

Ю.В. Лаврищева^{1,2}, А.А. Яковенко³, А.Н. Бельских²

Критерий оценки дисфункции почечного аллотрансплантата

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Резюме. Обосновывается значимость скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле Кокрофта – Голта как одного из высокочувствительных критериев оценки дисфункции почечного аллотрансплантата. Установлено, что у пациентов с повышенным уровнем суточной протеинурии наблюдаются достоверно более низкие значения уровня креатинина сыворотки крови по сравнению с пациентами с нормальным уровнем суточной протеинурии. При этом у последних скорость клубочковой фильтрации в отличие от пациентов с повышенным уровнем суточной протеинурии достоверно более высокая. Следовательно, применяемый в настоящее время в клинической практике уровень креатинина сыворотки крови как лабораторный маркер дисфункции почечного аллотрансплантата не позволяет выявлять нарушения функции почечного аллотрансплантата на максимально ранних сроках. Показано, что скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле Кокрофта – Голта, является высокочувствительным и специфическим лабораторным маркером дисфункции почечного трансплантата. Таким образом, определение уровня скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта – Голта позволяет диагностировать дисфункцию почечного аллотрансплантата на максимально ранних этапах, что значительно повышает выживаемость трансплантированной почки за счет своевременного изменения тактики ведения пациента и коррекции иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: почечный аллотрансплантат, креатинин сыворотки крови, скорость клубочковой фильтрации, суточная протеинурия, иммуносупрессивная терапия, лабораторный маркер, выживаемость почечного аллотрансплантата, формула Кокрофта – Голта.

Введение. На сегодняшний день оптимальным методом коррекции терминальной почечной недостаточности является трансплантация почки [1, 4, 5]. При этом до настоящего времени остается актуальной проблема выбора оптимальных критериев оценки дисфункции почечного аллотрансплантата (ПАТ) [2, 6, 7]. В современной клинической практике для оценки функции ПАТ в качестве критериев используют уровень креатинина в сыворотке крови и величину потери белка с мочой. Но, как показывают многочисленные исследования, эти критерии полноценно не отражают истинное состояние ПАТ [3, 5, 7], так как их уровень зависит от многих внешних факторов. При измерении уровня этих критериев не учитываются возраст, пол, масса тела пациента, что играет немаловажную роль.

Если принять во внимание вышеизложенные факты, становится очевидным, что в оценке функции ПАТ нельзя полагаться лишь на определение уровня креатинина крови и потери белка с мочой. В совокупности с данными показателями целесообразно рассчитывать скорость клубочковой фильтрации (СКФ), при расчете которой учитываются возраст, масса тела и пол пациента [8, 9].

М. Maier et al. [7], В. Erbas et al. [4] показали, что СКФ у когорты пациентов с почечным аллотрансплантатом – более чувствительный показатель при снижении функции ПАТ, что дает возможность на максималь-

но ранних сроках более тщательно подойти к лечению данного пациента (коррекция терапии, конверсия, проведение нефробиопсии). При этом на начальных этапах снижения СКФ уровень креатинина крови чаще всего остается в пределах варианта нормы.

Также немаловажен и тот факт, что уровень креатинина крови у пациентов на додиализном этапе остается долгое время в пределах нормальных значений, а СКФ начинает снижаться. Такая же ситуация складывается и у пациентов, перенесших трансплантацию почки, что в клинической практике дает более широкие возможности в плане выживаемости почечного аллотрансплантата [10].

С учётом активного появления новых иммуносупрессивных препаратов открываются широкие возможности в отношении новых схем терапии данных пациентов, а в этом плане СКФ дает возможность более активно и в наиболее ранние сроки корректировать эти схемы.

Цель исследования. Изучить возможность использования СКФ, рассчитанной по формуле Кокрофта – Голта, для оценки дисфункции почечного аллотрансплантата.

