

# АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ КРИЗОВОГО ПЕРЕБІГУ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ РОДИННУ ТРАНСПЛАНТАЦІЮ НИРКИ

В.М. Лісовий<sup>1,2</sup>, Н.М. Андон'єва<sup>1,2</sup>, Л.С. Колупаєва<sup>1,2</sup>,  
С.М. Колупаєв<sup>1,2</sup>, М.О. Железнікова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет

<sup>2</sup> Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала

**Вступ.** Трансплантація нирки як метод замісної ниркової терапії у пацієнтів з термінальною стадією хронічної хвороби нирок набув широкого розповсюдження протягом останніх десятиріч [1, 2]. Незважаючи на ретельний підбір донора за системою тканинних антигенів, вдосконалені методи консервації нирки та застосування сучасних імунодепресивних препаратів, кризи відторгнення трансплантованого органа залишаються актуальною проблемою сучасної медицини [3, 4], тому важливе науково-практичне значення має розробка алгоритмів лабораторного контролю за станом трансплантату у післяопераційному періоді, а також виявлення ранніх діагностичних маркерів кризи відторгнення [5, 6].

**Мета роботи:** вивчення особливостей змін лабораторних показників пацієнтів після родинної трансплантації нирки у разі кризового перебігу посттрансплантаційного періоду.

**Матеріали і методи дослідження.** Були досліджені лабораторні показники 20 реципієнтів, яким було виконано трансплантацію нирки від живого родичевого донора у КЗОЗ «Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала». У 5 реципієнтів спостерігали розвиток кризи відторгнення у ранньому післяопераційному періоді (основна група), контрольну групу склали 15 пацієнтів з нормальним перебігом посттрансплантаційного періоду. Середній вік пацієнтів основної групи склав  $46,4 \pm 7,23$  року, в діапазоні від 12 до 46 років. Середній вік реципієнтів контрольної групи склав  $33,3 \pm 10,42$  року, в діапазоні від 37 до 57 років. У статевому співвідношенні порівнювані групи були ідентичними.

В якості замісної ниркової терапії до проведення алотрансплантації нирки серед реципієнтів з кризовим перебігом посттрансплантаційного періоду, отримували гемодіаліз 40% (n=2), не отримували методів замісної ниркової терапії – 60% (n=3) досліджуваних.

У групі з нормальним перебігом посттрансплантаційного періоду кількість пацієнтів, які отримували перитонеальний склала 13,33% (n=2), гемодіаліз – 26,67% (n=4), не отримували методів замісної ниркової терапії – 60% (n=9).

У всіх хворих на 1, 3, 10 та 21-шу добу посттрансплантаційного періоду були проаналізовані наступні лабораторні показники: загальний аналіз крові з визначенням лейкоцитів, еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитарної формули, гранулоцитарно-лімфоцитарного індексу, ШОЕ; показники сечі: добовий діурез, фізико-хімічні властивості та мікроскопічні характеристики осаду; біохімічні показники: сечовина, креатинін, загальний білок, загальний білірубін, а також його пряма та непряма фракції, аланінова та аспарагінова трансамінази.

Загальні аналізи крові та сечі проводилися за стандартними процедурами рутинним методом. Біохімічні дослідження виконувались на автоматичному біохімічному аналізаторі «Vitalab Flexor E» (фірма «Vital Scientific», Нідерланди) з використанням реагентів фірм «DAC» (Молдова) та «Аналіз мед» (Білорусь).

**Результати та їх обговорення.** У доопераційному періоді в групі пацієнтів з кризовим перебігом посттрансплантаційного періоду досліджувані лабораторні параметри не відрізнялися від нормальних значень, за винятком зниженого рівня гемоглобіну та еритроцитів, як прояв анемії, внаслідок ХХН. При дослідженні гематологічних показників на 1-шу добу після операції відзначено достовірне збільшення рівня лейкоцитів у вигляді нейтрофільного лейкоцитозу, при відповідному зниженні рівня лімфоцитів ( $p < 0,05$ ). Однак у подальшому до 10-ї доби спостереження вміст лімфоцитів у периферичній крові в даній групі пацієнтів достовірно збільшувався як по відношенню з початковим рівнем до операції, так і з групою реципієнтів з нормальним перебігом післяопераційного періоду.

