

АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧЕК ОТ ЖИВОГО
РОДСТВЕННОГО ДОНОРА ДЕТЯМ МЛАДШЕГО И
ГРУДНОГО ВОЗРАСТА.

(Влияние продолжительности предтрансплантационного гемодиализа на последующее течение посттрансплантационного периода и на развитие ребёнка.).

Горяйнов В.А., Бабенко Н.Н., Зокоев А.К., Морозова М.М., Шишло Л.А., Ушакова И.А., Каабак М.М.

ГУ РНЦХ им. академика Б.В. Петровского РАМН (директор – академик РАМН, профессор Б. А. Константинов), г. Москва

Введение.

В публикациях, посвящённых трансплантации почек вообще и у детей, в частности, как правило, затрагиваются такие параметры, как: актуарная выживаемость, характер иммунодепрессии, осложнения посттрансплантационного периода (Mc Enery P.T. et al.,1992, Garcia D.B. et al.,2007). Но нам не встретились работы, в которых был рассмотрен такой вопрос, как: влияет ли продолжительность предтрансплантационного гемодиализного периода у детей на характер течения посттрансплантационного периода у них и на результаты пересадки родственных почек?

Но пересадка почки у детей, особенно младшего и грудного возраста, имеет ряд особенностей. В частности, в отличие от взрослых, у которых продолжительность предтрансплантационного периода не оказывает существенного влияния на результаты пересадки почки, у детей этот фактор может оказать довольно значительное влияние на результаты пересадки почек, в частности, родственных. Помимо этого, продолжительность предтрансплантационного периода может влиять и на характер течения посттрансплантационного периода и на частоту развития тех или иных осложнений в отдалённые сроки после пересадки почки. Обойти вниманием эти аспекты детской трансплантации нельзя, в связи с этим мы решили опубликовать наш опыт пересадки родственных почек у детей с акцентом на тех особенностях, которые имеются при педиатрических трансплантациях.

Клинический материал и методы исследования.

С сентября 2002 года по апрель 2007 года были выполнены пересадки родственных почек 47 детям, возраст которых колебался от 7 месяцев до 16 лет (в среднем 8.27 ± 4.57 лет). Мальчиков было 22, девочек – 25. Характер распределения детей по возрасту представлен на рисунке 1.

Рисунок 1.



Как видно из представленной диаграммы, 68% детей были моложе 5 лет на момент выполнения им трансплантации почки.

Причины хронической почечной недостаточности представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Причины терминальной стадии ХПН.

Причины терминальной стадии ХПН	Число больных	Процент.
Хр. гломерулонефрит	10	21,12%
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс.	11	22,80%
Ф С Г С	4	8,33%
Нефронофтиз Фанкони	4	8,33%
Дисплазия	5	10,46%
Гипоплазия	3	8,33%

Г У С	4	8,33%
Клапан задней уретры	2	4,09%
Синдром Деннис-Драша	1	2,06%
Синдром Альпорта	1	2,06%
Диффузный мезангиосклероз	2	4,09%
И Т О Г О	47	100%

Таблица 2.

Характеристика родственных доноров.

Степень родства.	Число доноров.	Процентное соотношение
Мать	25	53.19%
Отец	10	21.28%
Бабушка	4	8.51%
Дядя	3	6,38%
Брат	3	6,38%
Кузен	1	2,13%
Дедушка	1	2,13%
И Т О Г О	47	100%

Как видно из представленной таблицы большинство родственников доноров – родители (74.47%). Возраст доноров варьировал от 19 до 57 лет, составляя в среднем 37.17 ± 10.12 лет.

Для оценки результатов операции трансплантации почки были использованы следующие параметры: креатинин крови и его клиренс, электролиты крови, кислотно-щелочной баланс, артериальное давление, уровень гемоглобина и число эритроцитов периферической крови, суточная протеинурия, внутриорганное кровообращение в трансплантате по данным дуплексной сонографии.

