

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ. ОПЫТ 630 ОПЕРАЦИЙ

Денисов В. К., Захаров В. В., Олещенко Н. Д., Комисаренко Э. Э., Онищенко Е. В., Сидоркин А. И., Деменкова И. И., Голубова Т. С., Ксенофонтова А. С., Захарова О. В.
Трансплантационный центр Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения

Анализ результатов 630 трансплантаций почек подтверждает, что это наиболее эффективный метод почечной заместительной терапии, и обосновывает необходимость значительного увеличения трансплантационной активности в Украине. Для этого нужна целенаправленная государственная поддержка в вопросах укрепления трансплантационных центров как баз развития клинической трансплантологии и оптимальной организационной формы для лечебной, научной, учебной и информационной работы. Трансплантация почки, как наименее затратный метод, должна выполняться полностью на бюджетной основе и иметь приоритетное по отношению к диализу финансирование. Необходимо введение диагностики смерти на основании смерти мозга в стандарты работы отделений интенсивной терапии, повышение на государственном уровне мотивации и ответственности персонала, участвующего в донорском процессе. Государство должно обеспечить заказ на проведение информационных кампаний с целью формирования положительного общественного мнения о трансплантологии и преподавание трансплантологии в медицинских ВУЗах в объеме, соответствующем преподаванию других клинических специальностей, с целью повышения профессионального уровня специалистов, принимающих участие в отборе, подготовке, донорском, интра- и послеоперационном обеспечении трансплантаций.

Ключевые слова: почечная недостаточность, трансплантация почки

С момента первой трансплантации почки (17 апреля 1986 года) по июнь 2011 года в Донецком трансплантационном центре произведено 630 операций.

Целью исследования явилось обобщение опыта организационной, лечебной, научной и учебной работы при решении многочисленных проблем пересадки почки.

Материалы и методы

На рис. 1 представлена информация о ежегодном количестве трансплантаций почек в Центре.

Пациенты были в возрасте от 6 до 71 года. Почечная недостаточность являлась след-

ствием хронического гломерулонефрита, пиелонефрита, гипертонической болезни, поликистоза, гипоплазии и других аномалий, мочекаменной болезни, сахарного диабета, склеродермии, системной красной волчанки, системного васкулита, почечно-клеточного рака, амилоидоза, синдрома Гудпасчура, миеломной болезни. Дотрансплантационный программный диализ проводился 96% больных. Максимальная продолжительность удовлетворительной функции почечного трансплантата превышает 21,5 года. Наблюдение продолжается. В работе проанализированы организационные и клинические аспекты всех этапов выполненных трансплантаций.

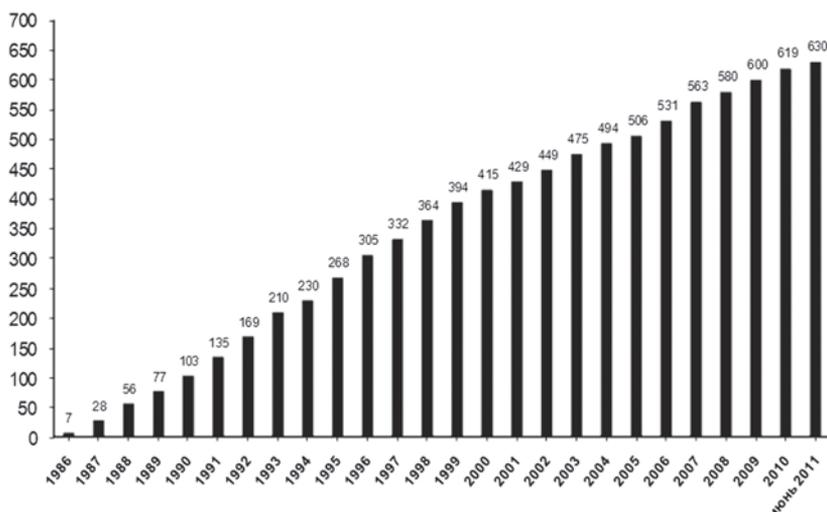


Рис. 1. Кумулятивное число трансплантаций почек в Донецком трансплантационном центре

Результаты и обсуждение

Структура центра

Поиски оптимальной структуры трансплантационного центра нельзя считать законченными. Вначале в областной клинической больнице им. М. И. Калинина (ныне Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение – ДОКТМО) было сформировано отделение хронического гемодиализа и трансплантации почки. Организация труда, при которой «все занимались всем», позволила начать выполнение трансплантации почек, но со временем себя исчерпала. В 1998 году это отделение было реорганизовано в трансплантационный центр. В состав Центра входят отделение трансплантации на 35 коек с блоком интенсивной терапии на 6 коек, группой забора донорских органов, иммунологическая и биохимическая лаборатории, отделение гемодиализа на 16 диализных мест с дневным стационаром на 10 коек, а также консультативный поликлинический прием. Для организации материально-технического обеспечения пересадок в центре работает экономист с функциями менеджера. Основными направлениями клинической деятельности Донецкого трансплантационного центра являются аллотрансплантация почки, в том числе детям, от живых родственных или трупных доноров, а также подготовка условий для трансплантации печени и поджелудочной железы. Для этого Центр укомплектован необходимым современным оборудованием. Центровая система организации труда в трансплантологии, основанная на скоординированной работе специалистов различных профилей, зарекомендовала себя в мире как наиболее эффективная, поскольку расчеты на то, что проблему осилит отдельные, хорошо подготовленные хирурги, не оправдались. В настоящее время есть основания для дальнейшего

совершенствования структуры трансплантационного центра в качестве базы для лечебной, научной и педагогической работы (3).