ду у відповідні терміни спостереження ( $p < 0,05$ ). На цьому тлі у пацієнтів з кризовим перебігом посттрансплантаційного періоду відзначали достовірно значуще зниження кількості сегментоядерних нейтрофілів (СЯН) (табл. 1).

З метою об'єктивізації та більш детальної оцінки змін кількості нейтрофілів та лімфоцитів було використано показник їх співвідношення, а саме лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛГІ) (табл. 2).

Було встановлено достовірне збільшення цього показника на 10-ту добу в групі пацієнтів з кризовим перебігом післяопераційного періоду в порівнянні з його рівнем у реципієнтів контрольної групи, що дає підстави розглядати ЛГІ в якості маркера гострого кризу відторгнення у ранньому посттрансплантаційному періоді.

При дослідженні таких показників, як питома вага сечі та добовий діурез, не було отримано статистично значущих відмінностей між групами. Ступінь протеїнурії на 1-шу добу в обох

групах практично не відрізнявся один від одного. Однак у наступні дні спостереження протеїнурія в групі пацієнтів з кризовим перебігом була більш виражена в порівнянні з реципієнтами контрольної групи. На 3-тю добу після операції кількість білка в сечі була майже в 2 рази більшою в порівнянні з аналогічним періодом у групі з нормальним перебігом післяопераційного періоду. До кінця терміну спостереження на тлі специфічної терапії кризи відторгнення ступінь протеїнурії знизився та достовірно не відрізнявся від аналогічного показника контрольної групи (табл. 3).

При дослідженні мікроскопічних препаратів осаду сечі в 1-шу добу після трансплантації в 20% проб лейкоцити визначалися в кількості 50 клітин у полі зору (рис. 1).

У 80% випадків проб кількість лейкоцитів не перевищувала 8 клітин в полі зору.

На 3-тю добу спостереження в більшості проб (40%) лейкоцити були представлені в кількості до 8 в полі зору. Проби сечі з вмістом

Таблиця 1  
Гематологічні показники у реципієнтів з кризовим перебігом посттрансплантаційного періоду

Показник	До операції	1-ша доба	3-тя доба	10-та доба	21-ша доба
Лейкоцити, $10^9$ /л	6,62±2,46	11,58±3,67 #	10,02±4,15	8,28±1,49	8,30±3,45
Лімфоцити, %	19,60±2,61	9,40±4,98 #	10,60±3,97 #	25,00±2,35 **	21,20±4,02
Лімфоцити, $10^9$ /л	1,3±0,06	1,09±0,18 #	1,06±0,16 #	2,07±0,04 #	1,76±0,14 #
СЯН, %	68,80±2,68	78,80±8,67	79,00±6,71 #	62,60±2,07 **	64,80±1,30 #
СЯН, $10^9$ /л	4,55±0,07	9,13±0,32 #	7,92±3,18 #	5,18±0,03 #	5,38±0,04 #
ПЯН, %	4,40±0,89	6,60±3,85	5,00±1,87	3,40±0,55	6,00±4,24
ПЯН, $10^9$ /л	0,29±0,02	0,76±0,14 #	0,5±0,08 #	0,28±0,01	0,5±0,15 #
Моноцити, %	6,20±1,10	4,20±1,30	4,40±1,14 #	8,00±0,71 #	7,00±0,71
Моноцити, $10^9$ /л	0,41±0,03	0,49±0,05	0,44±0,05	0,66±0,01 #	0,58±0,02 #
Еозинофіли, %	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00
Еозинофіли, $10^9$ /л	0,07±0	0,12±0	0,1±0	0,08±0	0,08±0
Еритроцити, $10^{12}$ /л	3,12±0,76	2,88±0,27	2,66±0,26	2,54±0,26 *	3,18±0,40
Гб, г/л	95,40±25,03	86,20±7,82	80,60±9,21	75,20±7,76 *	97,80±12,03
РОЕ, мм/год	31,00±1,41 *	12,50±3,54 #	10,50±2,52 #	7,67±4,51 #	9,00±8,19 #

