

УДК 616.61-089.843-053.2

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ У ДЕТЕЙ



НИКОНЕНКО А.С., ПОЛЯКОВ Н.Н., ГРИЦЕНКО С.Н., ОСТАПЕНКО Т.И., НИКОНЕНКО Т.Н., КОРНЕЕВА С.П.
Запорожская медицинская академия последипломного образования

Частота терминальной почечной недостаточности у детей колеблется от 5 до 14 человек на 1 миллион населения в год [1, 2] и имеет тенденцию к увеличению, сопровождается быстро прогрессирующими осложнениями. Если у взрослых больных диализ может быть альтернативой трансплантации почки при лечении терминальной почечной недостаточности, позволяющей пациентам жить и работать в течение длительного времени, то у детей он сопряжен с большим количеством осложнений. В связи с этим гемодиализ можно рассматривать как метод подготовки детей к трансплантации почки.

По мнению ряда авторов [1, 3, 4], единственным способом спасти жизнь детей с терминальной почечной недостаточностью является трансплантация почки, так как у детей, в отличие от взрослых пациентов, гораздо быстрее развиваются тяжелые нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, что является основной причиной смерти детей с терминальной почечной недостаточностью. Тщательно подобранная индивидуальная программа гемодиализа, поддержание уровня гемоглобина в крови не ниже 100 мг/л, назначение комплексной медикаментозной терапии позволяют подготовить ребенка к успешной трансплантации почки [7].

Первая успешная трансплантация почки ребенку была выполнена в 1953 году L. Michan. В последние годы трансплантация почки у детей стала применяться достаточно часто, при этом выживаемость пациентов составляет 90 % и более, а выживаемость трансплантата в течение 1 года в среднем составляет около 85 % [5]. Факторами, способствующими улучшению результатов трансплантации

почки у детей, являются: улучшение подготовки больных к операции, применение современных видов анестезиологического пособия, совершенствование техники операции и использование новых иммуносупрессивных препаратов [7].

В Запорожском центре трансплантации в период с 1992 по 2012 год на лечении находилось 38 детей в возрасте от 6 до 18 лет, которые перенесли аллотрансплантацию почки. По этиологическому фактору причина ХПН у 24 детей — гломерулонефрит, у 14 — аномалии развития мочеполовой системы. По характеру донорского материала у 19 пациентов была выполнена трансплантация трупной почки, у 19 — родственной. Детей мужского пола было 20, женского — 18. Средний возраст — $13,8 \pm 0,6$ года. Средняя масса тела — $36,1 \pm 2,1$ кг. На перитонеальном диализе находилось 4 ребенка, 3 детям выполнена трансплантация в додиализном периоде. 31 ребенок находился на гемодиализе. Время нахождения на хроническом гемодиализе колебалось от 3 недель до 15 месяцев, в среднем $7,6 \pm 1,5$ месяца. Последний гемодиализ реципиенты получали за 24 часа до пересадки почек.

Гемодиализ проводился на аппаратах фирмы «Фрезениус». Доза гемодиализа (Kt/V) в среднем составляла $1,2 \pm 0,1$. Экстракорпоральный объем не превышал 10 % от объема крови (8 мл/кг сухого веса). Гепаринизация экстракорпорального контура рассчитывалась на вес, 50 МЕ на кг в начале процедуры и в последующем постоянное введение 50 МЕ/кг/ч. Продолжительность процедуры гемодиализа определялась необходимостью достаточного удаления токсинов и достижения гидробаланса и составляла 3–5 часов 3 раза в неделю,

чтобы поддержать предиализный уровень мочевины 20–25 ммоль/л. Состав диализирующего раствора определяется потребностями пациента. При гипокальциемии и выраженном ацидозе положительный баланс кальция достигался выбором диализата с концентрацией кальция 1,5–1,75 ммоль/л. У больных с полиурией и гипокалиемией выбирался диализат с более высоким, чем принято, содержанием калия.

При формировании сосудистого доступа для проведения гемодиализа предпочтение отдавалось формированию нативной фистулы в верхней трети предплечья (фистула Грасса) — 24 случая. Это обусловлено малым диаметром сосудов и малым дебитом крови по артериовенозной фистуле. Для увеличения длины артериализованной вены клапаны подкожных вен разрушались в дистальном направлении.

При аномалии развития мочеполовой системы, наличии уретерокутанеостомы или гидронефроза почек (источники инфекции) в предтрансплантационный период выполнялись санационные нефрэктомии — 4 билатеральные, 3 односторонние.

При нарушении функции паращитовидных желез и появлении клиники вторичного гиперпаратиреоза, которая не поддавалась терапии, выполнялась субтотальная паратиреоидэктомия (6 операций). Коррекция кальций-фосфорного обмена в детском возрасте очень важна, так как не завершена остеогенез и при высоком уровне паратормона развивается деформация костей.