Отбор и подготовка кандидатов на трансплантацию

Все кандидаты на трансплантацию проходят стандартное обследование с целью исключения абсолютных и уточнения относительных противопоказаний для операции. Их подготовка к пересадке почки выполняется с использованием бикарбонатного гемодиализа на современном оборудовании. В лечении используются эритропоэтин, кальцитриол, гипотензивные и другие ситуационно необходимые препараты. Проводится вакцинация против вирусного гепатита В. Значимость тщательной дооперационной оценки и подготовки реципиентов для будущего результата трансплантации трудно переоценить. В качестве примера могут быть приведены результаты проведенного нами исследования по влиянию только одного вирусного гепатита В на исходы трансплантации почки. Установлено, что особенностью клинического течения гепатита В при уремии является преобладание его субклинических форм, высокие частота вирусоносительства и уровень сенсибилизации, выраженные морфологические изменения в печени. Летальность после трансплантации почки на фоне гепатит В вирусной инфекции выше, чем у неинфицированных реципиентов, и существенно не отличается от летальности у пациентов, лечащихся гемодиализом (рис. 2). Это диктует необходимость расширения показаний для проведения биопсии печени при обнаружении у пациентов маркера вирусного гепатита. При почечной недостаточности на фоне хронического активного гепатита преимущество в лечении должно отдаваться гемодиализу и противовирусной терапии, а в случае её неэффективности или циррозе печени от

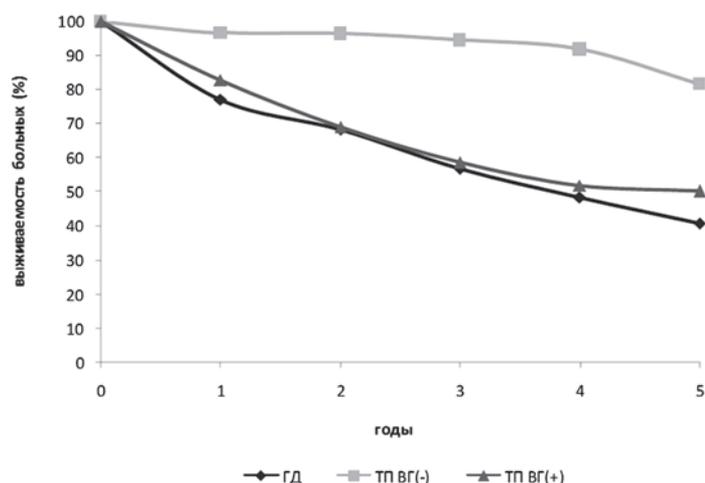


Рис. 2. Выживаемость больных в зависимости от вида заместительной терапии и инфицированности вирусом гепатита В. ГД – пациенты, лечившиеся гемодиализом; ТП ВГ (–) трансплантационные реципиенты, не инфицированные вирусом гепатита В; ТП ВГ (+) трансплантационные реципиенты, инфицированные вирусом гепатита В

выполнения трансплантации почки необходимо воздержаться. Оптимизация отбора и подготовки кандидатов на трансплантацию почки с учетом клинического течения гепатит В вирусной инфекции позволила улучшить результаты лечения (1).

Отбор и подготовка кандидатов на трансплантацию почки зависят от качества диспансеризации, развития диализной сети и взаимодействия трансплантационного центра со смежными специалистами: нефрологами, терапевтами, семейными врачами, педиатрами, эндокринологами. В украинских стандартах для нефрологов трансплантация почки в качестве метода выбора при лечении почечной недостаточности, имеющего серьезные преимущества перед диализом, отсутствует. Поэтому многие пациенты не направляются в трансплантационные центры. По нашему мнению концептуально в рамках имеющего место долгосрочного недофинсирования диализ должен проводиться только при абсолютных противопоказаниях или информированном отказе пациента от трансплантации почки после консультации в трансплантационном центре. Трансплантация почки, как наименее затратный метод, должна выполняться полностью на бюджетной основе и иметь приоритетное по отношению к диализу финансирование.

Донорское обеспечение

Технические аспекты донорства почек в целом решены, хотя и продолжают совершенствоваться (например, применение машинной перфузии при консервации, лапароскопических операций, компьютерных технологий и биопсии в дооперационной оценке донорских почек). Почечные трансплантаты в настоящее время в Центре консервируются раствором «Кустодиол». Максимальная продолжительность холодовой ишемии с последующей успешной трансплантацией

почки составила 47 часов. Нами используются почки с множественными артериями, венами и удвоенными мочеточниками и другими расширенными критериями. Тем не менее, в последние годы отмечается абсолютное и относительное увеличение дефицита органов на фоне снижения донорской активности и расширения диализной сети (только в Донецкой области в течение последних лет были открыты городские отделения гемодиализа в Горловке, Мариуполе, Донецке и Краматорске).

На рисунке 3 представлена информация о ежегодном донорском обеспечении трансплантаций почек в Центре.

Тенденцией последних лет стало увеличение доли родственного донорства, которое не в состоянии решить проблему дефицита органов. До принятия Закона удельный вес родственных пересадок в ДОКТМО составлял 1,3%, после 1999 г. – 54,7%. В течение последнего десятилетия решение вопроса донорского обеспечения нами начинается с изучения возможности родственного донорства, и только при отсутствии условий для его реализации пациент включается в лист ожидания на посмертное донорство.

В Донецкой области 38 отделений интенсивной терапии, являющихся базами забора органов, в которых ежегодно умирает до 2000 больных, в том числе от черепно-мозговых травм и острого нарушения мозгового кровообращения – более 600. Высокий уровень летальности, обусловленной травматизмом, является реальностью, которая стабильно подтверждается статистически. Тем не менее, только на 7 базах выполнялись хотя бы единичные изъятия донорских органов.

В 97% случаев источником органов от погибших в мире является мультиорганное донорство у больных со смертью мозга при сохранном кровообращении. Количество таких доноров в странах Евросоюза, США, Канаде, Австралии составляет в

