

Сучасні можливості покращення результатів трансплантації нирки

Автори:

Р.О. Зограб'ян, Р.А. Жук, М.О. Кутовий, В.П. Закордонець

За матеріалами конференції

Наприкінці минулого року відбулася науково-практична конференція «Проблеми та виклики сучасної трансплантології», на якій обговорювалися новітні можливості покращення результатів трансплантації, а також підходи до вирішення таких складних завдань, як реконструкція судинної ніжки трансплантата нирки та трансплантація нирки від АВ0-несумісного родинного донора.

Ключові слова: трансплантація нирки, реконструкція судинної ніжки, лапароскопічна донорська нефректомія, АВ0-несумісний родинний донор.



Головний позаштатний спеціаліст департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації з трансплантології, доцент кафедри хірургії № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук Ростислав Андрійович Жук у доповіді «Реконструкція судинної ніжки трансплантата нирки: досвід 100 послідовних трансплантацій» поділився своїми практичними напрацюваннями у реконструкції множинних артерій трансплантата нирки та короткої ниркової вени.

Доповідач зазначив, що одним із принципів безпеки прижиттєвої донації нирки є адекватний вибір сторони її забору з урахуванням функції органа, наявності або відсутності патології, а також архітекτονіки судинної ніжки. При посмертному пересаджуванні існує більше можливостей для

реконструкції як ниркової артерії, так і вени. Натомість при трансплантації від живого донора лікарі часто стикаються з такими проблемами, як множинні ниркові артерії та коротка ниркова вена.

На основі аналізу 100 послідовних трансплантацій нирки від живого донора було проведено оцінку необхідності та шляхів реконструкції судинної ніжки трансплантата при пересаджуванні нирки. За допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії з контрастним підсиленням (128-зрізова) було досліджено архітектоніку судин, їхній стан, виключено можливі супутні патології.

У ході аналізу топографічної анатомії судин нирки донора було оцінено взаєморозташування відходження артерій. У 51% випадків вище розташовувалася права ниркова артерія, у 35% – артерії були на одному рівні, а у 14% пацієнтів – вище була ліва. Напрямок артерій здебільшого був горизонтальний (49%), висхідний напрямок спостерігався переважно ліворуч (29%), а низхідний – праворуч (22%). Варіант ходу у 46% випадків був провисаючий, у 31% – S-подібний (здебільшого праворуч, бо права ниркова артерія дещо довша) і у 23% – прямолінійний (частіше ліворуч). За типами артерії ділилися на біфуркаційні (52%), трифуркаційні (41%), квадрифуркаційні (7%); за типами галуження зустрічалися магістральні (74%) та розсіпні (26%). Множинні ниркові артерії було виявлено у 24% пацієнтів, із них подвійні зустрічалися у семи випадках, потрійні – у двох. Було виявлено додаткові нижньополюсні артерії у 16 випадках, додаткові верхньополюсні – у двох, перфоруючі верхньополюсні – у п'яти та перфоруючі нижньополюсні – в одному випадку.

Після оцінки архітектоніки судин у 24% пацієнтів було змінено стандартну сторону забору та трансплантації нирки. У 14% випадків було проведено реконструкцію артерій трансплантата, а у 5% – реконструкцію «короткої вени». Для цього було проведено реімплантацію нижньополюсної артерії в основний стовбур (6% випадків); інтерпозицію великої підшкірної вени разом із реімплантацією нижньополюсної артерії (3%); формування співустя подвоєних артерій рівнозначного калібру (4%); резекцію та пластику аневризми (1%).

Було виконано 42 пересаджування правої нирки. У більшості випадків вдавалося обійтися шляхом суперфіціалізації, максимальної мобілізації лівої клубової вени із проксималізацією анастомозу до загальної клубової вени з усіченням внутрішньої клубової вени.

Тим пацієнтам, у яких довжина правої ниркової вени не перевищувала декількох міліметрів поза межами воріт нирки, було проведено видовження вени:

- у 3% пацієнтів для цього було використано поверхневу стегнову вену (забір проводився у верхній третині стегна, до впадіння глибокої вени стегна);
- у 2% пацієнтів, завдяки наявності достатньо довгої внутрішньої клубової вени, вдалося провести видовження внутрішньою клубовою веною.

При порівнянні групи пацієнтів, яким було проведено реконструкцію судинної ніжки, і тих, кому було виконано класичне формування анастомозів, була відсутня різниця за часом вторинної теплової ішемії ($24,6 \pm 16,1$ хв проти $25,2 \pm 13,4$ хв, $p > 0,05$).

