

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав.кафедрой: д.м.н., профессор Демко И.В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В.А.

Реферат на тему:
«Трансплантация почек. Особенности
Красноярского края»

Выполнила:

Ординатор 1 года обучения Быханова Е.А.

Красноярск, 2023

Содержание

1. Введение.....	3
2. Определение.....	4
3. История трансплантации почки.....	4-5
4. Подготовка пациента к ТП.....	6
5. Показания и противопоказания к трансплантации почки.....	6-7
6. Операция трансплантации.....	7
7. Осложнения.....	7-8
8. Иммуносупрессивная терапия.....	8-10
9. Особенности трансплантации почки в Красноярском крае.....	10
10. Заключение.....	10
11. Список литературы.....	11

Введение

Трансплантация почки имеет более чем полувековую историю. За этот период накоплен колоссальный опыт, касающийся модернизации хирургической техники, консервации органов, совершенствования и оптимизации протоколов иммуносупрессии, а также послеоперационного протокола ведения пациентов.

Помимо низких показателей, определяющих качество жизни, пациенты на заместительной диализной терапии имеют значительно меньшую прогнозируемую продолжительность жизни.

Донорство органов должно осуществляться с соблюдением ключевого принципа милосердия. Трансплантацию органов живых доноров стоит рассматривать как неизбежную необходимость в связи с ее более успешными результатами, а также в связи с недостатком трупных органов.

Определение

Трансплантация почки (ТП) – это оперативное вмешательство, предусматривающее изъятие здоровой почки у живого или недавно умершего человека с последующей ее пересадкой человеку с терминальной стадией почечной недостаточностью.

Трансплантация почки является в настоящее время единственным радикальным методом лечения тХПН. В отличие от диализа ТП полностью устраняет все явления уремии, обеспечивая тем самым максимальные качество и продолжительность жизни, что в совокупности с социально-экономическими преимуществами делает ее методом выбора лечения тХПН

История трансплантации почек

В истории медицины можно насчитать множество попыток пересадки органов и тканей здорового человека больному, а также использования в этих целях органов трупов и животных. Упоминания об этом можно найти в античной мифологии, христианских легендах, народных сказаниях средневековья, в дошедших до нашего времени медицинских трактатах. Современный период трансплантологии берет свой отсчет с начала 50-х XX века. Его пионерами стали две группы врачей и ученых – Парижской под руководством Дж. Гамбургера и Кюсса, и Бостонской, во главе которой стояли Давид Хьюм и Джон Меррил. В отсутствие адекватной иммуносупрессии выполнявшиеся ими операции давали непостоянный и лишь кратковременный эффект.

Первая попытка пересадки почки закончилась необратимым отторжением на 22-е сутки. На некоторое время неудачи ослабили интерес ученых к трансплантации. Тем не менее 23 декабря 1954 г. в Бостоне будущий лауреат Нобелевской премии Джозеф Мюррей выполнил первую трансплантацию почки от однояйцового близнеца. На этот раз функция трансплантата прекратилась только через 8 лет после операции по причине рецидива основного заболевания.

Развитие нефротрансплантологии было невозможным без понимания иммунобиологии трансплантации и разработки подходов к иммуносупрессии. Первые попытки подавления иммунитета при трансплантации органов относятся к 1959-1962 гг. Сначала для этого использовали тотальное облучение тела реципиента. В 1959 г. Робертом Шварцем и Уильямом Дамешком были открыты иммунодепрессивные свойства 6-меркаптопурина. В 1961 г. Гертруда Эллиот и Джордж Хитчингс создают азатиоприн. В 1963 г. Дж. Мюррей применяет азатиоприн в комбинации с глюкокортикоидами. Эту комбинацию, вошедшую в стандартный режим иммуносупрессии с начала 60-х гг, применяли с успехом в течение последующих почти полутора десятилетий. Ее использование в сочетании с подбором пар донор-реципиент по лейкоцитарным антигенам системы HLA утвердило трансплантацию почки как радикальный и достаточно эффективный метод лечения тХПН.