До операции, на этапах операции и в послеоперационном периоде регистрировали показатели СрАД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), ЦВД, электролитов плазмы, мочи, концентрации гемоглобина и общего белка. Сердечный индекс (СИ) и фракцию выброса (ФВ) определяли эхокардиоскопическим методом.

В раннем послеоперационном периоде функцию почечного трансплантата оценивали по концентрации креатинина плазмы и мочи, мочевины, скорости клубочковой фильтрации, суточному диурезу, фракции экскретируемого натрия. При необходимости выполнялась пункционная биопсия трансплантата.

Для обезболивания применялась технология тотальной внутривенной анестезии, для индукции использовали натрия тиопентал в дозе 6,0 мг • кг⁻¹, лидокаин — 1,0–1,5 мг • кг⁻¹, фентанил — 0,1 мг и диазепам — 0,15 мг • кг⁻¹. Интубацию трахеи выполняли после введения 1,0 мг ардуана и дитилина 1,5–2,0 мг • кг⁻¹. Режим ИВЛ — нормокапнический (FiO₂ 0,4). Сознание выключали натрием тиопенталом 3,0–4,0 мг • мин⁻¹, аналгезию поддерживали фентанилом — 10–5–3 мкг • кг⁻¹ • ч⁻¹. За 15–20 минут до включения трансплантата в кровотоки внутривенно вводили маннитол 0,5 г/кг, фуросемид 1,0 мг/кг, метилпреднизолон 15 мг/кг и верапамил в среднем в дозе 4,1 ± 0,6 мг. При среднем артери-

альном давлении (СрАД) ниже 95 мм рт.ст. анестезию дополняли натрия оксибутиратом 1000 мг. Объем инфузионной терапии до этапа реперфузии трансплантата проводили 0,9% раствором натрия хлорида до достижения целевого уровня ЦВД 10–12 мм рт.ст. Объем 0,9% раствора натрия хлорида до реперфузии трансплантата 30–40 мл/кг, в том числе 100 мл 15% раствора маннитола. Внутривенное введение фуросемида повторяли после наложения неоуретероцистоанастомоза.

Тактика послеоперационной инфузионной терапии у реципиентов определялась объемом выделенной трансплантатом мочи. Объем инфузии 0,9% раствора натрия хлорида определяли по правилу: при диурезе более 300 мл/ч восполняли 4/5 объема мочи за предыдущий час наблюдения, при диурезе более 100 мл/ч, но менее 300 мл/ч восполняли объем выделенной мочи. При снижении объема мочи менее 50 мл/час диурез стимулировали фуросемидом в дозе 0,5 мг/кг. ЦВД в послеоперационном периоде поддерживали в пределах 5,0–7,0 мм рт.ст. Всем реципиентам после операции назначали перорально блокаторы кальциевых каналов.

В 36 случаях донорский орган удалось разместить в подвздошной области забрюшинно, в 2 случаях при малом весе больных (вес менее 22 кг) и прогнозируемом малом диаметре подвздошных сосудов донорскую почку пришлось помещать в брюшную полость.

Донорская почечная артерия анастомозировалась с наружной подвздошной артерией — 31 наблюдение (конец почечной артерии — бок подвздошной артерии); внутренней подвздошной артерией — 3 наблюдения («конец в конец») и общей подвздошной артерией — 4 наблюдения («конец в бок»). В одном случае при двухартериальной донорской почке анастомозы накладывались как с наружной подвздошной артерией, так и с внутренней подвздошной артерией. При многоартериальных донорских почках реконструкция артериального русла осуществлялась на этапе back-table с формированием единого артериального соустья — 3 наблюдения. Венозный анастомоз формировался с наружной подвздошной веной в 37 случаях и в одном — с общей подвздошной веной.

При трупной трансплантации продолжительность первичной тепловой ишемии в среднем составляла 8,1 ± 0,9 минуты, холодной ишемии — 9,4 ± 0,2 часа, вторичной тепловой ишемии — 26,1 ± 1,3 минуты, тотальной тепловой ишемии — 34,5 ± 1,8 минуты. При родственной отличалось только время холодной ишемии, которое составляло 0,6 ± 0,2 часа. Во всех случаях выполнялась биопсия трансплантата до и после реперфузии (нулевые биопсии).

