

Н.Н. Ваганов, А.Л. Валов

Российская детская клиническая больница, Москва

Опыт и проблемы трансплантации почки детям в Российской детской клинической больнице

В статье обобщен опыт трансплантации почки детям в РДКБ в период 2001–2011 гг. Представлены данные о результатах пересадки, характере применяемой иммуносупрессивной терапии, выживаемости пациентов и трансплантатов. Проанализированы данные о заборах почек от трупных доноров, выполненных в РДКБ. Обсуждаются проблемы, связанные с констатацией смерти мозга у детей и организацией забора органов для пересадки детям младшего возраста.

Ключевые слова: трансплантация почки, забор органов, смерть мозга, доноры почек.

Контактная информация: Ваганов Николай Николаевич, д-р мед. наук, проф.
E-mail: vaganov@rdkb.ru

© Коллектив авторов, 2013

В XXI веке трансплантация почки по-прежнему является терапией выбора у детей с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН). Успешная трансплантация не только ликвидирует уремию, но и стимулирует имеющиеся резервы к росту, физическому, психоэмоциональному и социальному развитию, способствует улучшению полового созревания. Качество жизни ребенка с хорошо функционирующим трансплантатом значительно выше по сравнению с детьми, получающими диализную терапию. Успехи, достигнутые в детской трансплантации, связаны с усовершенствованием иммуносупрессивной терапии, улучшением подбора донорского органа и повышением уровня выхаживания [3, 5].

По данным Московского координационного центра органного донорства, ежегодно в трансплантации органов нуждаются около 3 тыс. россиян, 10% которых – дети до 18 лет. В среднем в РФ каждый год почти 300 детям необходима операция трансплантации почки. По данным Российского детского регистра, ежегодно число детей, впервые принятых на лечение диализом, как минимум в два раза превышает количество выполняемых трансплантаций, что объясняется острой нехваткой донорских органов [2].

В данной статье проанализирован опыт работы отделения пересадки почки Российской детской клинической больницы (РДКБ) по организации и трансплантации почки детям, описаны проблемы, препят-

N.N. VAGANOV, A.L. VALOV

The experience and challenges of renal transplantation in pediatric patients Russian at the children's clinical hospital

The paper summarises the kidney transplant experience at the Russian Children's hospital accrued between 2001 and 2011. Data are adduced on transplant outcomes, the type of immunosuppressive therapy employed and patient and graft survival rates. Data on kidneys harvested from cadaveric donors at the Russian children's hospital are reviewed. Problems regarding the pronouncement of brain death in children and organization of donor organs harvesting for transplantation to younger children are highlighted.

Key words: renal transplantation, organ harvesting, brain death, donors.

Таблица 1

Распределение детей после трансплантаций почки, выполненных в отделении по пересадке почки РДКБ в 2001–2011 гг. по федеральным округам РФ

Федеральный округ РФ	Количество детей
Центральный	84
Южный	38
Северо-Западный	28
Дальневосточный	23
Сибирский	37
Уральский	17
Приволжский	50
Северо-Кавказский	20
Всего	297

Таблица 2

Заболевания, приведшие к развитию терминальной стадии ХПН у детей

Причина ХПН	Количество больных, %
Гипоплазии/дисплазии	26
Врожденные уropатии	22,6
Хронический гломерулонефрит	16
Кистозные заболевания почек	12,3
Гемолитико-уремический синдром	7,8
Наследственные нефриты	5,7
Системные болезни	4,2
Пиелонефрит/интерстициальный нефрит	1,6
Другие причины	3,8

Таблица 3

Оптимальная целевая концентрация циклоспорина А (СуА) в крови

Время после трансплантации	Концентрация СуА (С ₃)	AUC *
До 10 дней	875–1125	≈7000
От 10 дней до 1 месяца	750–850	≈5000
От 1 месяца до 1 года	500–750	3000–4000
Свыше 1 года	≈400	

* Площадь под кривой «концентрация–время», отражающая экспозицию препарата.

тствующие улучшению трансплантационной помощи детям в России, и возможные пути их решения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В центр трансплантации почки РДКБ для проведения трансплантации почки поступают дети из всех субъектов РФ (табл. 1). За период с 2001 по 2011 год в отделении пересадки почки выполнена 331 трансплантация 297 пациентам в возрасте от 7 лет до 21 года (средний возраст – 14,5±2,6 года).

