OYu, Khubutiya ASH. Psychological status and quality of life in patients with chronic renal failure before and after kidney transplantation. *Uch Zap Un-ta im PF Lesgafta.* 2018;(12):326-9. (In Russ.)
4. Comai G, Ravaioli M, Baraldi O, Cuna V, Gasperoni L, D'Arcangelo GL, et al. Treatment of Acute Antibody-Mediated Rejection. *Contrib Nephrol.* 2017;190:156-167. doi: 10.1159/000468962
5. Pinchuk AV, Shmarina NV, Dmitriev IV, Stolyarevich ES, N. V. Zagorodnikova, Lazareva KE. Effect of acute rejection early after repeated kidney transplantation on nephrotransplant survival. *Transplantologiya.* 2021;13(3):260-71. (In Russ.)
6. Wang W, Li Xi, Yin H, Yang X, Liu H, Ren L, et al. Factors affecting the long-term renal allograft survival. *Chin Med J.* 2011 Apr;124(8):1181-4.
7. Shabunin AV, Drozdov PA, Nesterenko IV, Makeev DA, Zhuravel OS, Astapovich SA. Risk factors for delayed renal transplant function from a postmortem donor. *Transplantologiya.* 2022;14(3):265-77. (In Russ.)
8. Braun WE, Schold JD. Transplantation: strength in numbers-predicting long-term transplant outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2011 Mar;7(3):135-6. doi: 10.1038/nrneph.2011.10
9. Faravardeh A, Eickhoff M, Jackson S, Spong R, Kukla A, Issa N, et al. Predictors of graft failure and death in elderly kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2013 Dec;96(12):1089-96. doi: 10.1097/TP.0b013e3182a688e5
10. Lebranchu Y, Baan C, Biancone L, Legendre C, Morales JM, Naesens M, et al. Pretransplant identification of acute rejection risk following kidney transplantation. *Transpl Int.* 2014 Feb;27(2):129-38. doi: 10.1111/tri.12205
11. Zybleva SV, Zyblev SL. Immunological predictors of renal transplant rejection in the early postoperative period. *Novosti Khirurgii.* 2021;29(3):311-7. (In Russ.) doi: 10.18484/2305-0047.2021.3.311
12. Nosik AV, Korotkov SV, Smolnikova VV, Grinevich VYu, Dmitrieva MV, Pikirenya II, i dr. New Biomarkers of Late Cellular Renal Allograft Rejection. *Zdravookhranenie.* 2020;(5):57-64. (In Russ.)

Submitted 27.06.2022

Accepted 10.10.2022

Сведения об авторах:

А.Т. Щастный – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, ректор Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>;

А.В. Шульмин – д.м.н., профессор, зав. кафедрой менеджмента и маркетинга фармации, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-5087-8255>;

Е.В. Михневич – старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-8591-7376>,

E-mail: ekaterinamikhnevich84@gmail.com – Михневич Екатерина Викторовна.

Information about authors:

A.T. Shchastnyy – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, rector of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>;

A.V. Shulmin – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Management and Marketing of Pharmacy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-5087-8255>;

E.V. Mikhnevich – senior lecturer of the Chair of Public Health & Health Service with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-8591-7376>,

E-mail: ekaterinamikhnevich84@gmail.com – Ekaterina V. Mikhnevich.