Стандартная иммуносупрессия, включающая циклоспорин А (CsA) — 8–10 мг/кг веса, кортикостероидные гормоны — 0,5–0,8 мг/кг, азатиоприн — 50–150 мг/сут, с 1998 г. заменена на

комбинацию CsA и стероидов в прежних дозах и микофенолата мофетил в дозе 600 мг/м^2 2 раза в сутки. Базальная концентрация CsA (C0) в цельной крови в раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки поддерживалась на уровне $180\text{--}200 \text{ нг/мл}$, концентрация CsA через 2 часа после приема препарата (C2) — на уровне $1400\text{--}1600 \text{ нг/мл}$, в отдаленном периоде после трансплантации C0 составила $120\text{--}150 \text{ нг/мл}$, C2 — $800\text{--}1200 \text{ нг/мл}$. Так как риск развития отторжения трансплантата значительно больше у молодых реципиентов по сравнению с более взрослыми реципиентами, с 2002 г. в протокол иммуносупрессии внесено использование моноклональных антител против IL-2-рецепторов.

Результаты

У детей с терминальной стадией ХПН накануне операции имелись: гипердинамический тип кровообращения, СИ $4,1 \pm 0,1 \text{ л} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$ с нормальной фракцией выброса левого желудочка сердца $52,8 \pm 1,3 \%$ и артериальная нормотензия. Умеренная анемия ($90,7 \pm 3,6 \text{ г/л}$) не лимитировала доставку кислорода. Доставка кислорода накануне операции составляла $500,2 \pm 16,4 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$. Показатели потребления и утилизации тканями кислорода были нормальными — соответственно $142,9 \pm 6,3 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$ и $28,5 \pm 0,7 \%$. Концентрации креатинина, мочевины, калия и натрия сыворотки крови составляли соответственно $482,0 \pm 34,0 \text{ мкмоль/л}$, $17,2 \pm 1,5 \text{ ммоль/л}$, $4,3 \pm 0,2 \text{ ммоль/л}$ и $136,3 \pm 1,3 \text{ ммоль/л}$.

Первичная функция трансплантата получена в 29 случаях, отсроченная — в 8 (все после трупной трансплантации). В одном наблюдении при малом диаметре наружной подвздошной артерии и наружной подвздошной вены получена первичная функция трансплантата на столе, которая угасла к концу первых суток. При УЗИ-исследовании отмечено увеличение размеров аллотрансплантата, отсутствие венозного оттока из почки. Выполнена трансплантат-нефрэктомия. Потеря трансплантата обусловлена стазом венозной крови в трансплантате.

При отсроченной функции трансплантата проводились сеансы гемодиализа. Водовыделительная функция восстанавливалась на 14–21-е сутки, азотвыделительная — к концу первого месяца. При первичной функции трансплантата уровень азотистых шлаков восстанавливался к 5–7-м суткам.

В раннем послеоперационном периоде у реципиентов имелись артериальная нормотензия и умеренная тахикардия. Относительную гипердинамию кровообращения наблюдали на протяжении трех суток, а с пятых суток раннего послеоперационного периода у детей регистрировали нормодинамию кровообращения. Потребление тканями кислорода было близко к физиологическим значениям, что

обеспечивалось высокими показателями доставки и утилизации кислорода.

Суточный диурез у детей на всех этапах исследования на фоне умеренной стимуляции фуросемидом колебался от 3,6 до 2,7 л. Объем диуреза был наибольшим в первые послеоперационные сутки. Концентрация калия и натрия в сыворотке крови, а также их экскреция мочой на этапах наблюдения были нормальными. Концентрация креатинина в сыворотке крови у реципиентов в первые сутки составила в среднем $265,0 \pm 30,0 \text{ мкмоль/л}$, постепенно снижаясь до $193,0 \pm 9,0 \text{ мкмоль/л}$ на седьмые послеоперационные сутки. Скорость клубочковой фильтрации у реципиентов на протяжении раннего послеоперационного периода была достаточно высокой. Снижение тубулярной реабсорбции натрия наблюдали у детей на протяжении первых пяти суток, и только на 7-е сутки показатель фракции экскретируемого натрия достигал нормы и составил $1,33 \pm 0,05 \%$.

С нормальными показателями азотемии выписаны 35 реципиентов почечного трансплантата, креатинин плазмы крови к моменту выписки был $82,6\text{--}85,5 \text{ мкмоль/л}$, у 2 были повышенные цифры креатинина — $134\text{--}136 \text{ мкмоль/л}$, показатель нормализовался к концу второго месяца после операции.

В отдаленном периоде до 6 месяцев после трансплантации почки при отсутствии клинико-лабораторных проявлений хронической трансплантационной нефропатии для предотвращения нарушений процессов роста, развития остеопороза, катаракты, дислипидемии, артериальной гипертензии у 84,2 % реципиентов отменены кортикостероидные гормоны. Отказ от стероидов не привел к развитию эпизодов острого отторжения трансплантата.