Первое место среди причин, приведших к развитию ТХПН, занимают гипоплазии и дисплазии (26,0%), далее следует врожденная патология мочевыводящих путей (22,6%), хронический гломерулонефрит (16%), кистозные заболевания почек (12,0%), гемолитико-уремический синдром (7,8%), наследственные нефриты (5,7%), системные болезни (4,2%), пиелонефрит, интерстициальный нефрит (1,6%), другие причины (3,8%) (табл. 2).

Средний срок ожидания донорского органа от момента начала заместительной почечной терапии (ЗПТ) перитонеальным или гемодиализом до проведения трансплантации составил в среднем 21±19,5 мес. У 193 (65%) детей ЗПТ до трансплантации проводили посредством гемодиализа, у 101 (34%) – перитонеального диализа, у 3 (1%) детей ЗПТ до трансплантации не проводили.

В 296 (89,5%) случаях трансплантация была первой, в 34 (10,2%) – второй, в 1 (0,3%) случае – третьей. В 148 (49,8%) случаях пересадка была выполнена мальчикам, в 149 (50,2%) – девочкам. Средний срок консервации донорского органа – 19±5,3 часа.

Протоколы иммуносупрессии для детей-реципиентов почечных трансплантатов основаны на стандартах, утвержденных Минздравсоцразвития РФ. Иммуносупрессивную терапию проводили по следующей схеме: один из препаратов поликлональных антилимфоцитарных антител (АТГ-Фрезениус, АТГАМ, тимоглобулин) или моноклональных антилимфоцитарных антител: базиликсимаб (Симулект) – вводили на 1-е, 4-е сутки; даклизумаб (Зенапакс) – на 0-е, 14-е, 28-е, 42-е и 56-е сутки, а также кортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон), циклоспорин А (Неорал) или такролимус (Програф). Оптимальную целевую концентрацию циклоспорина А в плазме крови поддерживали в зависимости от длительности посттрансплантационного периода (табл. 3), для чего определяли ее в точках С₀, С₁ и С₃ (С₀ – непосредственно перед приемом препарата, С₁ – через 1 час после приема, С₃ – через 3 часа после приема препарата) с расчетом суммарной концентрации лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения.

В *таблице 4* представлена оптимальная концентрация такролимуса в плазме крови в зависимости от длительности посттрансплантационного периода, определяемая в точке C_0 .

После завершения курса введения поликлональных антител всегда назначали мофетила микофенолат (Селсепт) или микофеноловую кислоту (Майфортик). Кортикостероиды назначали на весь посттрансплантационный период из расчета дозы на площадь поверхности тела пациента, постепенно снижая ее.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выживаемость пациентов после трансплантации почки в РДКБ за период 2001–2011 годов представлена на *графике 1*. Выживаемость детей через 1 год после трансплантации почки составляет 94%, через 2 года – 92%, через 3 года – 91%, через 4 года – 89%, через 5 лет – 87%. Однако более поздние значения недостоверны, это связано с тем, что дети, достигшие 18 лет, выходят из-под нашего наблюдения.

На *графике 2* представлена совокупная выживаемость пересаженных почек в раннем и отдаленном послеоперационных периодах: через 1 год – 86%, через 2 года – 79%, через 3 года – 78%, через 4 года – 68%, через 5 лет – 59%, что соответствует средним мировым показателям.

В РДКБ функционирует подразделение забора органов. Его функции: выявление потенциальных доноров, проведение операций по забору органов, консервация и доставка их в клинику.

В 2001–2011 годах почки были изъяты у 199 трупных доноров в возрасте от 18 до 69 лет (в среднем $40,5 \pm 11,6$ года), в том числе у 45 женщин и 154 мужчин. Основные причины смерти доноров: черепно-мозговая травма и нарушение мозгового кровообращения.