Виживання трансплантата впродовж першого року склало 96%, 3 років – 90%, 5 років – 81%, а виживання пацієнтів – 97, 93 та 91% відповідно.

Таким чином, варіабельність ниркових артерій нерідко спричиняє зміни стандартної хірургічної тактики при трансплантації від живого донора. Реконструкція множинних артерій забезпечує адекватне кровопостачання трансплантата й не призводить до збільшення частоти судинних ускладнень. Стегнова та внутрішня клубова артерії реципієнта можуть успішно використовуватися для видовження «короткої» правої ниркової вени трансплантата.



Головний позаштатний трансплантолог департаменту охорони здоров'я Дніпропетровської облдержадміністрації, лікар-хірург відділення хірургії і трансплантації (хірургії № 1) КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова», кандидат медичних наук Максим Олександрович Кутовий представив доповідь «Досвід лапароскопічної донорської нефректомії».

Доповідач зазначив, що за останні 10 років ним із колегами було виконано 60 трансплантацій нирки, 48 з яких – від живого родинного донора. Враховуючи довжину судин, більшість нефректомій було виконано зліва (69%), проте наявність додаткових судин, нефроптоз II-III ступенів справа змушував вилучати праву нирку (31%).

Враховуючи обмежені технічні можливості, а також необхідність мінімізувати час теплової ішемії, для виконання лапароскопічної нефректомії використовувалася мануально-асистована методика. Для введення руки в черевну порожнину та екстракції нирки був використаний порт «Декструс».

Лапароскопічну мануально-асистовану нефректомію (HALS) було виконано у 25 пацієнтів, а відкриту нефректомію – у 23. Тривалість втручання при HALS становила в середньому 3 год, а при виконанні традиційної нефректомії – у середньому на 40 хв менше.

Час від перетину ниркової артерії до початку перфузії нирки консервуючим розчином складав 90 с при HALS та 30 с – при традиційній нефректомії. Проте таке збільшення часу первинної теплової ішемії не зумовило зростання відстроченої функції трансплантата.

Конверсію з лапароскопії на лапаротомію було виконано в одному випадку через кровотечу. Повторні хірургічні втручання після відкритої нефректомії були виконані у двох випадках: у першому – через кровотечу з передньої черевної стінки, у другому – через кровотечу з гострої язви шлунка в донора. В одного хворого після відкритої нефректомії утворилася післяопераційна кила.

Аналіз проведених трансплантацій показав, що HALS спричиняє значно меншу інтраопераційну травму, що сприяє швидшому відновленню хворих. Об'єктивно це проявляється у зниженні тривалості прийому анальгетиків, а суб'єктивно – у швидшій активізації пацієнтів. Таким чином, проведення HALS-нефректомії в донорів має низку переваг, які дозволяють розглядати цей метод як пріоритетний.



Професор ДУ «Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України», доктор медичних наук Рубен Овакимович Зограб'ян представив результати власних досліджень відділу інституту в доповіді «Трансплантація нирки від АВ0-несумісного родинного донора».

Трансплантація нирки визнана оптимальним методом лікування пацієнтів із термінальною хронічною нирковою недостатністю (ТХНН) і надає їм можливість для повернення до продуктивного життя. Порівняно з гемодіалізом і перитонеальним діалізом трансплантація нирки забезпечує більш високу тривалість і якість життя, кращу соціальну реабілітацію, має меншу вартість лікування.

Трансплантація нирки, згідно з Європейськими рекомендаціями (2001), показана пацієнтам із ТХНН віком до 65-70 років, у яких немає неконтрольованого канцероматозу, ВІЛ-інфекції, сепсису, а також інших захворювань, за яких прогнозована тривалість життя в разі трансплантації складе менше 2 років.

На сьогодні в Україні понад 10 тис. пацієнтів знаходяться на хронічному діалізі, а кількість трансплантацій нирки становить 100-120 на рік. Трупне органне донорство практично відсутнє, тому трансплантація нирки від живого родинного донора є найбільш реальним й ефективним методом лікування.

Відсутність у сім'ї хворого сумісного за групою крові донора зустрічається досить часто — у 20-30% випадків. Можливі варіанти виходу з ситуації включають:

- парний обмін родинними донорами або обмін за «принципом доміно»;
- проведення АВ0-несумісної (АВ0-н) трансплантації нирки;

- продовження лікування діалізом як остаточний метод терапії.

Групові антигени А і В – це полісахаридні антигени, що присутні на мембрані еритроцитів, тромбоцитів і клітин, зокрема ендотелію судин. Антитіла до групових антигенів є природними й присутні вже від народження людини: у 0 (I) – до А і В; у А (II) – до В; у В (III) – до А; у АВ (IV) – антитіла відсутні. Таким чином, у сироватці людини містяться антитіла до тих антигенів АВ0-системи, які відсутні в її власному організмі.