У 8 реципиентов в отдаленные сроки возникла хроническая трансплантационная нефропатия. С целью торможения прогрессирования нефропатии выполнялась конверсия с циклоспорина на такролимус в суточной дозе 300 мкг/кг в 2 приема. В последующем концентрация такролимуса в плазме крови удерживалась на уровне $3\text{--}7 \text{ нг/мл}$. Изменение режима иммуносупрессии позволило у всех пациентов стабилизировать почечную функцию: уменьшился уровень сывороточного креатинина, повысилась скорость клубочковой фильтрации.

Во всех случаях применения моноклональных антител отмечены отсутствие развития острого отторжения трансплантата и более благоприятный посттрансплантационный период.

При трупной трансплантации основным неблагоприятным фактором, влияющим на функцию трансплантата, была степень ишемического повреждения по данным интраоперационных биопсий [6].

Годичная выживаемость почечных трансплантатов составила 97,9 %, 5-летняя — 78,3 %,

10-летняя — 58 %. Причинами утраты почечного трансплантата у детей за весь период наблюдения явились: тромбоз артерии трансплантата — в 2,6 % случаев (1 пациент), несоблюдение предписанного режима иммуносупрессии с развитием острого необратимого отторжения — в 15,8 % (6 пациентов). Развитие хронической трансплантационной нефропатии в отдаленные сроки с исходом в терминальную стадию хронической почечной недостаточности наблюдалось в 31,6 % случаев (12 пациентов), из них у 7 детей была трупная трансплантация.

Заключение

Трансплантация почки у детей в сравнении с гемодиализом и перитонеальным диализом является радикальным методом и в максимальной степени способствует нормальному физическому и психическому развитию ребенка, ускорению роста, что позволяет преодолеть отставание в росте, произошедшее в период болезни. Современная иммуносупрессивная и комплексная медикаментозная терапия позволяют достигнуть длительного функционирования трансплантата. Однако, по нашим данным, трансплантация почки у детей выявила ряд специфических особенностей, которые существенно влияют на эффективность этого метода. Большинство исследователей сходятся во мнении, что это обусловлено биологическими особенностями детского организма. Кроме того, мы отметили, что в 15 % случаев причиной потери трансплантата является несоблюдение протокола приема иммуносупрессивных препаратов. Сложность адаптации ребенка в новых условиях жизни после пересадки почки требует особенно тщательно подходить к вопросам мониторинга посттрансплантационного периода.

Иммунная система детей требует более дифференцированного, чем у взрослых, применения иммуносупрессивных средств. Тяжесть побочных действий стероидов в условиях растущего организма свидетельствует о необходимости осторожного подхода к их применению. В большинстве случаев от них можно отказаться через 6 месяцев после трансплантации.

Следует своевременно диагностировать причины дисфункции трансплантата. Отмена циклоsporина и перевод на прием прографа оказались эффективными для профилактики развития или прогрессирования хронической посттрансплантационной нефропатии.

Объективным методом оценки состояния почечного трансплантата является пункционная биопсия, которая позволяет провести дифференциальную диагностику между отторжением и циклоспориновой нефротоксичностью, отторжением и интерстициальным нефритом, а в случае выявления отторжения трансплантата определить тип отторжения и назначить патогенетически обоснованное лечение.

Трансплантация почки в последние десятилетия получила широкое распространение при лечении ХПН как у взрослых, так и у детей. Дети с хорошо функционирующим трансплантатом имеют высокие шансы оптимальной физической и социальной реабилитации. Наблюдение за больными после трансплантации почки как в условиях специализированного стационара, так и по месту жительства ребенка педиатром и нефрологом, строгий контроль выполнения протокола иммуносупрессивной терапии должны быть обязательны для возможно более длительного функционирования почечного трансплантата.

Список литературы

1. Fine R.N., Gruskin A.B. (ed.) *End stage renal disease in children*. — Philadelphia: W.B. Saunders, 1984.
2. Loirat C. et al. *Report on management of renal failure in children in Europe, XXIII, 1992 // Nephrology Dialysis Transplantation*. — 1994. — Suppl. 1. — 26-40.
3. Каабак М.М. *Трансплантация почки у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук*. — М., 1997.
4. Клейза В.И., Дюшените Д.Э., Стенайтите Н.И., Дайнис Б.Э. *Наш первый опыт трансплантации почки у детей // Педиатрия*. — 1978. — 2. — 82-85.
5. *Руководство по трансплантации почки: Пер. с англ. под ред. Я.Г. Мойсюк*. — 2004.
6. *Атлас «Патоморфология почечных трансплантатов»*. — Орбита-Юг, 2011. — 162 с.
7. Шишло А.А., Горяинов В.А., Каабак М.М. *Трансплантация почки у детей // Хирургия*. — 2008. — № 6. — С. 58-62.

Получено 10.11.12 □