Примітки: \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) щодо рівня при нормальному перебігу;

# – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) щодо рівня до операції.

Таблиця 2  
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс в посттрансплантаційному періоді

ЛГІ	До операції	1-ша доба	3-тя доба	10-та доба	21-ша доба
Нормальний перебіг	3,13±0,77 (2,05–4,22)	1,21±0,63# (0,54–2,43)	1,43±0,87# (0,35–3,53)	2,56±0,55# (1,71–3,75)	3,12±0,95 (1,46–4,53)
Кризовий перебіг	2,69±0,44 (2,24–3,43)	1,14±0,72# (0,67–2,40)	1,29±0,58# (0,67–2,24)	3,80±0,46** (3,04–4,22)	3,03±0,74 (2,24–3,94)

Примітка: \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) щодо рівня при нормальному перебігу;

# – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) щодо рівня до операції.

Показники загального аналізу сечі у реципієнтів  
з кризовим перебігом посттрансплантаційного періоду

Показник	1-ша доба	3-тя доба	10-та доба	21-ша доба
Білок сечі, г/л	0,21±0,12	0,20±0,13*	0,09±0,05	0,06±0,03
Питома вага, г/дм <sup>3</sup>	1011,00±3,24	1009,60±1,14	1010,20±3,56	1010,00±1,41
Діурез, мл	6862,00±2412,63	4980,00±1140,64	3993,00±1222,88#	3989,00±1259,83#

Примітка: \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) щодо рівня при нормальному перебігу;

# – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) щодо рівня до операції.

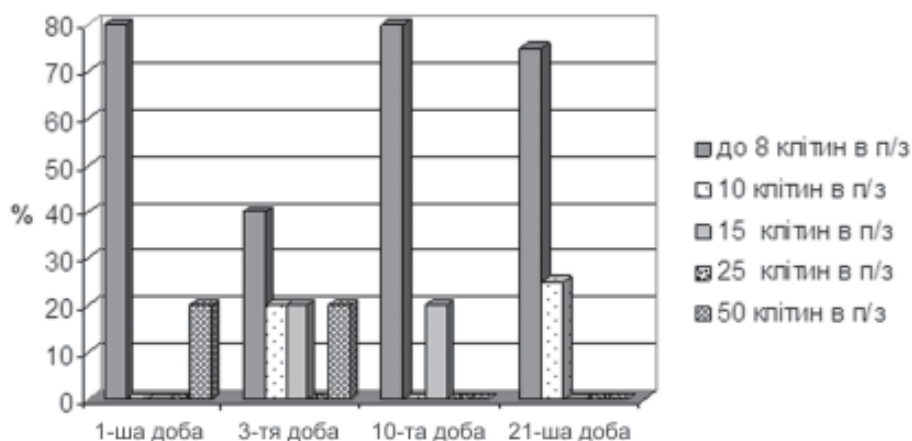


Рис. 1. Гістограма дослідження лейкоцитів в організованому сечовому осаді у реципієнтів з кризовим перебігом посттрансплантаційного періоду

лейкоцитів 10, 15 і 50 клітин у полі зору склали по 20%.

Починаючи з 10-ї доби до кінця терміну спостереження, у більшості реципієнтів (80%) кількість лейкоцитів сечі перебувала в межах нормального діапазону.

Еритроцити як змінені, так і незмінені були присутні в усіх пробах сечі в 1-шу добу після трансплантації, що можна пояснити операційною трав-

мою. У 60% реципієнтів еритроцити виявлялися в кількості 100 в полі зору. Починаючи з 10-ї доби до кінця терміну спостереження гематурія становила 80%, переважали проби з кількістю еритроцитів 5–25 клітин у полі зору (рис. 2).