Відторгнення при АВ0-н трансплантації нирки розвивається за типом надгострого, або швидко прогресуючого, кризу й запускається при зв'язуванні антитіл реципієнта з антигенами А/В, експресованими на ендотелії трансплантата: відбувається активація системи комплементу, руйнування ендотеліальних клітин, викид прозапальних цитокінів, агрегація тромбоцитів і тромбоз мікросудинного русла трансплантата. Протягом декількох годин припиняється ефективне кровопостачання органа, що призводить до незворотної втрати його функції.

Основні проблеми при АВ0-н трансплантації нирки та шляхи їх вирішення

До основних проблем при АВ0-н трансплантації нирки належать: передопераційне видалення анти-А/В антитіл до безпечного рівня і підтримання його протягом усього раннього післяопераційного періоду, а також запобігання утворенню нових анти-А/В антитіл (традиційно – спленектомія, у даний час – ритуксимаб).

До найбільш поширених методів видалення антитіл відносяться:

- неселективні – плазмаферез;
- напівселективні – каскадний плазмаферез, імуноадсорбція із протеїном А або Ig-імуноадсорбція;
- селективні – специфічна анти-А/В імуноадсорбція.

Доповідач та колеги провели дослідження, яке включало 14 різногрупних трансплантацій нирки, в якому визначали, як можна покращити результати АВ0-н трансплантації.

Передтрансплантаційна підготовка та терапія у ранньому посттрансплантаційному періоді були виконані за «Стокгольмським протоколом» проведення АВ0-н трансплантації нирки від живого родинного донора. За 30 днів до запланованої операції призначався ритуксимаб у дозі 375 мг/м². За два тижні до операції починалась трикомпонентна імуносупресія: такролімус – 0,2-0,3 мг/кг/добу, 15-20 нг/мл; мофетилу мікофенолат – 2 г/добу та преднізолон – 30 мг/добу.

За тиждень до операції застосовувались методи видалення антитіл з кровотоку: імуноадсорбція, звичайний або каскадний плазмаферез. Титр анти-А/В антитіл у різних пацієнтів коливався від 1:256 до 1:32 і перед проведенням трансплантації був знижений до 1:4.

Автори дослідження проаналізували взаємозв'язок між вихідним титром анти-А/В антитіл, рівнем трансплантаційного ризику (PRA) та реакцією відторгнення АВ0-н ниркового трансплантата й визначали, що $PRA \geq 30\%$ є фактором ризику розвитку реакції відторгнення. Також автори запропонували алгоритм вибору найбільш оптимального методу елімінації антитіл.

За наявності високого титру анти-А/В антитіл і невисокого PRA автори рекомендують обирати імуноадсорбцію – селективний метод, при якому видаляються тільки анти-А/В антитіла із плазми крові реципієнта, при збереженні факторів згортання крові й антитіл до інфекційних агентів. При високому PRA має проводитися звичайний або каскадний плазмаферез, але все ж перевагу слід віддавати каскадному як більш селективному методу, який забезпечує збереження факторів згортання. Кількість сеансів елімінації антитіл залежить від вихідного рівня останніх і може коливатися від 3 до 10.

Результати дослідження показали, що АВ0-н трансплантація нирки від живого родинного донора може виконуватися з прийнятними результатами щодо виживаності реципієнтів і трансплантатів, які незначно поступаються таким при виконанні АВ0-сумісної трансплантації нирки. Такі операції можуть певною мірою допомогти вирішити проблему гострого дефіциту трупних донорських органів.

Факторами ризику відторгнення та втрати ниркового трансплантата можуть бути недостатньо ефективне видалення В-лімфоцитів до операції ($>1,8\%$), високі рівні імуноглобуліну М та PRA. Посилення імуносупресії може збільшити частоту й прискорити виникнення інфекційних ускладнень, що потребує більш раннього початку діагностичних та профілактичних заходів.

Під час підготовки реципієнта до АВ0-н трансплантації нирки при $PRA < 30\%$ для елімінації антитіл краще використовувати специфічну імуноадсорбцію, а при $PRA > 30\%$ – каскадний або звичайний плазмаферез.

Оптимальною схемою імуносупресії визначено введення ритуксимабу (375 мг/м^2) за 30 діб до трансплантації нирки з подальшим призначенням трикомпонентної імуносупресії за два тижні до трансплантації.