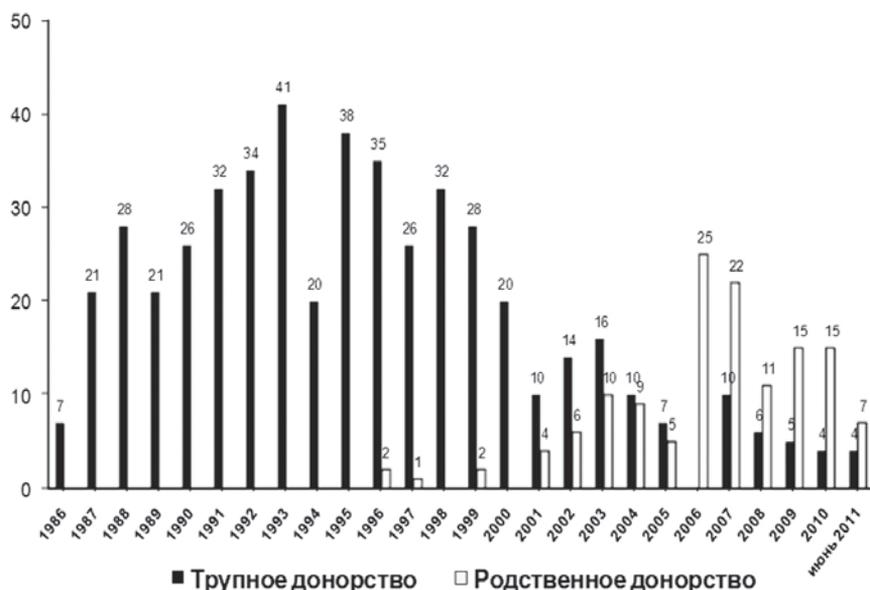


Рис. 3. Донорское обеспечение трансплантаций почек

среднем 15–22 и достигает в Испании – 34,6 на 1 миллион населения в год. Лишь в 3% случаев отдельные органы, чаще почки, изымаются у асистолических доноров. На сегодняшний день украинская законодательная база в достаточном объеме регламентирует посмертное органное донорство. По примеру других стран посмертное органное донорство в условиях смерти мозга у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой на фоне сохранного кровотока должно стать основным источником органов для трансплантации.

Нынешний дефицит в Украине определяется устаревшей формой организации посмертного органного донорства, не предусматривающей ответственности персонала отделений интенсивной терапии за неучастие в донорском процессе. Ретроспективный анализ летальности показал, что до 40% потерь доноров приходится на проблемы идентификации потенциального донора из-за недостаточной подготовки медицинского персонала отделений интенсивной терапии, отсутствия мотивации, оборудования для диагностики смерти мозга и опасения того, что деятельность, связанная с обеспечением донорского процесса, вызовет негативную реакцию родственников, администрации, правоохранительных органов, а также затруднит выполнение обычной работы. Участие персонала отделений интенсивной терапии в реализации посмертного органного донорства требует высокой квалификации и значительных дополнительных физических затрат, является сложной организационной и психологической задачей. Интенсификацию труда медицинского персонала отделений интенсивной терапии, связанную с обеспечением донорского процесса, необходимо дополнительно оплачивать, и этот вопрос должен быть решен на государственном уровне. Необходима упрощенная круглосуточная система оповещения службы трансплантационной координации по типу «горячей линии». Необходимо укрепление материально-технической базы отделений интенсивной терапии, введение диагностики смерти мозга и посмертного органного донорства в алгоритмы ведения больных с доминирующей черепно-мозговой травмой.

Важным элементом работы может стать организация в составе областного центра экстренной медицинской помощи (служба санитарной авиации) мобильной группы специалистов по диагностике смерти мозга, имеющей необходимое оборудование.

Операция трансплантации почки

Оперативная техника выполнения трансплантации почек продолжает совершенствоваться, что обусловлено расширением показаний и стремлением к повышению профиля ее безопасности. Хотя по-прежнему пересадки почек, как и первая в мире успешная трансплантация в

1954 году, осуществляются в подвздошную область, количество технических осложнений и повторных операций значительно уменьшилось, а также изменился их характер. Это произошло благодаря появлению селективных иммуносупрессантов, повышению качества шовных материалов, коагуляции, инструментария, освещения, использованию оптики при формировании анастомозов. Возможность посмертного изъятия почек при сохранном кровотоке на фоне смерти мозга или выполнение плановых нефрэктомий у родственных доноров вместе с использованием современных консервирующих растворов, наркозно-дыхательных аппаратов и мониторинга наблюдения исключили развитие осложнений, связанных с отсроченной функцией почечного трансплантата. Возросли возможности ранней точной идентификации и лечения вирусных, грибковых и бактериальных инфекций.

Все это позволило нам повысить выживаемость трансплантационных реципиентов. Именно в последние годы нами выполнено большинство операций с высоким операционным риском. Из 630 пересадок почек к группе высокого операционного риска нами условно отнесены 84 трансплантации. Из них 31 пересадка произведена детям, 22 – пациентам с диабетической нефропатией, девять – при наличии системных заболеваний (системная красная волчанка – 4, склеродермия – 1, синдром Гудпасчура – 1, амилоидоз – 1, миеломная болезнь – 1), шесть – на фоне аренального состояния вследствие травмы (1), билатеральной нефрэктомии при поликистозе (4), нефрэктомии единственной почки по поводу почечноклеточного рака (1). Пятеро пациентов были пожилого возраста (62, 63, 66, 67 и 71 года), двое перенесли кардиохирургические вмешательства – установку кардиостимулятора (1) и замену аортального и митрального клапанов вследствие септического эндокардита (1). В одном случае имел место микроцист (объем мочевого пузыря 60 мл) после 13-летней анурии на фоне диализного лечения. Одна трансплантация почки выполнена одновременно с удалением поликистозной почки больших размеров (15x29 см). Еще девять трансплантаций сделаны повторно на те же подвздошные сосуды (у семи пациентов это была третья по счету трансплантация и у двух-четвертая трансплантация почки).

Послеоперационная выживаемость реципиентов и почечных трансплантатов в группе высокого операционного риска составила 95,7%. Это соответствует современным стандартам и позволяет рекомендовать в качестве оптимальных следующие технические приемы при выполнении трансплантации почек:

1. Трансплантация почки технически может быть выполнена с хорошим результатом в любом возрасте, практически независимо от основного заболевания, антропометрических данных и

нутриционного статуса кандидата на пересадку, но требует тщательной дооперационной оценки состояния подвздошных сосудов и мочевыводящих путей.

2. При необходимости удаления собственной почки с целью санации реципиента при наличии у него мочекаменной болезни, мочеточниково-мочепузырного рефлюкса, поликистоза и активного пиелонефрита эта операция может быть выполнена одновременно с последующей трансплантацией донорской почки через обычный параректальный доступ.

3. При наличии множественных артерий или одной почечной артерии, но небольшого диаметра или трансплантации почки детям предпочтительным при формировании артериального анастомоза почечного трансплантата с наружной, внутренней или общей подвздошной артерией является наложение узловых швов с использованием пролена 6/0–7/0.

4. При трансплантации почки детям дошкольного и младшего школьного возраста, имеющим вес 12–18 кг, несмотря на относительно большие размеры почки от взрослого донора, трансплантат удавалось разместить в положении, позволяющем обеспечить адекватный кровоток. При трансплантации отмечены высокие пластические способности тканей, которые компенсировали небольшие диаметр сосудов и толщину сосудистой стенки.