При аналізі хімічного складу сироватки крові, у всіх реципієнтів в посттрансплантаційному періоді спостерігалось зниження показників сечовини та креатиніну, але в групі з кри-

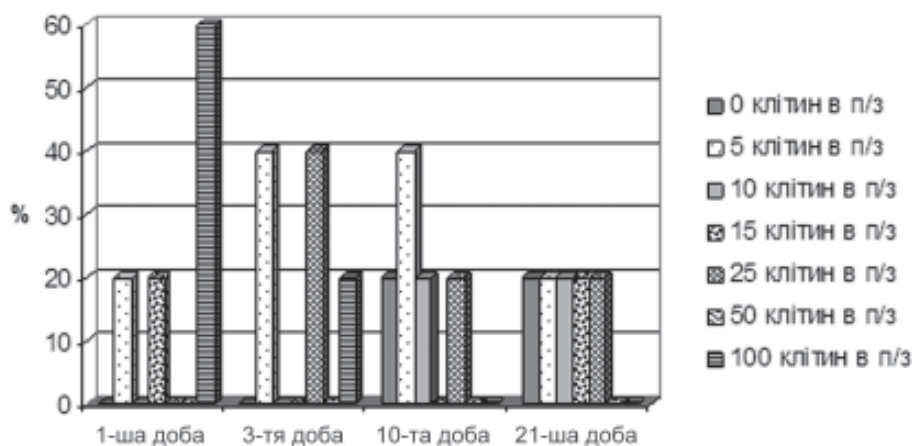


Рис. 2. Гістограма дослідження еритроцитів в організованому сечовому осаді у реципієнтів з кризовим перебігом посттрансплантаційного періоду

зовим перебігом цей процес протікав повільніше, ніж у контрольній групі. Достовірно зниження сечовини і креатиніну, в порівнянні з початковим рівнем мало місце на 3-тю добу після операції ( $p < 0,05$ ), тоді як у пацієнтів з нормальним перебігом посттрансплантаційного періоду дані показники достовірно зменшувалися вже в 1-шу добу після трансплантації. Третя доба кризового перебігу післяопераційного періоду також характеризувалася статистично значущим ( $p < 0,05$ ) підвищенням концентрації сечовини і креатиніну (у 2,35 і 2,82 разу відповідно), у порівнянні з аналогічним терміном у контрольній групі. Незважаючи на тенденцію до зниження, вказані показники зберігали високі у порівнянні з контрольною групою значення до кінця терміну спостереження і залишалися більш ніж в 2 рази вищими за фізіологічну норму на 21-шу добу, тоді як у групі реципієнтів з нормальним перебігом посттрансплантаційного періоду, в цьому терміні рівні сечовини і креатиніну перебували в нормальному діапазоні.

У реципієнтів з кризовим перебігом посттрансплантаційного періоду показники метаболізму жовчних пігментів знаходилися в межах нормальних значень і залишалися стабільними протягом усього періоду спостереження і тільки концентрація прямого білірубину на 21-шу добу була достовірно вища за аналогічний показник групи з нормальним перебігом раннього посттрансплантаційного періоду.

Зміни печінкових трансаміназ мали аналогічні тенденції в обох досліджуваних групах реципієнтів, а саме при нормальному початковому рівні АлАТ мало місце достовірно підви-

щення цього показника в 1-шу добу після операції з подальшим поступовим зниженням до 21-ї доби, коли його рівень достовірно не відрізнявся від початкового, але динаміка змін була іншою. Якщо на 1-шу та 3-тю добу рівень АлАТ достовірно не відрізнявся між групами, то, починаючи з 10-ї доби, активність цього ферменту в групі з кризовим перебігом посттрансплантаційного періоду значно перевищувала значення в контрольній групі: у 2,20 разу ( $p < 0,05$ ) на 10-ту добу, та у 2,36 разу на 21-шу добу спостереження (табл. 4).

Решта досліджуваних біохімічних параметрів будь-яких значних змін за весь період спостереження не зазнала.

На відміну від контрольної групи реципієнтів у групі з кризовим перебігом показники електролітного складу досить сильно різнилися (табл. 5).