Операции по забору почек у трупных доноров проводят строго в соответствии с законом Российской Федерации от 22 декабря 1992 г. №4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека». На *графике 3* представлены данные о количестве операций по забору почек у трупного донора. В основном забор донорских органов осуществлялся в медицинских учреждениях Московской области (табл. 5). Ведется активное сотрудничество с трансплантационными центрами Москвы и Московской области: Федеральным научным центром трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова, Российским научным центром хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Московским областным научно-исследовательским клиническим институтом им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ). За период

Таблица 4
Оптимальная целевая концентрация такролимуса в крови

Время после трансплантации	Концентрация (C_0), нг*/мл
Первые 30 дней	10-12
От 1 мес до 1 года	7-8
Свыше 1 года	5-7

* 10^{-9} грамма.

График 1
Выживаемость пациентов после трансплантации почки в 2001–2011 гг.

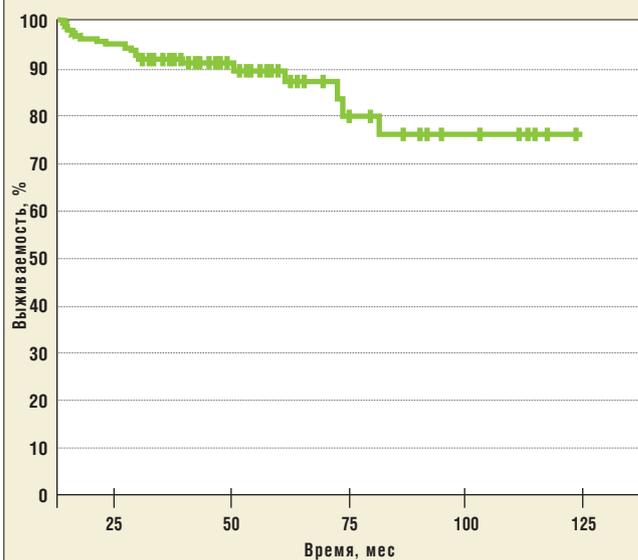


График 2
Выживаемость трансплантатов, 2001–2011 гг.

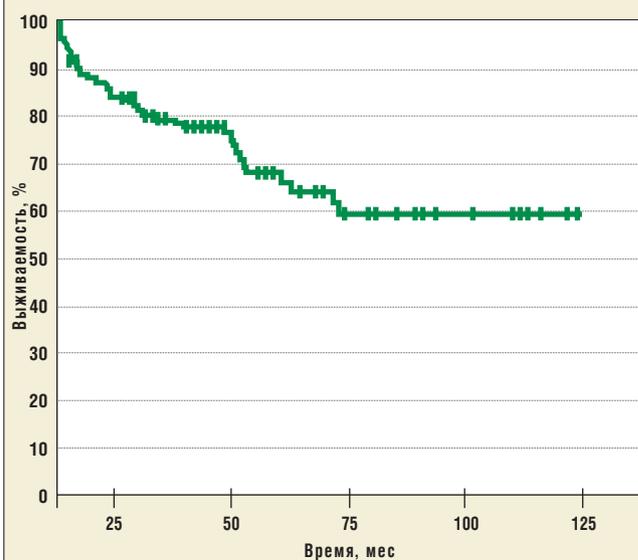


Таблица 5
Медицинские учреждения, в которых проводили забор почек от трупных доноров в 2001–2011 гг.

Медицинское учреждение	Число доноров
Люберецкая районная больница №2	44
Чеховская районная больница №1	35
Раменская центральная районная больница	34
Пушкинская РБ им. проф. В.Н. Розанова	28
Гор. больница им. Н.А. Семашко, г. Серпухов	20
Одинцовская центральная районная больница	12
Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко	7
Подольская городская клиническая больница	6
Городская клиническая больница №5 г. Тулы	2
Солнечногорская ЦРБ	1

График 3
Количество операций по забору почек у трупного донора в 2001–2011 гг.