4. При кальцинированной сосудистой стенке в зоне формирования артериального анастомоза необходимо помнить о возможности отслоения атеросклеротических бляшек при ее проколе иглой. Для избежания этого прокол кальцинированной стенки артерии необходимо делать изнутри кнаружи.

5. Формирование мочеточниково-мочепузырного анастомоза на открытом мочевом пузыре позволяет исключить появление мочевых свищей. При наличии микроциста вследствие многолетней анурии методом выбора при трансплантации донорской почки мы считаем нефрэктомияу собственной почки реципиента на стороне трансплантации и формирование мочеточниково-мочеточникового анастомоза с использованием стента.

6. Залогом успеха при трансплантации почки является надежный лимфо- и гемостаз, сложность обеспечения которого обусловлена, с одной стороны уреимией, с другой – гепаринизацией при проведении программного гемодиализа. Потери времени, связанные с достижением гемостаза, окупаются ушиванием операционной раны наглухо, что позволяет избежать инфекционных осложнений, возможных при использовании дренажей.

7. При родственной донорской нефрэктомии надежный гемостаз достигается, в том числе ушиванием торцов почечных артерии и вены, которые пересекаются на максимально возможном

удалении от ворот почки.

8. В мире все шире начинает использоваться лапароскопическая техника с использованием ультразвукового диссектора и степлеров, которая в ближайшие годы станет методом выбора при донорской нефрэктомии.

9. Учитывая, что дефицит донорских органов в ближайшие десятилетия не будет устранен за счет ксенотрансплантаций или неоорганогенеза, можно ожидать дальнейшего расширения показаний к трансплантации «проблемных органов» «проблемным реципиентам» с использованием существующих и появлением новых технических решений, которые обеспечат развитие этих тенденций.

Таким образом, современные технические возможности выполнения трансплантации почек позволяют в дальнейшем расширить показания к этой операции и считать ее методом выбора для абсолютного большинства пациентов, нуждающихся в проведении почечной заместительной терапии.

В послеоперационном периоде сложной для интерпретации и клинического ведения была группа пациентов с отсроченной функцией трансплантата. Изучение колебаний суточного диуреза, концентрации мочевины и креатинина в крови и моче позволили разделить эту группу на четыре подгруппы: 1) отсроченная функция трансплантата с анурией; 2) отсроченная функция трансплантата с олигурией; 3) отсроченная функция трансплантата с нормальным по количеству суточным диурезом (от 0,5 л до 2 л); 4) вторично отсроченная функция трансплантата, когда после нескольких суток полиурии суточный диурез уменьшался, вплоть до анурии.

Сравнение значимости ишемии, иммунного конфликта, тромбоза сосудов трансплантата, инфекционных и лекарственных осложнений позволяет считать ишемию ведущей причиной (69%) дисфункции почечного трансплантата. Это подтверждается тем, что при трансплантации от живых родственных доноров частота выраженной ренальной дисфункции была значительно ниже (17,7%), чем при трансплантации почек от асистолических доноров (32,3%). Поэтому отсутствие функции трансплантата, пересаженного от родственного донора, является очень вероятным признаком тромбоза его сосудов или отторжения. В ряде случаев неудовлетворительная функция пересаженной почки явилась следствием комплекса причин, например, острого отторжения на фоне канальцевого некроза или инфекции. Как самостоятельную причину ренальной дисфункции мы не смогли выделить циклоспориновую нефротоксичность (на фоне С2 мониторинга).

При отсроченной функции трансплантата с наличием анурии возникла необходимость ее дифференциальной диагностики с первично нефунк-

ционирующим трансплантатом. При первично нефункционирующем трансплантате продолжение иммуносупрессии было дополнительным риском развития сепсиса и других тяжелых осложнений. Наиболее доступным и информативным было ультразвуковое исследование с доплерографией. Если причина олигоанурии оставалась неясной, но отмечалось клиническое ухудшение, обусловленное усилением интоксикации, трансплантат удаляли (предварительно проведя короткий пробный курс стероидной, антибактериальной или мочегонной терапии и убедившись в его неэффективности). При гистологическом исследовании удаленных трансплантатов чаще выявляли острое отторжение.

Другой непростой задачей у пациентов с отсроченной функцией трансплантата, но при сохраненном диурезе была необходимость определения показаний к гемодиализу. Сложности при решении вопроса о проведении гемодиализа при первично или вторично отсроченной функции трансплантата были связаны с необходимостью поиска оптимального выбора, позволяющего избежать как опасного для жизни уровня уремии, так и опасных осложнений гемодиализа у больных с нестабильной гемодинамикой и наличием послеоперационной раны. Помогала ориентация на динамику диуреза и изменений концентрации мочевины и креатинина в моче и крови в сочетании с оценкой общего самочувствия пациента. При анурии после трансплантации почки оптимальным считаем проведение раннего частого короткого гемодиализа по возможности без ультрафильтрации и гепаринизации. Если длительность анурии превышала 1 месяц, то восстановления функции трансплантата, как правило, не отмечали. Лишь в одном случае имело место выздоровление с нормализацией концентрации креатинина в крови после 45-суточной олигоанурии и еще в одном случае, несмотря на анурию, имела место нормализация концентрации гемоглобина в крови (без назначения эритропоэтина), и это явилось поводом для отказа от трансплантатнефрэктомии в течение последующего года.

Иммуносупрессия

Иммуносупрессия, являясь важным условием ведения реципиентов почечных трансплантатов, может из-за осложнений оказывать самодостаточное отрицательное влияние на качество и продолжительность их жизни. Эволюция посттрансплантационной иммуносупрессии в Центре может быть представлена следующим образом:

В 1986–1994 гг. реципиенты почечных трансплантатов получали преднизолон + имуран или преднизолон + имуран + сандиммун, длительность приема которого не превышала 3 месяца. На этом этапе наибольшая годовая выживаемость трансплантата составила 46%.

В 1995–1997 гг. схема иммуносупрессии

включала преднизолон + имуран + сандиммун без ограничения длительности его приема. На этом этапе наибольшая годовая выживаемость трансплантата составила 65%.