Операцию у донора выполняют под интратрахеальным наркозом, положение больного на спине. Изъятую у донора почку перфузируют раствором Кустодиол, затем её имплантируют в организм реципиента. Почечную артерию анастомозируют с брюшной аортой конец в бок, почечную вену – с нижней полой веной конец-в-бок. При отсутствии патологии со стороны мочевыводящей системы у реципиента восстановление целостности мочевыводящих путей выполняют с использованием его нативного мочеточника. Перед наложением сосудистых анастомозов почку ротируют в каудально-краниальном направлении.

Сразу после пересадки всем больным проводили плазмаферез, в ходе которого замещали 100-150% объёма плазмы больного, в

качестве субститута использовали раствор следующего состава: альбумин 20%-ный – 50%, свежезамороженная плазма – 25%, растворы кристаллоидов – 25%. Продолжительность сеанса должна составлять 3-4 часа, скорость изъятия крови должна быть 20-30 мл/мин. Объём субститута должен точно соответствовать объёму удалённой плазмы.

Продолжительность первичной тепловой ишемии варьировала от 0,6 до 3,5 минут (в среднем 1.69 ± 2.24). Длительность консервации - от 1.3 до 6 часов (в среднем $2.03 \pm 0,84$).

Число несовпадений между донором и реципиентом по антигенам системы HLA-A, B, Dr варьировало от 0 до 5 (в среднем 3.13 ± 1.15).

Все трансплантаты начали функционировать с первых часов после пересадки и в течение первых 24 часов диурез варьировал от 75 мл до 17.000 мл (в среднем 6388.00 ± 4443.51). Самостоятельное снижение креатинина началось практически с первых часов после операции: у 26 больных нормализация креатинина крови наступила уже во время пересадки, у 6 больных – в течение первых суток после операции, у 12 – в течение первых 2 суток, у 1 больного – на 3, у 1 на 7 сутки и у одного больного на 11 сутки после пересадки почки. Следовательно, у 44 больных из 47 (93.6%) нормализация креатинина крови наступила в течение первых 3-х суток после пересадки. В среднем нормализация уровня креатинина крови

наблюдалась на $1.09 \pm 1,97$ сутки. Ни одному больному не проводили гемодиализ в посттрансплантационном периоде.

РЕЗУЛЬТАТЫ.

Из 47 пациентов, оперированных в этот промежуток времени, погибли 6 детей в сроки через 26, 82, 144, 575 (группа 2), а также через 165 и 452 дней (группа 1) после трансплантации почки. У каждого больного на момент гибели функция трансплантированной почки была удовлетворительной. Причина гибели пациентов – нарушение водно-электролитного баланса у 2 больных (165 и 452 сутки), у одного больного – отёк лёгких кардиогенного или инфекционного-токсического генеза (82 сутки), один больной погиб через 26 дней от кровоизлияния в мозг, причиной гибели пациента через 144 дня был агранулоцитоз, смерть ребенка на 575 сутки произошла по причине аскаридоза.

Еще два пациента потеряли трансплантаты – у одной девочки на 1 сутки был диагностирован тромбоз сосудов трансплантата, другой ребенок потерял трансплантат на 326 сутки вследствие острого отторжения, развившегося после отказа от приема иммуносупрессантов.

46 детей были выписаны на 8 – 68 сутки после пересадки почки (в среднем 30.76 ± 13.18). Более детальный анализ продолжительности послеоперационной госпитализации больного показал следующее: продолжительность нахождения больных в стационаре в течение 0-20 суток была у 13 больных (27.66%), 21-40 суток – у 25 больных (53.19%), более 41 суток – у 9 больных (19.15%).

На момент выписки креатинин крови был от 0,3 до 1.5 мг% (в среднем $0,73 \pm 0,29$), протеинурия – от 0 до 1180.0 мг/сутки (в среднем $187.15 \pm 226,22$). Детально гистограмма степени протеинурии представлена на рисунке 2.

Рисунок 2



В РНЦХ РАМН определение белка в суточной моче производится пирогаллоновым методом, при котором протеинурия до 500 мг/сутки считается нормальной. Протеинурия ниже 500

мг/сутки была у 44 больных из 47, следовательно, протеинурия в пределах нормы была у 93.6% больных.

Артериальное давление у всех больных было в пределах нормы (104.73 ± 10.28 / 63.99 ± 9.01 мм рт ст). Больные получали по 1-2 гипотензивному препарату, четверо больных их не принимали.