Оптимизм середины 60-х годов XX века еще более укрепился и усилился в связи с внедрением в практику и развитием хронического гемодиализа, тканевого типирования и предварительной перекрестной пробы между лейкоцитами донора и сывороткой реципиента. Прогресс трансплантации почки в 70-е годы был связан с разработкой консервирующих растворов, распространением концепции смерти мозга, дальнейшим совершенствованием иммуносупрессии. Также в этот период в клинической трансплантологии почки начинают использовать поликлональные антитела – антилимфоцитарный и антитромбоцитарный глобулин, вслед за чем в 80-е годы появляются анти-CD3 моноклональный антитела. Конец 70-х годов запомнился также

созданием циклоспорина А и открытием важнейшей роли HLA-DR-совместимости при трансплантации органов.

К концу 1996 г. было зарегистрировано более 600 центров трансплантации почки, в которых было выполнено более 400 000 операций, а максимальный срок жизни реципиентов аллогенной почки превысил 34 года.

В настоящее время в мире выполняется более 30000 трансплантаций почки. Число трансплантатов, сохраняющих функцию через один год после операции, превышает 90%. Современная трансплантология стремится минимизировать число отторжения пересаженной почки и увеличить продолжительности ее работы. Что же влияет на продолжительность функции почки?

Факторы, влияющие на продолжительность функции пересаженной почки

- Иммунологическая совместимость;
- Эффект центра – совокупность опыта и существующих в каждом конкретном медицинском центре условий и определяет значительные различия результатов операции;
- Причина смерти донора (например, при использовании органа от донора, умершего от инсульта, выживаемость пересаженной почки ниже среднего показателя);
- Увеличение длительности холодовой ишемии;
- Прочие факторы, такие как возраст донора, факт первичной или повторной операции, раса, масса тела, пол и медицинское состояние.

Подготовка пациента к ТП:

При *подготовке пациента к ТП* наряду со специальными тестами по подбору трансплантата должно быть проведено общемедицинское обследование с оценкой как соматического, так и психического статуса. Обязательно выполняют рентгеновское исследование грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, эзофагогастродуоденоскопию. Объектом специального внимания является состояние сердечно-сосудистой системы. При подозрении на ИБС или сердечную недостаточность рекомендуется неинвазивное скрининг-обследование и при его положительных результатах - коронарография, а при показаниях - и реваскуляризация миокарда. Последняя предпочтительна до ТП, ибо это позволяет избежать дополнительных посттрансплантационных рисков.

Потенциальный реципиент должен быть специально обследован на предмет скрытых очагов инфекции, признаки которой должны отсутствовать в течение, по крайней мере, 1 мес до ТП. У больных, получающих ПД, должны быть полностью исключены инфицирование в месте стояния перитонеального катетера и перитонит. Интервал между их излечением и ТП должен составлять не менее 6 нед. При анамнестических указаниях на туберкулез в ряде центров практикуется профилактическое применение изониазида, по крайней мере, за 6 мес до ТП. Специальное обследование должно быть проведено на предмет инфицирования вирусами гепатита В и С.

При ожидании трупной трансплантации скрининг-обследование на предмет онкологических заболеваний рекомендуется повторять с интервалами 6 мес. В соответствии с рекомендациями Европейского и Американского общества трансплантологов продолжительность периода с момента операции по поводу злокачественного новообразования до ТП должна составлять по меньшей мере 2 года. Предтрансплантационное обследование включает также обязательное уточнение диагноза основного заболевания реципиента, ставшего причиной тХПН.

Показания и противопоказания к трансплантации почки

Основным показанием к трансплантации почки является прогрессирующая необратимая почечная недостаточность.

Противопоказания к трансплантации почки:

- онкологическое заболевание в активной стадии
- хроническая застойная рефрактерная к терапии сердечная недостаточность
- хроническая дыхательная недостаточность, хронические неспецифические заболевания легких;
- активный гепатит, цирроз печени
- распространенный атеросклероз с поражением сосудов сердца, головного мозга, периферических артерий
- хроническая инкурабельная или рефрактерная к лечению инфекция
- психические расстройства
- отсутствие комплаентности у пациента.