В 1998–2001 гг. в иммуносупрессивный протокол введена эмульсионная форма циклоспорина – сандиммун неорал и С2 мониторинг его концентрации в крови. Имуран заменен целлцептом. Начато использование антилимфоцитарных антител – антилимфолина, атгема, затем зенапакса. На этом этапе наибольшая годовая выживаемость трансплантата составила 90%.

В 2002–2011 гг. начато широкое применение зенапакса, симулекта, майфортика и в отдельных случаях – использование тимоглобулина, прографа, сертикана с отказом от применения стероидов и снижением доз циклоспорина. На этом этапе наибольшая годовая выживаемость реципиентов доведена до 100%, годовая выживаемость почечных трансплантатов – до 96,9%, что соответствует современным стандартам.

Таким образом, при трансплантации почки оптимальным является обеспечение реципиентов минимальной, но адекватной иммуносупрессией в рамках индивидуальных протоколов на основе широкого спектра современных селективных иммуносупрессантов.

Стероиды (преднизолон или его аналоги) были первыми препаратами, с которых началась история посттрансплантационной иммуносупрессии. Благодаря своей эффективности они применяются и в настоящее время, оставаясь единственными неселективными иммуносупрессантами. Большое количество серьезных осложнений явились поводом для создания протоколов их отмены (5). В настоящее время стероиды не получают 16% больных. Отмену стероидов после трансплантации почки мы практиковали при сахарном диабете, выраженной остеодистрофии, инфекционных осложнениях (туберкулез, цитомегаловирус) пациентам, получавшим моноклональные анти-CD-25 антитела (зенапакс, симулект). В одном случае симулект использовали в сочетании с тимоглобулином. После отмены стероидов поддерживающая иммуносупрессия проводилась с применением сандиммуна и селсепта и в одном случае – сандиммуна и сертикана. Сроки наблюдения после отмены стероидов составили от 6 до 60 месяцев. Поставленные задачи – купировать инфекцию, декомпенсацию диабета, прогрессирование остеодистрофии были решены. Можно предположить, что тенденции в направлении отказа от использования стероидов будут нарастать. Например, в США уже более 40% пациентов после трансплантации органов не получают стероиды. Однако надежные критерии безопасности отмены стероидов отсутствуют, и это требует дальнейших исследований по их поиску и использованию взамен эмпирическому подходу.

Относительно минимизации применения циклоспорина на основании анализа пациентов, перенесших трансплантацию почки с длительными (более одного года) сроками наблюдения, нами сделаны следующие практические выводы:

1. При выраженной дисфункции почечного трансплантата вследствие хронической нефропатии отмена циклоспорина, как правило, не только не усиливает темпа нарастания дисфункции, но может сопровождаться улучшением его функции.

2. Временная (на 4–8 недель) отмена циклоспорина при тяжелых инфекциях (ЦМВ, туберкулез) может явиться крайним, но необходимым и эффективным элементом купирования инфекционного процесса.

3. Использование сертикана вместо препаратов микофеноловой кислоты позволяет уменьшить вдвое рекомендуемую концентрацию циклоспорина в крови.

4. У пациентов со стабильной функцией почечного трансплантата, получающих циклоспорин, препараты микофеноловой кислоты и стероиды, особенно при наличии клинических проявлений циклоспориновой токсичности, может быть рекомендовано 50% снижение дозы циклоспорина в сравнении со стандартным протоколом, ориентированным на его С2 концентрацию.

Прогрессирование хронической дисфункции почечного трансплантата сопровождается одновременной утратой преимуществ успешной пересадки и нарастанием проблем обусловленных иммуносупрессией (8,13). Большое количество вариантов развития событий с учетом их темпов, уже имеющих осложнения или сопутствующих заболеваний, а также возможного возврата к проведению диализа, затрудняют формирование адекватного иммуносупрессивного протокола. На основании ретроспективного анализа результатов лечения реципиентов почечных трансплантатов с креатинином крови выше 0,3 ммоль/л нами могут быть предложены следующие рекомендации по иммуносупрессии, позволяющие рассчитывать на снижение темпов развития хронической дисфункции трансплантата или уменьшение риска развития осложнений в случае утраты его функции:

1. Не назначать высоких доз преднизолона или его аналогов и тем более не проводить стероидной пульс терапии.

2. Не только не увеличивать дозу принимаемого циклоспорина, но и прекратить его прием при нарастании нефропатии.

3. Продолжить прием иммуносупрессивных препаратов, не обладающих нефротоксическим действием – солей микофеноловой кислоты (целл-цепт, майфорттик) или рапамицина (сертикан).

4. Усилить мониторинг иммуносупрессии и профилактику инфекционных осложне-

ний.

5. Отменить иммуносупрессию при возврате к лечению гемодиализом. Прекращение приема стероидов должно производиться постепенно – иногда в течение нескольких месяцев. При появлении дискомфорта, связанного с трансплантатом (температура, боль в проекции пересаженной почки, гематурия), эффективными могут быть короткие курсы небольших доз стероидов, вводимых перорально или внутривенно.

В последние годы, несмотря на низкую трансплантационную активность, отмечается постепенное расширение спектра пересаживаемых органов и увеличение количества трансплантационных реципиентов. В течение 2010 года в Донецком трансплантационном центре амбулаторно наблюдался и получал иммуносупрессию 121 реципиент – после трансплантации почки (109), трансплантации печени (10), сердца (1) и костного мозга (1). Перечень используемых иммуносупрессантов включал как традиционные, так и практически все современные препараты: зенапакс, симулект, антитимоцитарный глобулин, бортезомиб, неорал, програф, селл-септ, мифорттик, микофенолата мофетил, имуран, сертикан, медрол. Серьезной проблемой становится появление на фармацевтическом рынке генерических иммуносупрессантов, более дешевых, но уступающих по эффективности оригинальным препаратам.

Затраты на проведение иммуносупрессии в 2010 году составили 4991,4 тыс. грн., в том числе 3950,5 тыс. грн. (79,1%) за счет целевого государственного финансирования в рамках государственной программы «Трансплантация» и 1040,8 тыс. грн. (20,9%) за счет областного и местных бюджетов. Работа, связанная с мониторингом иммуносупрессии и диспансеризацией указанных пациентов, планированием, отчетностью и перепиской, фактически являлась сверхнормативной по затратам и времени, хотя ее объем увеличился и стал сопоставимым с объемом работы стационарных отделений трансплантационного центра. На фоне увеличения пула успешно реабилитированных реципиентов все более значимой становится проблема нон-комплайнса и недостаточной подготовки смежных специалистов в вопросах диагностики и лечения осложнений иммуносупрессии и сопутствующих заболеваний у трансплантационных реципиентов. Таким образом, для повышения эффективности иммуносупрессии после трансплантации органов необходима регламентация работ, связанных с ее организацией, обучение смежных специалистов и проведение фармакоэкономического анализа генерических иммуносупрессантов.