На момент выписки больные получали следующую иммунодепрессию: 27 больных, оперированных с ноября 2002 года по февраль 2006 года, получали кортикостероиды в дозе от 0.75 до 7.5 мг/сутки (в среднем 2.73 ± 1.90). Кроме того, они получали Сандиммун в дозе от 75 до 250 мг/сутки (в среднем $172,29 \pm 35.07$), СеллСепт – в дозе от 500 до 1500 мг/сутки (в среднем 989.58 ± 349.43).

У 20 больных, оперированных с марта 2006 года по апрель 2007 года, кортикостероиды были отменены полностью ещё в раннем послеоперационном периоде. При выписке они получали следующую иммунодепрессию: Сандиммун - в дозе от 40 до 150 мг/сутки (в среднем 111.94 ± 52.39), СеллСепт – в дозе от 250 до 1250 мг/сутки (в среднем $977,27 \pm 374,39$). У 6 больных СеллСепт был отменен ещё до выписки по причине выраженной миелотоксичности, выражавшейся лейкоцитопенией и тромбоцитопенией.

При последнем динамическом контрольном осмотре, выполненном через 4-195 недель после трансплантации (в среднем 50.56 ± 42.18) были получены следующие результаты: креатинин крови – от 0,3 до 2,2 мг% (в среднем $1,04 \pm 1,22$), протеинурия - от 0 до 1556 (в среднем $259,15 \pm 388,56$). Что касается креатинина крови и клубочковой фильтрации, то здесь налицо положительная динамика; протеинурия же, напротив, выросла, но, как показала математическая обработка, эта разница статистически недостоверна ($t = 0.98$, $p > 0.1$).

Математическая обработка показала, что актуарная выживаемость была наибольшей в группе 1, где продолжительность предтрансплантационного периода не превышала 12 месяцев (см. рисунок 3).

Как видно на представленном рисунке, 5-летняя актуарная выживаемость аллотрансплантатов составляет 86%, что превышает актуарную выживаемость у детей, находящихся на программном гемодиализе (75%, NAPRTCS annual report 2007).

Желая выяснить, каким образом продолжительность предтрансплантационного периода влияет на характер течения посттрансплантационного периода и на результаты некоторых исследований, мы поделили всех детей на две группы. В группу 1

вошли 32 ребёнка, у которых продолжительность предтрансплантационного периода составляла 0-12 месяцев (в среднем 3.7 ± 3.5). В группу 2 вошли 15 детей, у которых продолжительность предтрансплантационного периода 12-40 месяцев (в среднем 21 ± 8.2). Статистическая обработка показала, что разница между средними величинами продолжительности предтрансплантационного периода статистически достоверна ($t = 6.79$, $p < 0.001$).

Возраст детей в группе 1 составлял 1.5- 16.0 лет (в среднем - 6.00 ± 3.343). Возраст же детей в группе 2 – 2.5-15.5 лет (в среднем 9.62 ± 5.09). Видно, что в группе 1 возраст детей в 1.5 раза меньше, чем у детей группы 2, однако, как показала статистическая обработка, эта разница статистически недостоверна ($t = 0.02$, $p > 0.05$).

Для сравнения этих групп между собой были взяты следующие параметры: 1. Продолжительность раннего посттрансплантационного периода, 2. Срок нормализации креатинина крови, 3. Уровень креатинина крови, 4. Степень суточной протеинурии на момент выписки, 5. Протокол иммунодепрессии на момент выписки, а также динамика роста и веса, 6. Актуарная выживаемость трансплантатов и реципиентов,

Все вышеперечисленные параметры были оценены и при последнем посещении больного на момент написания данной статьи.

Продолжительность раннего посттрансплантационного периода у больных группы 1 составил 8-60 (в среднем 27.9 ± 12.36) дней, у больных группы 2 – 15-61 (в среднем 32.00 ± 11.39) дней. Совершенно очевидно, что у больных группы 1 продолжительность раннего посттрансплантационного периода была несколько меньше, хотя, как показала стат. обработка, эта разница статистически недостоверна ($t = 0.29$, $p > 0.1$).