Существуют 2 типа трансплантации: от живого донора и от трупного донора.

К критериям стандартного донора относят:

- Смерть мозга в результате изолированной тяжелой черепно-мозговой травмы
- Возраст менее 50 лет
- Креатинин плазмы менее 130 мкмоль/л
- Отсутствие в анамнезе артериальной гипертензии и диабета

Конечно, очень тяжело найти донора, подходящего под эти критерии, поэтому также существуют *критерии субоптимального донора*:

- наличие в анамнезе инфаркта миокарда;
- наличие стенокардии или аорто-коронарного шунтирования в анамнезе;
- выраженная системная сосудистая патология;
- последствия продолжительной гипотензии;
- олигурия;
- продолжительная интенсивная терапия.
- возраст донора старше 60 лет при отсутствии прочих факторов риска.
- возраст донора от 50 до 59 лет в сочетании с двумя и более факторами: острое нарушение мозгового кровообращения, артериальная гипертензия в анамнезе, уровень креатинина плазмы более 130 мкмоль/л
- асистолический донор

Операция трансплантации

Трансплантация почки проводится под эндотрахеальным наркозом. Пересадка почки производится путем надреза подвздошной области параллельно паховой складке. После вскрытия подвздошной области, отслаивают брюшину и укладывают почку. Затем пересадка почки происходит путем соединения вен и артерий. Ответственным этапом считается соединение мочевых путей, ради которых и производится трансплантация почки. После соединения венозных и артериальных магистралей, почка приобретает розовый цвет и начинает активно работать. При благоприятном исходе из мочеточника выделяется моча.

Осложнения

Осложнения в раннем послеоперационном периоде. К ним относятся кровотечение, несостоятельность анастомоза мочеточника с мочевым пузырем и образование мочевых свищей, инфицирование раны и ложа почки. Могут возникнуть и такие осложнения, как острая недостаточность трансплантата, реакция отторжения трансплантата, и осложнения, связанные с применением иммунодепрессивной терапии.

Временное отсутствие функции трансплантата наблюдается у 10—15 % реципиентов. Оно обычно обусловлено развитием грубой дистрофии или некроза эпителия извитых канальцев пересаженной почки вследствие ишемии и гипоксии ее до и во время взятия или последующего хранения до момента пересадки. В результате у больного развивается олигурия или анурия. Функция трансплантированной почки обычно восстанавливается в течение 2-й недели. Для удаления азотистых продуктов обмена в течение этого периода больному проводят гемодиализ. Причиной олигурии и анурии может быть также тромбоз сосудистых анастомозов, обструкция мочеточника, сдавление пересаженной почки мочевым затеком.

Реакция отторжения трансплантата оказывает большое влияние на клиническое течение в послеоперационном периоде.

Сверхострое отторжение наступает через несколько минут или часов после трансплантации. Почка приобретает синюшный цвет, кровообращение в ней прекращается, моча перестает выделяться, почка погибает. Гистологически обнаруживают распространенное отложение фибрина и тромбоцитов в сосудах, скопление в клубочках и перитубулярных сосудах нейтрофилов, тромбоцитов, эритроцитов и фибрина. Сверхострое отторжение не поддается лечению иммунодепрессантами.

Острый криз отторжения обычно возникает с 4-го дня после трансплантации и может возникать повторно в течение нескольких месяцев и даже нескольких лет. При гистологическом исследовании выявляют интерстициальный нефрит. В трансплантате обнаруживают лимфоцитарную инфильтрацию (иммунокомпетентные клетки реципиента) паренхимы, отек ткани. В связи с отеком почка увеличивается вплоть до надрыва капсулы и паренхимы с последующим кровотечением. В области пересаженной почки появляется локальная болезненность, повышается температура тела, развивается слабость, стойкая гипертензия. Появляется олигурия, нарастает азотемия (повышается креатинин и мочевины крови). Эти симптомы редко выявляются у реципиентов, получающих циклоспорин.