Поздний послеоперационный период

Внедрение пункционной биопсии, сонографии, доплерографии, компьютерной и

магнитно-резонансной томографии разрешило оперативно и надежно контролировать состояние больных после трансплантации почки. Это вместе со стандартизацией всех этапов до-, интра- и послеоперационного периода содействовало уменьшению частоты и тяжести разных осложнений.

Применение современных антибактериальных, противовирусных и противогрибковых, в том числе меронема, дифлюкана, цимевена, пегинтрона, ламивудина и других, позволило на порядок уменьшить число инфекционных осложнений и заниматься в основном их профилактикой, а не лечением. Существенное влияние на исход трансплантации, особенно в отдаленном периоде, оказывает нон-комплаенс, который лежит в основе потерь 20–25% трансплантатов.

Неуклонно возрастающее количество трансплантаций почек сопровождается расширением пула пациентов с длительными сроками наблюдения. Качество жизни пациентов с удовлетворительной функцией почечного трансплантата, оцененное нами (2) с использованием опросника SF-36 (Short-Form Health Survey), существенно выше, чем у диализных пациентов и приближается к качеству жизни здоровых людей по всем параметрам, включая физическое и психическое здоровье, социальное функционирование и болевой синдром.

Нами установлено, что качество жизни во многом определялось наличием или отсутствием у пациентов анемии, артериальной гипертензии, протеинурии, инфекционных осложнений, дисфункции почечного трансплантата. Они требовали коррекции, эффективность которой предопределяла исход трансплантации в позднем послеоперационном периоде, что согласуется с литературными данными (4, 6, 7, 9, 10, 14). При анализе распространенности анемии и артериальной гипертензии (АГ) в позднем периоде после пересадки почки и ее корреляции с выживаемостью пациентов и трансплантатов по материалам Донецкого трансплантационного центра установлено, что до трансплантации почки признаки анемии имели 98,7% пациентов. Через год после трансплантации почки признаки анемии имели 20% пациентов, через три года – 28%, через 5 лет – 37%, через 10 лет – 45%, через 15 лет – 46% пациентов. Функциональная выживаемость трансплантатов пациентов с нормальным уровнем гемоглобина в крови через 15 лет после операции в 3 раза превысила таковую в группе пациентов с анемией.

До трансплантации почки нормальное артериальное давление (АД) было у 1,8% пациентов, через год после трансплантации почки нормальное АД имело место у 27% пациентов, через три – у 31% пациентов, через 5 лет – у 37%, через 10 лет – 45% пациентов, через 15 лет – у 54% пациентов. Функциональная выживаемость транс-

плантатов у пациентов с нормальным АД через 15 лет в 2,8 раз превысила таковую в группе пациентов, страдающих АГ, а выживаемость пациентов почти в 5 раз.

Таким образом, отсутствие анемии и педантичная коррекция артериального давления позволяет рассчитывать на существенное улучшение результатов трансплантации почки в позднем послеоперационном периоде.

Поздние инфекционные осложнения после трансплантации почки

В условиях иммуносупрессии после трансплантации почки поздние инфекции развиваются чаще, чем в общей популяции, могут протекать атипично, тяжело и быть определяющими в неблагоприятном исходе. С особым драматизмом эти ситуации воспринимаются после того, как успешно пройдены все этапы раннего послеоперационного периода и обеспечен желаемый уровень реабилитации пациента.

Анализ структуры инфекционных осложнений показал, что в 70% случаев они были вирусного происхождения, в 25,7% – бактериального, в 4,3% имел место туберкулез. Манифестных грибковых инфекций не отмечено.

В структуре бактериальных осложнений преобладали инфекции мочеполовой системы (50% случаев), на втором месте были пневмонии (27,8% случаев), на третьем – инфекции кожи и мягких тканей (22,2% случаев). В структуре вирусных осложнений преобладало обострение вирусных гепатитов: В, С – 55,1% случаев, второе место заняла герпетическая инфекция: простой герпес 1 и 2 типа – 20,4% случаев, цитомегаловирус – 16,33% случаев, Herpes zoster – 8,2% случаев. Особенности клинического течения был длительный латентный период при гепатит-вирусных инфекциях и быстрое развитие дыхательной недостаточности при пневмониях.

Таким образом, доминирующую роль в структуре инфекционных осложнений в позднем послеоперационном периоде после трансплантации почки играют вирусные инфекции. Наиболее тяжело протекают инфекции легких и печени. С учетом полученных данных для уменьшения частоты и тяжести течения поздних инфекций после трансплантации почки необходимы: вакцинация против вирусного гепатита В, минимизация иммуносупрессии, применение валганцикловира для профилактики и лечения герпесвирусных инфекций, профилактика коммунальных инфекций среди трансплантационных реципиентов.

Особенности клинического течения поздней дисфункции почечного трансплантата

Наиболее часто в отдаленном периоде неблагоприятный исход трансплантации выражался в развитии поздних дисфункций почечных транс-

плантатов или в смерти пациентов с удовлетворительной функцией пересаженной почки и во многом зависел от протокола иммуносупрессии и режима возврата к лечению диализом.

Пациенты, у которых признаки поздней дисфункции имелись через 1 год после трансплантации, на гемодиализ вернулись через 19,4+2,6 месяцев после впервые зарегистрированного повышения уровня креатинина плазмы до 0,3 ммоль/л.

Пациенты, у которых признаки поздней дисфункции появились через 2–3 года после трансплантации, на гемодиализ вернулись через 40,0+0,6 месяцев после впервые зарегистрированного повышения уровня креатинина плазмы до 0,3 ммоль/л.

Пациенты, у которых признаки поздней дисфункции появились через 5 лет после трансплантации, на гемодиализ вернулись через 44,5+0,9 месяцев после впервые зарегистрированного повышения уровня креатинина плазмы до 0,3 ммоль/л.