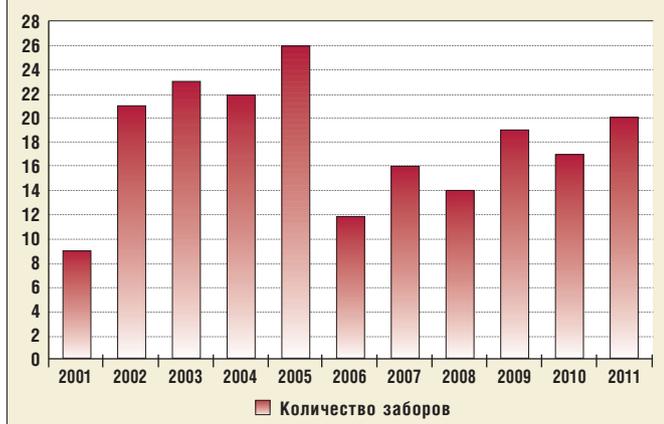
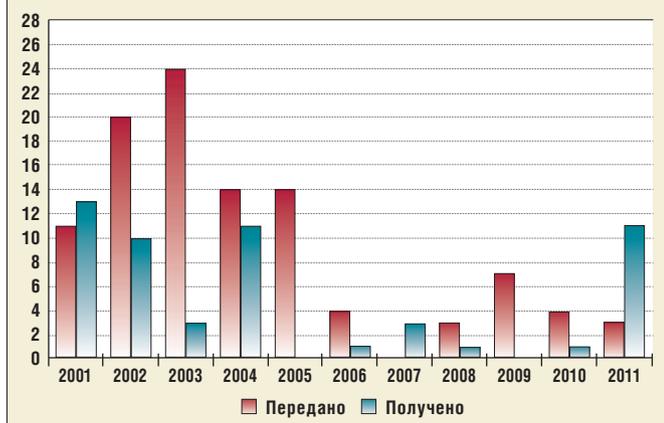


График 4
Количество переданных и полученных трупных почек в 2001–2011 гг.

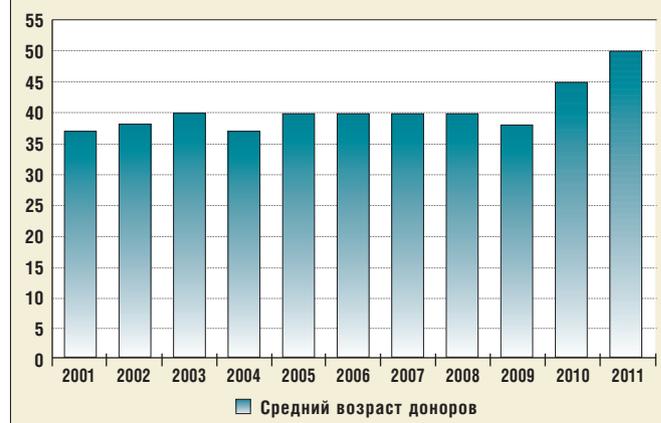


2000–2011 годов в различные трансплантационные центры Москвы и Московской области переданы 104 трупные почки; нашему центру переданы 54 почки (график 4).

Трансплантация почек от доноров старше 50 лет наиболее часто ведет к субоптимальным долгосрочным результатам. Чем старше донор, тем более выражено снижение почечной функции во времени. Уровень 5-летней выживаемости трупного трансплантата колеблется в пределах 68% в том случае, если донору 19–30 лет, и до 40% – если донор старше 60 лет [5]. Плохую отдаленную выживаемость трансплантата, характерную для этой группы доноров, можно объяснить более высокой частотой случаев отсроченной функции трансплантата после пересадки от пожилых доноров, вызванной общим снижением количества нефронов у пожилого донора. Эта закономерность особенно существенна в детской трансплантации, так как функция трансплантата оказывает значительное влияние на рост реципиента в посттрансплантационном периоде.

К сожалению, в мире нет ни одной страны, способной обеспечить всех потенциальных реципиентов трупными донорскими органами [1]. В Российской Федерации обеспеченность больных с ТХПН трупными органами остается на крайне низком уровне и не имеет тенденции к росту. Такое положение диктует необходимость расширения показаний для изъятия почек у так называемых субоптимальных доноров: доноров пожилого возраста (старше 50 лет), доноров, страдающих сахарным диабетом, атеросклерозом, артериальной гипертонией, а также доноров с нестабильной гемодинамикой и сниженной функцией почек. Большинство исследователей отмечает прямую связь между пересадкой почек от таких доноров и увеличением доли трансплантатов с отсроченной функцией, а также

График 5
Средний возраст трупных доноров в 2001–2011 гг.