У больных группы 1 нормализация креатинина крови наступила на 0-2 сутки после операции (в среднем $0,40 \pm 0,81$), у больных группы 2 нормализация креатинина крови наступила на 0-11сутки после операции (в среднем $2,00 \pm 2,53$). Иными словами, у больных группы 1 нормализация креатинина крови происходила в 5 раз быстрее, чем у больных группы 2. На момент выписки у больных группы 1 суточная протеинурия составляла от 0 до 1100 мг/сутки (в среднем 151.27 ± 22.85), у больных группы 2 – от 0 до 608 мг/сутки (в среднем 261.30 ± 24.24). Опять же сравнение в пользу больных группы 1.

Креатинин крови у больных группы 1 на момент выписки составлял 0.4 – 1.4 мг% (в среднем 0.66 ± 0.27), в группе 2 0.6-1.5 мг% - (в среднем 0.85 ± 0.28). (См. таблицу 3)

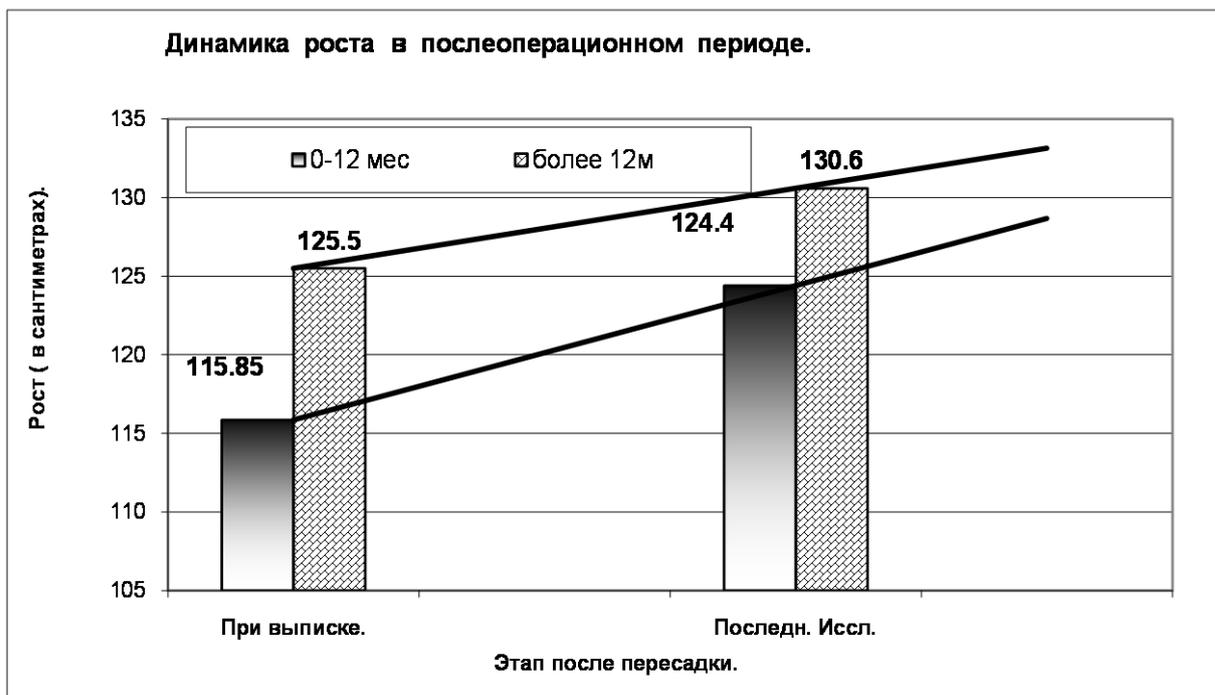
Таблица 3.

Некоторые показатели раннего посттрансплантационного периода.