Недоліком АВ0-н трансплантації нирки є її вартість, яка суттєво перевищує таку при АВ0-сумісній трансплантації й пов'язана з необхідністю придбання дорогих медикаментів та витратних матеріалів, хоча економічні

переваги перед іншими методами, зокрема гемодіалізом, все ж таки залишаються (Schnitzler M., 2006).



Завідувач відділення трансплантації нирки та гемодіалізу ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України» Владислав Пилипович Закордонець у своїй доповіді «Особливості ведення раннього післяопераційного періоду після трансплантації нирки» зупинився як на післяопераційному веденні пацієнта, так і на основних питаннях підготовки до трансплантації нирки.

Передопераційна підготовка пацієнта – це надзвичайно важливий момент при трансплантації нирки. Безпосередньо перед операцією має бути проведено ретельне обстеження: визначення гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів, простих параметрів згортання; визначення рівнів креатиніну, сечовини, натрію, калію; оцінка скарг і загального самопочуття пацієнта; огляд шкірних покривів, наявності набряків; термометрія; ЕКГ; рентгенографія та аускультация грудної клітки; оцінка частоти серцевих скорочень та артеріального тиску. У пацієнтів, які перебувають на перитонеальному діалізі, необхідно виключити діалізний перитоніт та тунельну інфекцію. Обов'язковим є передопераційний огляд анестезіолога. Важливо також оцінити необхідність екстреного передопераційного сеансу гемодіалізу (особливо у пацієнтів після 2-денної перерви між сеансами).

Рівні білка крові, альбуміну й гемоглобіну мають бути максимально скориговані до трансплантації: оптимізація діалізу, нутритивного статусу, лікування гіперпаратиреозу, усунення хронічного запалення, призначення препаратів заліза та ліків, що стимулюють еритропоез.

Обов'язково мають бути з'ясовані причини початково наявної лейкопенії та/або тромбоцитопенії. Якщо лейкопенія розвивається вже на фоні імуносупресії, необхідно:

- зменшити дозу або скасувати прийом мофетилу мікофенолату й нормалізувати концентрацію еверолімусу;
- призупинити зниження дози преднізолону;
- оптимізувати концентрацію інгібіторів кальциневрину (ІКН);
- виключити інфекції (цитомегаловірус, вірус Епштейна – Барр, сепсис, мікози);
- можливе введення колонієстимулюючих факторів.

При виборі режиму імуносупресії вкрай важливо підібрати найбільш оптимальну схему терапії. Цей вибір в основному пов'язаний із вирішенням наступних питань:

- Який ІКН буде використаний – циклоспорин або такролімус?
- Чи буде проводитися індукція, і якщо так, то яким препаратом – анти-CD25 або антитимоцитарним глобуліном (АТГ)?
- Який додатковий компонент імуносупресії буде використаний: мофетилу мікофенолат, азатіоприн або інгібітори проліферативного сигналу (інгібітори mTOR)?
- Як швидко буде проводиться зниження дози кортикостероїдів?
- Чи можлива взагалі відміна кортикостероїдів?

При високому ризику імунологічних ускладнень бажано призначати такролімус. При цьому практично обов'язковою є індукція антитілами, а мінімізація ІКН протипоказана.

При низькому імунологічному ризику та високому ризику онкологічних ускладнень показаний еверолімус як рання конверсія. Також можлива індукція антитілами анти-CD25, але не АТГ.

Якщо пацієнт похилого віку або має порушення толерантності до глюкози чи високий ризик інфекцій, бажано призначити циклоспорин. Якщо було вибрано такролімус, то не слід допускати високих концентрацій препарату й швидко знижувати стероїди. Можлива індукція анти-CD25.

Доповідач звернув увагу на препарат Адваграф як форму такролімусу для однократного добового прийому. Оскільки імовірність дотримання режиму терапії різко зростає при однократному прийомі ліків, Адваграф збільшує прихильність пацієнтів до терапії (Kuypers, 2013).

Дослідження показують, що висока варіабельність концентрації такролімусу (>14,9%) є фактором ризику дисфункції та втрати трансплантата нирки (Wong, 2009). Прийом Адваграфу зменшує варіабельність концентрації

такролімусу у реципієнтів, які перенесли трансплантацію нирки (середній розподіл мінімальної концентрації Адваграфу порівняно з прографом – 8,5% проти 14% відповідно [$p < 0,005$]) (Wu M.J., 2001).

Основою вибору схеми імуносупресії є визначення індивідуального співвідношення «ризик/користь» для кожного конкретного пацієнта.

Ведення хворих у ранньому післяопераційному періоді

Що стосується раннього післяопераційного ведення, то важливо забезпечити стабілізацію гемодинаміки й дихання, контроль артеріального та центрального венозного тиску. Проводиться інфузійна терапія, контроль діурезу, промивання катетера Фолея, оцінка виділень по дренажу та знеболення.