В случае правильного лечения интерстициальный нефрит пересаженной почки полностью исчезает. Однако если лечение начато поздно или доза иммунодепрессантных препаратов неадекватна, то острая реакция отторжения может привести к необратимым изменениям в трансплантированной почке, ее гибели и отторжению.

Хроническая реакция отторжения начинается спустя 3 — 4 нед после операции трансплантации. Причиной ее является распространенное облитерирующее поражение сосудов почки. Вследствие резкого сужения просвета сосудов нарушается кровоснабжение пересаженной почки, уменьшается клубочковая фильтрация, нарастает азотемия. Хроническая сосудистая реакция отторжения трансплантата является наиболее частой причиной утраты функции пересаженной почки. Усиление иммунодепрессивной терапии обычно малоэффективно, постепенно почка погибает, возникает необходимость в ее удалении, переводе больного на гемодиализ и в повторной пересадке почки. Некоторым больным пересадку почки приходится повторять несколько раз.

Для предотвращения реакции отторжения трансплантата пациенту подбирается иммуносупрессивная терапия.

Иммуносупрессивная терапия:

Иммуносупрессия (ИСП) после ТП направлена на подавление аллоиммунного ответа. Задачей идеальной ИСП является эффективная профилактика отторжения при минимизации побочных эффектов и инфекционных осложнений.

Иммуносупрессивные препараты

Глюкокортикоиды реализуют основной иммуносупрессивный эффект через ингибирование экспрессии цитокинов (ИЛ-1, -2, -3 и -6, ФНО- α и интерферона γ), а также неспецифический иммуносупрессивный и противовоспалительный эффекты. Они используются как для индукционной, так и для поддерживающей ИСП.

Азатиоприн (Имуран) - антиметаболит, имидазольное производное 6-меркаптопурина, который ингибирует синтез пуриновых нуклеотидов и тем самым пролиферацию Т-лимфоцитов. Доза препарата составляет обычно 1,0-1,5-2,0 мг/кг в сутки. Серьезным недостатком азатиоприна является неселективность эффекта. Основным побочным эффектом - лейкопения и тромбоцитопения - обратим при снижении дозы или временной отмене препарата. Редко, при применении высоких доз, возможен гепатотоксический эффект. Описаны также панкреатит, выпадение волос.

Препараты микофеноловой кислоты, как и азатиоприн, являются антиметаболитами, но, в отличие от него, селективно ингибируют пролиферацию Т-лимфоцитов. В основе селективности их эффекта лежит обратимая ингибирование фермента

инозинмонофосфатдегидрогеназы, что приводит к обратимой блокаде основного пути (*de novo*) синтеза в лимфоцитах гуанозиновых нуклеотидов.

Микофенолаты представлены в настоящее время микофенолата мофетилем и микофенолатом натрия (Майфортик), действующим веществом каждого из которых является микофеноловая кислота. Микофенолаты могут вызывать анемию и лейкопению (примерно у 55% больных).

Другим серьезным побочным действием микофенолатов являются гастроинтестинальные нарушения - от легких диспептических явлений до тяжелой диареи и эрозивно-язвенного процесса. Они обусловлены двумя причинами: их иммунодепрессивным эффектом, активацией патогенной микрофлоры кишечника (возможно, и при действии других иммуносупрессантов) и локальным энтероцитотоксическим эффектом микофеноловой кислоты, высвобождаемой в желудке и верхних отделах кишечника.

Ингибиторы кальциневрина

Циклоспорин А является базисным компонентом многих протоколов современной ИСП. Входя в клетку, он связывается с цитоплазматическим рецепторным белком циклофилином, образуя с ним активный комплекс и связывая далее кальций-регулируемый энзим кальциневрин (кальцийактивируемая серин-треонин фосфатаза), что приводит к ингибции последнего. Блокада кальциневрина прерывает дефосфорилирование ядерного фактора активированных Т-лимфоцитов (NF-AT), необходимое для транслокации NF-AT в ядро клетки и стимуляции транскрипции генов, кодирующих продукцию ряда цитокинов (прежде всего ИЛ-2), и, таким образом, блокирует последующую активацию Т-лимфоцита.