П а р а м е т р ы..	Группа 1.	Группа 2.
Продолжительность раннего п/о периода.	27.9 ± 12.4	32.0 ± 11.4
Срок нормализации креатинина крови (дни)	$0,40 \pm 0,81$	$2,00 \pm 2,53$
Суточная протеинурия (в мг)	151.3 ± 22.9	$261.3. \pm 24.24$
Креатинин крови при выписке (мг%).	$0,66 \pm 0.27$	$0,85 \pm 0,28$
Клубочковая фильтрация при выписке (мл/мин).	$55,5 \pm 23,1$	$47,9 \pm 24.3$

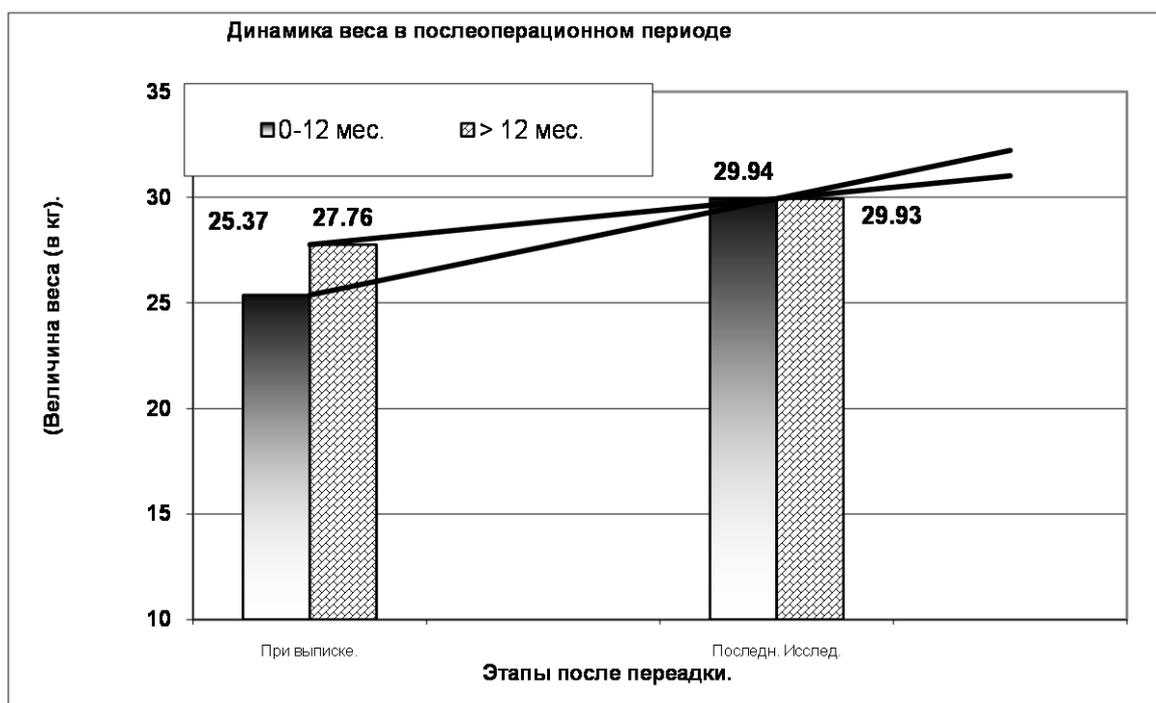
Небезынтересным было сравнить динамику роста в послеоперационном периоде в зависимости от продолжительности предтрансплантационного периода. Как видно на рисунке 4 , у детей, у которых продолжительность этого периода была менее 12 месяцев, увеличение роста носило более выраженный характер.

Рисунок 3.



Аналогичная картина наблюдалась и со стороны динамики веса, что наглядно представлено на рисунке 4.

Рисунок 4.



Вычисление актуарной выживаемости трансплантатов и реципиентов дало следующие результаты: выживаемость пациентов групп 1 и 2 представлено на рисунке и аллотрансплантатов у больных группы 1 представлено на рисунке 5.

Рисунок 5.