Материалы и методы. Обследованы 216 пациентов с функционирующим от 20 до 204 месяцев ПАТ, среди них 92 женщины и 124 мужчины, средний возраст

составил 57,1±11,3 года. Основным заболеванием, приведшим к терминальной почечной недостаточности, являлся первичный гломерулонефрит (51,6%). Все обследуемые до трансплантации почки находились на заместительной почечной терапии программным гемодиализом. Всем пациентам, включенным в исследование, проведено развернутое лабораторное обследование, в состав которого входило определение уровня креатинина сыворотки крови (кинетическая методика Яффе) [1], уровня суточной потери белка (СПБ) (колориметрическая фотометрическая методика – биуретовая реакция) [2] и СКФ. Последняя рассчитывалась по формуле Кокрофта – Голта:

$$СКФ = (140 - \text{возраст, лет}) \times (\text{масса тела, кг}) / \text{Сг крови} \times \text{п},$$

где Сг крови – креатинин в сыворотке крови; п=1,05 (женщины) и п=1,23 (мужчины).

Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию, включающую ингибиторы кальцийневрина, препараты микофеноловой кислоты и кортикостероиды. Изучение влияния на функцию ПАТ исходных характеристик реципиентов и доноров не входило в задачи настоящего исследования. Показатель СКФ свыше 60 мл/мин считался достаточным, менее 30 мл/мин – плохим показателем.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для обработки и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака рассчитывали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость междугрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа, критерия Манна – Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Rs). Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ Statistica Ver. 8.0.

Результаты и их обсуждение. Достоверных различий в СКФ, уровнях суточной протеинурии и креатинина сыворотки крови у мужчин и женщин не выявлено (таб.).

Для оценки предсказательной ценности уровня креатинина в сыворотке крови и СКФ при определении дисфункции почечного аллотрансплантата все пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа – 43 больных без СПБ с уровнем Сг крови $< 0,110$ ммоль/л; 2-я группа – 106 больных без СПБ с уровнем Сг крови $> 0,110$ ммоль/л; 3-я группа – 30 больных с СПБ более 0,15 г/сутки и с уровнем Сг крови $< 0,110$ ммоль/л; 4-я группа – 37 больных с СПБ более 0,15 г/сутки и с уровнем Сг крови $> 0,110$ ммоль/л. Средний уровень Сг крови в 1-й группе составил $0,093 \pm 0,01$ ммоль/л, во 2-й группе – $0,162 \pm 0,005$ ммоль/л, в 3-й группе – $0,081 \pm 0,002$ ммоль/л, в 4-й группе – $0,135 \pm 0,012$ ммоль/л. СКФ в 1-й группе составила $82,1 \pm 4,4$ мл/мин, во 2-й группе – $55,3 \pm 2,9$ мл/мин, в 3-й группе – $79,4 \pm 2,8$ мл/мин, в 4-й группе – $51,2 \pm 1,6$ мл/мин.

При сравнении вышеприведенных данных уровень креатинина сыворотки крови в 1-й группе оказался значимо выше, чем в 3-й группе ($p < 0,02$), во 2-й группе уровень креатинина сыворотки крови также был достоверно выше, чем в 4-й группе ($p < 0,033$). СКФ была достоверно выше в 1-й группе по сравнению с 3-й группой ($p < 0,04$) и достоверно выше во 2-й группе по сравнению с 4-й группой ($p < 0,023$). Достоверно более высокие значения уровня креатинина сыворотки крови у пациентов с нормальным уровнем СПБ (пациенты 1-й и 2-й группы), по сравнению с уровнем креатинина сыворотки крови у пациентов с уровнем СПБ более 0,15 г/сутки (пациенты 3-й и 4-й группы), свидетельствуют о достаточно низкой чувствительности данного показателя как основного маркера динамической оценки дисфункции ПАТ. Это объясняется тем, что уровень креатинина сыворотки крови не коррелирует с возникновением патологической СПБ, которая является основным паттерном дисфункции ПАТ. При этом появление высоких значений СПБ ведет к достоверно значимому снижению уровня СКФ рассчитанному по формуле Кокрофта – Голта.

Заключение. Расчет СКФ по формуле Кокрофта – Голта является высокочувствительным способом оценки дисфункции почечного аллотрансплантата.