первично нефункционирующих трансплантатов [4]. В последнее время наметилась тенденция к увеличению среднего возраста доноров (график 5).

Огромное значение имеет общественное мнение. К сожалению, в России проблемы трансплантации воспринимаются с негативных позиций. Нехватка трупных донорских органов, увеличение количества субоптимальных доноров – стимул к развитию в нашем центре трансплантации почки от живых родственников доноров.

При подборе донора следует принимать во внимание не только совместимость по HLA, но и физиологические характеристики донора, прежде всего возраст, качество почечной функции. Поскольку возможность оценки физиологических характеристик и функции почек потенциального трупного донора ограничены, именно возраст становится основным критерием выбора донора при трансплантации трупной почки детям младше 5 лет.

Сложность оказания помощи детям младшего возраста с ТХПН путем проведения им трансплантации почки связана с несовершенством законодательной базы. «Инструкция по определению критериев и порядка определения момента смерти человека, прекращения реанимационных мероприятий» (Приказ МЗ РФ №73 от 4 марта 2003 г.) и «Инструкция по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга» (Приказ МЗ РФ №460 от 20 декабря 2001 г.) четко определяют критерии смерти человека, но не распространены на детей, то есть лиц моложе 18 лет.

Органы и/или ткани могут быть изъяты у трупа для трансплантации, если имеются бесспорные доказательства факта смерти, зафиксированные консилиумом врачей-специалистов. Заключение о смерти основано на констатации необратимой гибели всего головного мозга (смерть мозга), установленной в соответствии с процедурой, утвержденной вышеназванным приказом Минздрава РФ.

В условиях низкой медицинской образованности населения, откровенного недоверия к отечественной медицине, тщательно подогреваемого средствами массовой информации, отношение к трансплантологии, даже среди медицинских работников, очень неопределенное, и это тоже существенная причина нехватки донорских органов, а следовательно, операций по трансплантации в России.

В России существует всего пять медицинских учреждений, в которых проводят трансплантацию почки детям, из них активно функционируют только три (РДКБ, НИИТиЮ, НЦХ РАМН), в других центрах выполняют лишь единичные операции по трансплантации почки. В результате большая часть детей с терминальной стадией ХПН не доживает до трансплантации.

ВЫВОДЫ

Решение актуальных вопросов трансплантации почки детям требует усовершенствования законодательства в области органного донорства (определения понятия «смерть мозга ребенка»). Необходимо создание программы развития трансплантационной помощи в регионах. Центры трансплантации должны быть равномерно распределены по стране. В каждом федеральном округе Российской Федерации необходимо создать трансплантационный центр, в котором будут производить трансплантации почек детям. Создание национальной системы трансплантационной координации обеспечит эффективную функциональную взаимосвязь между медицинскими учреждениями и трансплантационными центрами в целях доступности и улучшения качества трансплантационной помощи (трансплантации органов).

Существенный фактор – формирование положительного отношения общества к донорству и трансплантации. Необходимы правильно ориентированная государственная информационная политика, постоянное сотрудничество со средствами массовой информации по организации и проведению информационно-просветительских программ, взаимодействии с представителями основных религиозных конфессий.

Литература

1. Мойсюк Я.Г. Трансплантация почки от живого родственного донора – новый взгляд и подходы к проблеме. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2001; 3–4: 56–62.
2. *J. Harambat, K.J. van Stralen, J.J. Kim, E.J. Tizard.* Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* DOI 10/1007/s00467-011-1939-1 published online: 29 June 2011.
3. Руководство по трансплантации почки / Под ред. Г. Данович (Пер. с англ. под ред. Мойсюка Я.Г.). – Тверь, Триада, 2004, 471 с.
4. *Keitel E., Michelon T., dos Santos A.F., Bittar A.E., Goldani J.C., D'almeida Bianco P., Bruno R.M., Losekann A., Messias A.A., Bender D., Bianchini J.J., Duro Garcia V.* Renal transplants using expanded cadaver donor criteria. *Ann Transplant.* 2004; 9 (2): 23–24.
5. *Ponticelly C.* Renal transplantation 2004: where do we stand today? *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Dec; 19 (12): 2937–2947.