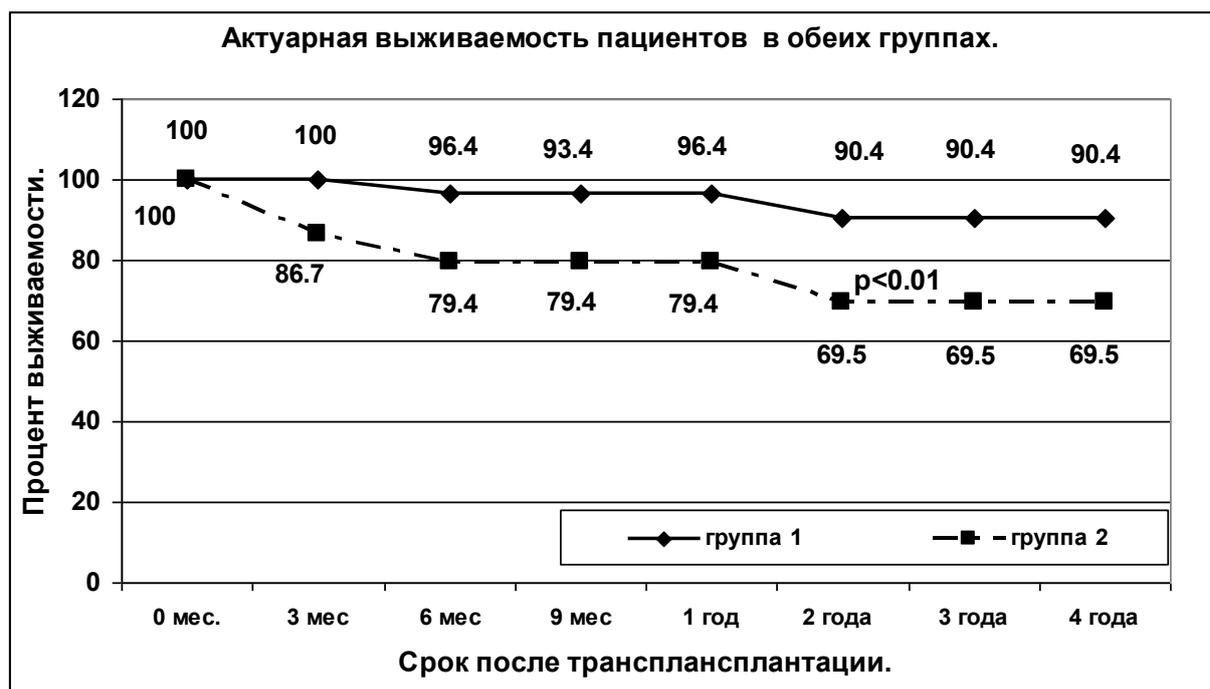
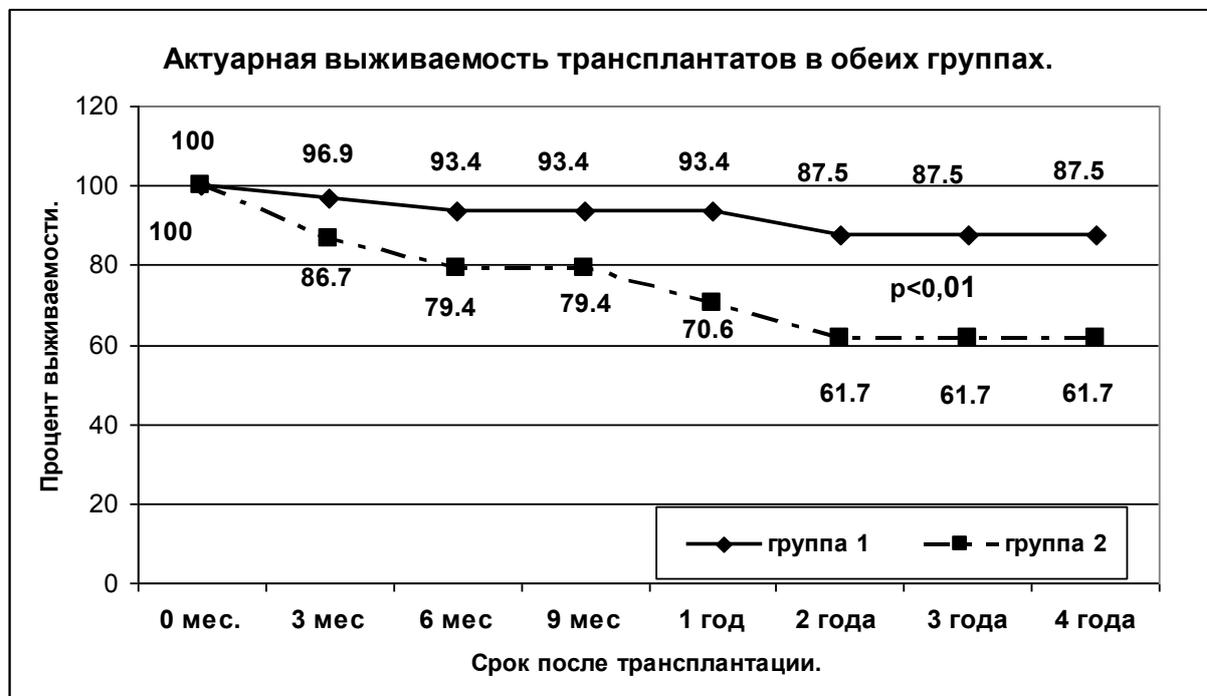