Литература

1. Abboudi, H. Individualized immunosuppression in transplant patients: potential role of pharmacogenetics / H. Abboudi, I.A. Macphee // Pharmgenomics Pers. Med. – 2012. – Vol. 5, № 2. – P. 63–72.
2. Andre, M. The UNOS Renal Transplant Registry: Review of the Last Decade / M. Andre [et al.] // Clin. Transpl. – 2014. – Vol. 1, № 3. – P. 1–12.

Таблица

Исходный уровень СКФ, креатинина сыворотки крови и суточной протеинурии обследованных пациентов

Показатель	СКФ, мл/мин	Суточная протеинурия, г/сутки	Креатинин сыворотки крови, ммоль/л
Мужчины	54,8±3,4	0,416±0,098	0,188±0,011
Женщины	52,6±3,8	0,471±0,160	0,185±0,014
p	0,347	0,234	0,765

3. Bilo, H.J. Modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault formulas do not predict mortality (ZODIAC-6) / H.J. Bilo [et al.] // Diabet. Med. – 2009. – Vol. 26, № 5. – P. 478–482.
4. Bloodworth, R.F. Food availability as a determinant of weight gain among renal transplant recipients / R.F. Bloodworth [et al.] // Res. Nurs. Health. – 2014. – Vol. 37, № 3. – P. 253–259.
5. Erbas, B. Renal Function Assessment During Peptide Receptor Radionuclide Therapy / B. Erbas, M. Tuncel // Semin. Nucl. Med. – 2016. – Vol. 46, № 5. – P. 462–478.
6. Gwinner, W. Proteomics for rejection diagnosis in renal transplant patients: Where are we now? / W. Gwinner [et al.] // World J. Transplant. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 28–41.
7. Maier, M. Changing Paradigms in the Management of Rejection in Kidney Transplantation: Evolving From Protocol-Based Care to the Era of P4 Medicine / M. Maier, T. Takano, R. Sapir-Pichhadze // Can. J. Kidney Health Dis. – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. 342–349.
8. Michels, W.M. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size / W.M. Michels [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 5, № 6. – P. 1003–1009.
9. Prasad, N. Do the outcomes of living donor renal allograft recipients differ with peritoneal dialysis and hemodialysis as a bridge renal replacement therapy? / N. Prasad [et al.] // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. – 2014. – Vol. 25, № 6. – P. 1202–1209.
10. Singh, N. Kidney transplantation in the elderly / N. Singh [et al.] // Curr. Opin. Organ. Transplant. – 2009. – Vol. 14, № 4. – P. 380–385.

Yu.V. Lavrishcheva, A.A. Yakovenko, A.N. Belskykh

Criteria for assessing renal allograft dysfunction

Abstract. *The significance of the glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft – Gault formula as one of the highly sensitive criteria for assessing renal allograft dysfunction is substantiated. The study demonstrated that in the group of patients with an increased level of daily proteinuria there is a significantly lower level of serum creatinine in comparison with the group of patients with a normal level of daily proteinuria. Moreover, in patients with a normal level of daily proteinuria, there are significantly higher values of glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft – Gault formula, compared with patients with an increased level of daily proteinuria. Thus, it is shown that the level of serum creatinine currently used in clinical practice, as a laboratory marker of renal allograft dysfunction, does not allow to detect impaired renal allograft function at the earliest possible date. It has been demonstrated that the glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft – Gault formula is a highly sensitive and specific laboratory marker of renal transplant dysfunction. Determining the glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft – Gault formula makes it possible to diagnose renal allograft dysfunction at the earliest stages, which will significantly improve the survival of the transplanted kidney due to timely changes in patient management tactics and correction of immunosuppressive therapy.*

Key words: renal allograft, serum creatinine, glomerular filtration rate, daily proteinuria, immunosuppressive therapy, laboratory marker, renal allograft survival, Cockcroft – Gault formula.

Контактный телефон: 8-952-362-54-64; e-mail: lavrischeva@gmail.com