По концентрации креатинина плазмы, при которой было возобновлено лечение программным гемодиализом больных, можно условно разделить на 3 группы. В 1-ой группе концентрации креатинина в плазме крови составила 0,5–0,69 ммоль/л, во 2-ой группе – 0,7–1,0 ммоль/л и в 3-ей группе – более 1,0 ммоль/л.

Сроки возврата трансплантационных реципиентов с поздней дисфункцией почечных трансплантатов во многом зависели от психологического состояния пациентов, выраженности депрессии, желания убедиться в необратимости дисфункции пересаженной почки, опасений, что проведение диализа будет способствовать ухудшению функции почечного трансплантата.

Выживаемость пациентов первой группы после возврата на лечение гемодиализом составила 7,4+2,8 лет, второй и третьей групп – соответственно 5,3+3,2, и 2,8+2,6 года.

Таким образом, чем позже появляются признаки дисфункции почечного трансплантата, тем больше времени проходит до утраты его функции и возврата больного на программный гемодиализ. Пациентам с поздней дисфункцией почечного трансплантата целесообразно возобновлять программный гемодиализ по достижению концентрации креатинина плазмы 0,5–0,7 ммоль/л.

Причины смерти реципиентов с длительно функционирующим почечным трансплантатом

Смерть пациентов с длительно функционирующим почечным трансплантатом является второй по частоте после хронической нефропатии трансплантата причиной неудовлетворительных исходов трансплантации. В структуре летальности пациентов с длительно функционирующим почечным трансплантатом цирроз печени и печеночная недостаточность составили 25%,

инсульт – 18,8%, острая сердечно-сосудистая недостаточность (инфаркт) – 18,8%, язвенное желудочно-кишечное кровотечение – 12,5%, пневмония – 12,5%, рак кишечника – 6,3%, туберкулез – 6,3% случаев. Таким образом, наиболее часто причинами смерти реципиентов были инфекционные и сердечно-сосудистые осложнения, которые можно отнести к модифицируемым факторам. Для решения проблемы необходимо тщательное выполнение современных стандартов при трансплантации почки со стороны трансплантологов, смежных специалистов и реципиентов.

Для выявления признаков, которые могут быть использованы для оценки степени риска смерти с функционирующим трансплантатом или возврата на программный гемодиализ, с целью возможной коррекции возникающей угрозы был использован метод построения математических моделей прогнозирования.

Нами проанализированы больные, которые прожили более одного года с функционирующим трансплантатом. Для прогнозирования последующей продолжительности удовлетворительной функции пересаженной почки исследовалась прогностическая значимость 15 базовых клинико-лабораторных и социо-демографических показателей по результатам обследования через один год после трансплантации. Установлено, что концентрация креатинина и гемоглобина в крови, а также выраженность протеинурии через один год после пересадки почки в наибольшей степени связаны с прекращением функции трансплантата в отдаленные сроки и могут быть использованы для прогнозирования исходов трансплантации почки в позднем послеоперационном периоде. Полученная модель описывается уравнением: где X1-креатинин (моль/л), X2-гемоглобин (г/л), X3-протеинурия (г/л) через один год после трансплантации. При этом уменьшение количества прогнозирующих признаков от 15 до 3 не привело к снижению качества прогнозирования на обучающем множестве. На тестовом множестве чувствительность модели была 85,4%, специфичность 92,0%.

Построенная математическая модель прогнозирования риска смерти с функционирующим трансплантатом или возврата на программный гемодиализ может быть реализована в среде табличного процессора Excel и таким образом использоваться в практическом здравоохранении.

Учебная, научная и организационно-методическая работа

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что трансплантология как медицинская дисциплина должна в Украине по примеру других стран (11,12) входить в обязательную общеобразовательную программу подготовки врача любого профиля. За последние 10 лет вопросы,

регламентирующие такую подготовку, отражены в Законе о трансплантации, Постановлениях Кабинета министров, Государственных программах развития трансплантологии, приказах Министерства здравоохранения, решениях по итогам совещаний в Совете Европы, Верховной Раде, Министерстве здравоохранения. С нашим участием созданы программы, учебное пособие, методические рекомендации, тесты, накоплено много информации, в том числе уникальной. В итоге на базе Центра введено преподавание трансплантологии для интернов всех лечебных специальностей в течение 1 дня и для интернов хирургов – 5 дней. Выделенное время не позволяет организовать полноценную подготовку. Это приводит к запущенному состоянию пациентов, обращающихся в Центр, которым сложно помочь из-за ошибок смежных специалистов, отсутствию эффективного посмертного донорства, предложениям купли-продажи органов, некорректным административным решениям.

Несмотря на то, что сотрудниками Центра защищены 2 докторские и 9 кандидатских диссертаций и ежегодно внедряются новые методы работы, необходимо отметить, что отсутствие клинического статуса снижает привлекательность трансплантологии при выборе специализации, снижает мотивацию для научно-исследовательской работы, усиливает текучесть кадров.

Успех работы в трансплантологии зависит от: 1) профессионального мастерства, 2) финансирования, 3) наличия юридической базы, 4) положительного общественного мнения о данном разделе. В последние годы в Украине отмечается достаточно динамичное продвижение в первых трех направлениях и это более четко обозначило отставание в формировании общественного мнения. Поток сенсационных материалов негативно содержания о трансплантации, стихийно формирующийся в средствах массовой информации, отрицательно влияет на отношение общества к этому разделу. Поэтому работа, направленная на объективное информирование общества о трансплантации органов проводится нами на постоянной основе всеми доступными способами. Однако повысить эффективность этой работы можно только при целенаправленной государственной

поддержке, например в рамках финансируемой Кабинетом Министров программы «Развития трансплантологии в Украине».

Выводы

Представленный опыт трансплантаций почек подтверждает принципиальную возможность достижения гарантированно высокого уровня реабилитации пациентов, страдающих почечной недостаточностью. Необходимо увеличение трансплантационной активности в Украине до уровня развитых стран. Важными предпосылками достаточно быстрого решения этой проблемы являются общемировой прогресс и имеющийся собственный опыт, при условии целенаправленной государственной поддержки. Государственное регулирование в сфере трансплантации почек должно быть сконцентрировано на следующих приоритетных направлениях:

1. Решение юридических и финансовых вопросов укрепления трансплантационных центров как баз развития клинической трансплантологии и оптимальной организационной формы для лечебной, научной, учебной и информационной работы.