Рівень калію при нормальному початковому рівні достовірно знижувався до 3-ї доби, але, починаючи з 10-ї доби, концентрація цього електроліту мала стійку тенденцію до підвищення та на 21-шу добу перевищувала верхню межу нормального діапазону. Порівнюючи динаміку змін між досліджуваними групами, було встановлено, що вміст калію в сироватці крові в 1-шу добу після трансплантації серед пацієнтів з кризовим перебігом посттрансплантаційного періоду був в 1,26 разу вищим за аналогічний показник контрольної групи ( $p < 0,05$ ). На 3-тю добу рівень калію достовірно не відрізнявся між групами, але в кінці періоду спостереження на 21-шу добу в групі з кризовим перебігом рівень даного електроліту був

Таблиця 4

Динаміка біохімічних показників у реципієнтів з кризовим перебігом посттрансплантаційного періоду

Показники	До операції	На 1-шу добу	На 3-тю добу	На 10-ту добу	На 21-шу добу
Загальний білок, г/л	66,23±3,68	58,58±7,19	56,22±8,67#	57,84±9,34#	63,66±8,25
Глюкоза, мМоль/л	5,06±0,46	8,96±2,11#	7,80±1,83#	5,90±0,37	6,44±1,37
Креатинін, мкМоль/л	880,60±251,23	628,66±154,18*	366,68±160,59*#	259,58±119,77*#	201,02±57,93*#
Сечовина, мМоль/л	23,46±6,19	19,68±6,73	21,04±10,26*	17,20±7,72*	20,92±8,49*
Загальний білірубін, мкМоль/л	9,28±3,21	6,22±3,11	7,10±3,33	10,58±3,18	24,90±33,23
Прямий білірубін, мкМоль/л	1,96±0,60	2,72±1,49	2,52±1,93	2,64±1,22	2,40±0,65*
Непрямий білірубін, мкМоль/л	7,32±3,12	3,50±1,76	4,58±2,41	8,02±2,27	10,50±6,78
АлАТ, Од/л	8,33±2,80	42,48±7,52#	40,98±13,66#	11,43±5,68*	9,63±1,84*
Амілаза, Од/л	79,73±101,55	71,03±64,84	80,50±38,98	110,93±11,47*	175,97±31,51*

Примітка: \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) щодо рівня при нормальному перебігу;

# – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) щодо рівня до операції.

Показники електролітного складу сироватки крові  
у реципієнтів з кризовим перебігом посттрансплантаційного періоду

Показники	До операції	На 1-шу добу	На 3-тю добу	На 10-ту добу	На 21-шу добу
К, мМоль/л	4,78±0,87	4,78±1,12*	3,80±0,31#	5,28±1,04	5,70±1,49*
Na, мМоль/л	137,18±4,14*	136,62±2,69	138,22±5,04	134,18±5,20	133,04±2,76
Ca заг., мМоль/л	2,18±0,13	2,37±0,08	2,27±0,05	2,09±0,19	2,16±0,26#
Ca іон., мМоль/л	1,11±0,11	1,05±0,09	1,07±0,13	1,27±0,07*#	1,25±0,09

Примітка: \* – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) щодо рівня при нормальному перебігу;

# – достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) щодо рівня до операції.

достовірно вищим у порівнянні з контрольною групою.

Стосовно вмісту інших електролітів достовірних змін між реципієнтами обох груп виявлено не було.

#### Висновки

Алгоритм лабораторного контролю в посттрансплантаційному періоді у реципієнтів ниркового трансплантату повинен включати динамічну оцінку гематологічних та біохімічних по-

казників крові, а також фізико-хімічних та мікроскопічних параметрів сечі.

Лабораторними маркерами, які свідчать про наявність тенденції до розвитку кризи відторгнення в ранньому посттрансплантаційному періоді, слід вважати підвищення лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу більше 3,75 та відсутність нормалізації показників сечовини та креатиніну на 10-ту добу після трансплантації.