У ранньому післяопераційному періоді може розвинутиися виражена поліурія – ≥ 5 -15 л/добу. У таких пацієнтів може знадобитися компенсація не тільки рідини, а й електролітів – калію і кальцію.

Ускладнення першої доби після трансплантації нирки, які потребують невідкладного втручання:

- рання післяопераційна кровотеча: зниження гемоглобіну, гіпотензія, виділення крові по дренажу, пальпована параниркова гематома;
- післяопераційна гіперкаліємія, для усунення якої може бути необхідне проведення екстреного діалізу.

У ранньому післяопераційному періоді вкрай важливим є заохочення пацієнта до активізації та фізичної активності, повноцінне харчування. Також важливо проводити контроль артеріального тиску (але він не має бути надто жорстким), при цьому варто пам'ятати, що застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та блокаторів ангіотензинових рецепторів не рекомендовано в ранньому періоді після трансплантації нирки. Також не слід використовувати для знеболення нестероїдні протизапальні засоби. Натомість рекомендовано профілактичне використання антибіотиків і противиразкових засобів.

Планова профілактика цитомегаловірусної інфекції виконується валганцикловіром починаючи з 10-го післяопераційного дня. Режими дозування валганцикловіру у пацієнтів із нирковою недостатністю наведено в таблиці. Порушення дозування препарату можуть

призвести до серйозних ускладнень, у т. ч. до тяжкої

Таблиця. Режими дозування валганцикловіру залежно від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)					
ШКФ, мл/хв	≥60	40-59	25-39	10-24	<10
Доза	900 мг 1 р./добу	450 мг 1 р./добу	450 мг кожні 2 доби	450 мг 2 рази на тиждень	Не рекомен- довано На гемодіалізі

цитопенії.

Лікування гострого відторгнення трансплантата

Лікування першого епізоду відторгнення трансплантата (зазвичай клітинне Banff I-II) включає пульс-терапію кортикостероїдами по 500 мг 3 дні поспіль з оцінкою ефекту на 2-гу, 3-тю, 5-ту добу. Лікування повторного і стероїдрезистентного клітинного відторгнення (зазвичай Banff IIВ-III) потребує призначення поліклональних антилімфоцитарних антитіл курсом не менше 5-7 днів з обов'язковою профілактикою цитомегаловірусної інфекції ганцикловіром.

Під час терапії гуморального або змішаного відторгнення із превалюванням гуморального компонента призначається імуноглобулін внутрішньовенно – у високих дозах самотійно або в низьких у поєднанні із плазмаферезом та ритуксімабом.

Не рекомендовано проведення більш ніж 2 курсів поспіль пульс-терапії кортикостероїдами (метилпреднізолоном).

Післятрансплантаційні інфекційні ускладнення

Залежно від часу, що минув після операції, у пацієнтів можуть виникати різні інфекційні ускладнення. У перший місяць після трансплантації зазвичай виникають нозокоміальні інфекції – пневмонія, катетерна інфекція, інфекція сечових шляхів; післяопераційні – ранова інфекція, неспроможність анастомозів, абсцеси, сепсис та інфекції, що передаються від донора. На 1-6 міс частіше зустрічаються опортуністичні інфекції та спостерігається реактивація латентних інфекцій, що були наявні у реципієнта або передалися йому від донора (при проведенні специфічної профілактики можуть розвиватися й пізніше). Через півроку після операції з більш високою частотою виникають позалікарняні інфекції, а за відсутності профілактики – реактивація латентної інфекції під час інтенсивної імуносупресії при гострому відторгненні трансплантата.

Таким чином, при трансплантації нирки важливою є періопераційна антибіотикопрофілактика, особливо якщо пацієнт має основне захворювання (цукровий діабет) або супутню патологію (сечову інфекцію і т.д.), перебував

у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, якщо трансплантацію було проведено від померлого донора або якщо в донора виникла лихоманка, лейкоцитоз чи пневмонія. Обов'язково має бути виконаний посів крові донора та посів перфузату. Стандартно призначаються цефалоспорини 2-3-го покоління у максимальній дозі з урахуванням ШКФ курсом до 5-7 днів. У пацієнтів високого ризику відразу слід додавати ванкоміцин і/або метронідазол.

Таким чином, правильна підготовка пацієнта, щадна техніка оперативного втручання, зокрема мануально-асистована лапароскопічна нефректомія, і грамотне ведення у ранньому післяопераційному періоді дозволяють суттєво покращити прогнози у хворих після трансплантації нирки.