Рисунок наглядно показывает, что актуарная выживаемость пациентов в группе 1 выше, чем в группе 2, причём, начиная со второго года после пересадки, эта разница становится статистически достоверной. ($p < 0.01$). Следовательно, можно со всей ответственностью сказать, что чем короче предтрансплантационный период гемодиализа, тем благоприятнее течение посттрансплантационного периода и выше актуарная выживаемость пациентов.

Сравнение актуарной выживаемости аллотрансплантатов в обеих группах представлено на рисунке 6.

Рисунок 6.



И в данном случае можно утверждать, что выживаемость аллотрансплантатов у пациентов группы 1 выше, чем у пациентов группы 2.

ОБСУЖДЕНИЕ.

Результаты операции аллотрансплантации почки у детей за последние 10-15 лет существенно улучшились (Rizzoni G. et al., 1980; Moel D.I. et al., 1981). Число трансплантаций почки у детей, особенно моложе 5 лет, неуклонно растёт и также неуклонно растёт число публикаций, посвящённых различным аспектам данной

проблемы. В связи с этим мы решили опубликовать и наш опыт в этом вопросе.

Наши исследования показали, что при более коротком нахождении на гемодиализе в предтрансплантационном периоде, посттрансплантационный период протекает качественно на более благоприятном уровне. В пользу этого говорит и более короткая продолжительность раннего послеоперационного периода, и более ранняя нормализация креатинина крови. Актуарная выживаемость пациентов в группе 1 (длительность предтрансплантационного периода 0-12 месяцев) значительно выше, чем у больных группы 2 (длительность предтрансплантационного периода более 12 месяцев). Причём эта разница статистически достоверна, начиная со второго года после операции ($p < 0,01$).

Выживаемость аллотрансплантатов также выше у больных группы 1, чем в группе 2. И в данном случае, как показала математическая обработка, начиная со второго года становится статистически достоверной ($p < 0.05$).

Таким образом, можно с полной уверенностью утверждать, что у ребёнка с терминальной стадией ХПН, продолжительность его нахождения на гемодиализа должна быть сведена до минимума. Длительное нахождение больного ребёнка на гемодиализе перед тем, как ему будет выполнена пересадка, отрицательно сказывается

на течении послеоперационного периода, а также и на его развитии. Добиться сокращения этого периода при выполнении трупных пересадок весьма и весьма затруднительно, а то и невозможно. Добиться этого можно только при родственниках пересадках.

В ы в о д ы.

1. Максимально возможное сокращение продолжительности предтрансплантационного нахождения больного ребёнка возможно только при пересадке почки от родственного донора, поскольку срок операции можно планировать.
2. Сокращение предтрансплантационного периода благоприятно влияет на течение посттрансплантационного периода и повышает актуарную выживаемость реципиентов с функционирующими трансплантатами.
3. Оптимальным следует считать вариант, при котором ребёнку выполняют пересадку почки до того, как ему начнут проведение программного гемодиализа.

С п и с о к л и т е р а т у р ы .

1. Garcia D.B., Buttencourt V.B., Pires F. et al. Renal transplantation in children younger than 6 years old. *Transpl. Proc.*, 2007, vol. 39, N2, Pp. 373-375.