#### Список літератури

1. Хроническая болезнь почек и почечозаместительная терапия : руководство по нефрологии / под ред. В. Н. Лесового, Н. М. Андоньевой. – Харьков: ХНМУ, 2014. – 216 с.
2. Лісовий В.М. Актуальні питання трансплантації нирки: навч. посібник для лікарів-інтернів / В. М. Лісовий, Н.М. Андон'єва. – Харків: ХНМУ, 2013. – 184 с.
3. Шумаков В.И. Синдром отторжения при трансплантации почки / В. И. Шумаков, Э. Р. Левицкий, Н. Ф. Порядин, Л. П. Алексеев. – М.: Медицина, 1982. – 272 с.
4. Bach J. F. The rejection crises in human renal transplantation / J. F. Bach, M. Leski // Rev. Europ. Et clin. Biol. – 1970. – Vol. 15. – P. 1048–1065.
5. Сочнев А. М. Комплексный иммунологический мониторинг в послеоперационном периоде при аллотрансплантации почки в клинике / А. М. Сочнев, Б. А. Шиф, Е. В. Арькова [и др.] // Иммунология. – 1984. – № 1. – С. 40–46.
6. Соболева Т.Н. Оценка результатов общего анализа мочи у больных после аллотрансплантации почки (обзор литературы) / Т.Н. Соболева, А.А. Шамычкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 6. – С. 46–48.

#### Реферат

АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ КРИЗОВОГО ТЕЧЕННЯ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТІВ, ПЕРЕНЕСШИХ РОДСТВЕННУ ТРАНСПЛАНТАЦІЮ ПОЧКИ

В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева,  
Л.С. Колупаева, С.М. Колупаев,  
М.А. Железникова

Робота посвящена изучению особенностей изменений лабораторных показателей пациентов

#### Summary

LABORATORY DIAGNOSTICS ALGORITHM OF THE REJECTION CRISES IN POSTTRANSPLANT PERIOD AT THE PATIENTS WHO UNDERWENT RELATED KIDNEY TRANSPLANTATION

V.M. Lisovyi, N.M. Andoniev,  
L.S. Kolupaieva, S.M. Kolupaiev,  
M.O. Zhelieznikova

The work is sanctified to the study of the features of changes in laboratory parameters of patients after the related kidney transplantation with

после родственной трансплантации почки при кризовом течении посттрансплантационного периода, разработке алгоритмов лабораторного контроля за состоянием трансплантата, а также выявлению ранних диагностических маркеров криза отторжения в послеоперационном периоде.

Были исследованы лабораторные показатели 20 реципиентов почечного трансплантата, из них у 5 пациентов наблюдали развитие криза отторжения в раннем послеоперационном периоде. Алгоритм лабораторного контроля в посттрансплантационном периоде у реципиентов почечного трансплантата включал динамическую оценку гематологических и биохимических показателей крови, а также физико-химических и микроскопических параметров мочи.

Установлено, что лабораторными маркерами, свидетельствующими о наличии тенденции к развитию криза отторжения в раннем посттрансплантационном периоде, следует считать повышение лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса больше 3,75 и отсутствие нормализации показателей мочевины и креатинина на 10-е сутки после трансплантации.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, родственная трансплантация почки, посттрансплантационный период, криз отторжения трансплантата, лабораторная диагностика.

#### **Адреса для листування**

Н.М. Андон'єва

E-mail: urologycenter@ukr.net

transplant rejection in the post-transplant period, the development of algorithms for laboratory monitoring of the transplant condition, and the identification of early diagnostic markers of the rejection crisis in the postoperative period.

Laboratory indicators of 20 recipients of a renal transplant were investigated, from them at 5 patients observed development of rejection crises in the early postoperative period. The algorithm of laboratory control in the post-transplant period at recipients renal transplant included dynamic assessment of hematological and biochemical indicators of a blood and also physical and chemical and microscopical parameters of urine.

It is established that the laboratory markers demonstrating existence of a tendency to development of transplant rejection in early the post-transplant period should be considered rising lymphocytic/granulocytic index more than 3,75 and lack of normalization of indicators of urea and a creatinine for the 10th days after transplantation.

**Keywords:** chronic kidney disease, related kidney transplantation, post-transplant period, transplant rejection, laboratory diagnostics.