2. Оптимизация отбора кандидатов для пересадки почки, административно предусматривающая обязательную централизованную диспансеризацию всех больных с почечной недостаточностью в трансплантационных центрах и полное госбюджетное финансирование трансплантации.

3. Введение диагностики смерти на основании смерти мозга в стандарты работы отделений интенсивной терапии, повышение на государственном уровне мотивации и ответственности персонала отделений интенсивной терапии, участвующего в донорском процессе.

4. Обеспечение государственного заказа на проведение информационных кампаний о трансплантации органов и преподавание трансплантологии в объеме, соответствующем преподаванию других клинических специальностей с целью формирования положительного общественного мнения о трансплантологии и повышения профессионального уровня специалистов принимающих участие в различных этапах выполнения трансплантаций.

Литература

1. Денисов В. К., Деменкова И. И. Трансплантация почки больным с сопутствующей гепатит В вирусной инфекцией // Украинський журнал нефрології та діалізу. – 2005. – № 3. – с.84–87.
2. Денисов В. К., Ксенофонтова А. С. Качество жизни реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации почки // Трансплантологія Том 9, № 1, 2007р. – с.72–76.
3. Денисов В. К. Современный трансплантационный центр как объект государственного управления // Трансплантологія Том 9, № 1, 2007р. – с.84–88.
4. Cross N. B., Webster A. C., Masson P., O'Connell P. Craig J.C. Antyhypertensive therapy for kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis // Supplement to Transplantation. – 2008. – V. 86. – №2S. – P. 212.
5. Kukla A., El-Shahawi Y., Leister E. et al. GFR – estimating models in kidney transplant recipients on a steroid-free regimen // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2010. – V.25. – N.1 – p.1653–1661.
6. Letoza R. M., Martinez B. P., Fernandes A. M. et al. Prevalence and risk factors of post-transplant anemia. A longitudinal study // Transplant International. – 2009. – V.22. – Suppl. 2. – P. 164–165.

7. Mourad G., Esler P., Vetromil F., Szwarc I., Mimran A., Ribstein J. Blood pressure control in renal transplant patients: are we aggressive enough? // Supplement to Transplantation. – 2008. - V. 86. - №2S. – P. 274.
8. Nankivell B. J., Chapman J. R. / Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions // Transplant. –2006. –№ 81. –P. 643–654.
9. Oliviera C. M., Timbo P. S., Pinheiro S. R. et al. Post-renal transplant anemia: prevalence, associated factors and management in Brazilian recipients // Transplant International. – 2009. – V.22. – Suppl. 2. – P. 278.
10. Panek R., Lawen T., Kiberd B. Screening for proteinuria in kidney transplant recipients // Nephrology Dialysis Transplantation . – 2011. – V.26. – p. 1385–1387.
11. Primer on transplantation. Edited by D. J. Norman and L. A. Turka // American Society of Transplantation, USA. – 2001. – 730 p.
12. Primer on transplantation. Edited by Donald Hricik // Wiley Blackwell, UK. – 2011. – 305 p.
13. Seron D., Arns W., Chapman J. R. Chronic allograft nephropathy – clinical guidance for early detection and early intervention strategies // Nephrology Dialysis Transplantation . – 2008. – V. 23. – №. 1 – p.2467–2473.
14. Winkelmayer W. C., Chandraker A. Posttransplantation anemia: management and rationale // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2008. – №3. – P. 49–55.

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ НИРКИ. ДОСВІД 630 ОПЕРАЦІЙ

*Денісов В. К., Захаров В. В., Олещенко М. Д., Комісаренко Е. Е., Оніщенко Е. В., Сидоркін А. І.,
Деменкова І. І., Голубова Т. С., Ксенофонтова Г. С., Захарова О. В.*

Трансплантаційний центр Донецького обласного клінічного Територіального об'єднання

Аналіз результатів 630 трансплантацій нирок підтверджує, що це найбільш ефективний метод ниркової замісної терапії, та обґрунтовує необхідність значного збільшення трансплантаційної активності в Україні. Для цього потрібна цілеспрямована державна підтримка у питаннях укріплення трансплантаційних центрів як баз розвитку клінічної трансплантології та оптимальної організаційної форми для лікувальної, наукової, навчальної та інформаційної роботи. Трансплантація нирки, як найменш витратний метод, має виконуватися повністю на бюджетній основі та мати пріоритетне щодо діалізу фінансування. Необхідним є введення діагностики смерті на основі смерті мозку до стандартів роботи відділень інтенсивної терапії, підвищення на державному рівні мотивації та відповідальності персоналу, що бере участь у донорському процесі. Держава має забезпечити замову на проведення інформаційних кампаній з метою формування позитивної суспільної думки про трансплантологію, а також забезпечити викладання трансплантології у медичних ВНЗ у обов'язку, що відповідає викладанню інших клінічних спеціальностей, з метою підвищення професіонального рівня спеціалістів, що приймають участь у відборі, підготовці, донорському, інтра- та післяопераційному забезпеченні трансплантацій.

Ключові слова: ниркова недостатність, трансплантація нирки

KIDNEY TRANSPLANTATION. THE EXPERIENCE OF 630 OPERATIONS

*Denisov V. K., Zakharov V. V., Oleschenko N. D., Komissarenko E. E., Onischenko E. V., Sidorkin A. I.,
Demenkova I. I., Golubova T. S., Ksenofontova A. S., Zakharova O. V.*

Transplantation centre of Donetsk region clinical territorial medical institution

The analysis of 630 kidney transplantations confirms that it is the most efficient method of replacement therapy and proves the necessity of significant increasing of transplantation activity in Ukraine. Thereto it is necessary to provide purposeful state support for the consolidation of transplantation centers as the bases for development of clinical transplantation and optimal organization form for medical, scientific, educational and informational work. Kidney transplantation is the less expansive method, that's why it should be done entirely on the budget basis and should be first-priority financing comparing to dialysis. The death diagnostics on the ground of brain death should be implemented to the standards of work of intensive care units. The personnel that participates in donor process should be motivated on the state level. The state should provide an order for informational campaigns aimed at formation of positive public opinion about transplantology and teaching of transplantology in medical institutes in scope that is similar to the teaching of other clinical specialities. It is needed for the increasing of professional level of specialists that take part in selection, preparing, donor, intra- and postoperational transplantation support.

Keywords: renal failure, kidney transplantation