2. Mc Eney P.T., Stablein D.M., Arbus G. Et al. Renal transplantation in children. A report of the North American Pediatric Renal transplant Cooperation Study. N. Engl. J. Med., 1992, vol.326, N26, pp.1727-1732.

3. Moel D.I., Butt K.M.H. Renal transplantation in children Less than 2 years of age. J. Pediatr.,1981. 99.535.

4. NAPRTCS annual report 2007:

<https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annlrept2007.pdf>

5. Rizzon G., Malekzadeh M.H., Pennisi A.J. et al. Renal transplantation in children less than 5 years.of age. Frch. Dis. Child., 1981. 55, 532.

6. Samsonov D., and Briscoe DM.,: Long-term care of pediatric renal transplant patients: from bench to bedside. Current Opinion in Pediatrics 2002, 14:205–210

7. Каабак М., Валов А., Бабенко Н., Молчанова Е., Зверев Д.: Должно ли быть ограничение минимального возраста при трансплантации почки в педиатрии? Нефрология и диализ, Т5, №1, 2003, стр 75-79.

РЕЗЮМЕ.

АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧЕК ОТ ЖИВОГО РОДСТВЕННОГО
ДОНОРА ДЕТЯМ ГРУДНОГО И МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА.

(Влияние продолжительности предтрансплантационного гемодиализа на последующее течение посттрансплантационного периода и на развитие ребёнка.).

Горайнов В.А., Каабак М.М., Бабенко Н.Н., Зокоев А.К., Морозова М.М., Шишло Л.А., Ушакова И.А.

ГУ РНЦХ им. академика Б.В. Петровского РАМН (директор – академик РАМН, профессор Б. А. Константинов), г. Москва.

47 детям с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, в возрасте от 7 месяцев до 16 лет выполнена аллотрансплантация родственных почек. Донорами почек были мать(25), отец (10), бабушка (4), дядя (3), брат (3), кузен (1), дедушка (10). Для оценки влияния длительности предтрансплантационного гемодиализа больные были разделены на две группы: группа 1 (длительность диализа 0-12 месяцев), группа 2 (длительность диализа более 12 месяцев). Оценивали такие параметры, как: актуарная выживаемость, динамика роста и веса у детей. Результаты сравнительного анализа показали, что у детей группы 1 темпы увеличения веса и роста выше, чем у детей группы 2. 5-летняя актуарная выживаемость реципиентов в группе 1 составила 94%, у детей группы 2 – 85% ($p < 0,01$). Таким образом, результаты наших исследований показали, что пересадка родственных почек является оптимальным методом лечения детей с терминальной стадией ХПН, улучшению результатов способствует сокращение продолжительности предтрансплантационного гемодиализа.

Summary.

ALLOTRANSPLANTATION OF RELATED KIDNEYS TO BABY AND SMALL CHILDREN.

(influence of pretransplant hemodialysis duration on consequent posttransplant period and on children's development.)

Kaabak M.M., Goriaynov V.A., Babenko N.N., Zokoev A.K., Morosova M.M., Shyshlo L.A., Oushakova I.A

SE RSCS by acad. B.V. Petrovsky RAMS (director – acad. Of RAMS, professor B .A. Konstantinov). Moscow, Russia.

Related living donors' kidneys were allotransplanted to 47 children with ESRD, aged from 7 months to 16 years, Sources of kidneys were: mother (25), father (19), grandmother (4), uncle (3), brother (3), cousin (10), grandfather (10). To appreciate an influence of pretransplant hemodialysis on subsequent posttransplant period all the patients were divided on two groups: group 1 (duration of hemodialysis period - 0-12 months), group 2 (duration of hemodialysis period – more than 12 months). The following parameters were appreciated: an actuarial survival of recipients, dynamics of growth and weight in children. Results of comparative analysis have demonstrated, that in children of group 1 rate of increase of growth and weight was more dramatic than in children of group 2. Five-years survival of recipients in group 1 was 94%, in children of group 2 – 85% ($p < 0.01$). Thus, our results have demonstrated that transplantation of related kidneys is an optimal method of treatment for children with end stage renal disease. A reduction of pretransplant hemodialysis period favors to better improvement of results of these operations.