Циклоспорин А является препаратом с узким «терапевтическим окном», и при его недостаточной дозировке возрастает риск отторжения, а при избыточной - риск нефротоксичности. В связи с этим мониторинг терапии циклоспорином А требует строгого контроля его уровня в крови.

Другие побочные эффекты циклоспорино А связаны с ингибцией кальциневрина в неиммунокомпетентных клетках. Следствием последней являются симпатическая активация, вазоконстрикция, АГ. Побочные эффекты циклоспорино А включают также гепато- и нейротоксичность (тремор, нарушения сна и др.), гиперлипидемию, гиперурикемию с развитием вторичной подагры (особенно когда он уже применяется в сочетании с фуросемидом), гирсутизм, гиперплазию десен и некоторые др.

Такролимус наряду с циклоспорином А также является базисным препаратом современной ИСП. Он обладает таким же, как и циклоспорин А, основным клеточным механизмом действия. Вступая в клетку и связываясь с цитозольным белком иммуофилином (FK-506-связывающий белок, FKBP-12), он блокирует активацию кальциневрина, ингибируя, таким образом, кальцийзависимую трансдукцию сигнала активации Т-лимфоцита (см. выше).

В то же время такролимус обладает и рядом отличных от циклоспорино А иммуносупрессивных эффектов. Они включают его положительное действие на процессы апоптоза, что уменьшает повреждение трансплантата при отторжении, способность подавлять формирование антидонорских антител, играющих важную роль в патогенезе антителоопосредованного отторжения. Такролимус ингибирует также экспрессию (ИЛ-10), угнетая, таким образом, ИЛ-10-опосредованную инфильтрацию трансплантата цитотоксическими Т-лимфоцитами. Такролимус и циклоспорин А различаются и по эффекту на Р-гликопротеин - белок-транспортёр, участвующий в их абсорбции в кишечнике, распределении в организме, метаболизме и экскреции. В терапевтических концентрациях именно циклоспорин, но не такролимус, может индуцировать

повышенную экскрецию Р-гликопротеина, что, как полагают, способно приводить к ослаблению иммуносупрессии. Наконец, связываясь с FKBP-52, образующим комплекс с глюкокортикоидным рецептором, такролимус может включать клеточные механизмы, индуцируемые ГК, т.е. иметь ГК-сберегающий эффект.

Ингибиторы пролиферативного сигнала

Ингибиторы пролиферативного сигнала, именуемые также как mTOR-ингибиторы (ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих), включают два препарата: сиролимус (Рапамун) и эверолимус (сертикан).

Рапамун представляет собой макролид, продуцируемый *Streptomyces hydroscopicus*. Сертикан является его полусинтетическим дериватом, отличающимся присутствием 2-гидро-ксиэтиловых групп в положении 40 и более коротким периодом полувыведения (28 против 60 ч), что обеспечивает более быстрое достижение стабильной равновесной концентрации.

Весь период ИСП после ТП может быть разделен на два этапа - индукционной и поддерживающей иммуносупрессии.

Индукционная иммуносупрессия охватывает примерно первые 8-12 нед после трансплантации, для которых характерны неустойчивая функция трансплантата и повышенная аллореактивность с максимальной вероятностью кризов отторжения. ИСП в этот период направлена на индукцию толерантности к трансплантату, предупреждение и лечение раннего отторжения. С этой целью в настоящее время применяются ГК в виде пред-, интра- и/или посттрансплантационных пульсовых введений 6-метилпреднизолона, антилимфоцитарных антител (атгам, тимоглобулин), а также анти-CD25-моноклональных антител к рецептору ИЛ-2 - даклизумаб (зенапакс) или базиликсимаб (симулект).

Поддерживающая иммуносупрессия должна обеспечивать максимальную продолжительность функционирования трансплантата в организме реципиента при минимизации риска побочных эффектов иммуносупрессантов. Она также может быть разделена на два подпериода - относительно короткий период ранней поддерживающей терапии, когда постепенно снижаются до минимально достаточных дозы иммуносупрессантов, и период хронической, продолжающейся на протяжении последующего посттрансплантационного срока ИСП, когда ее уровень относительно стабилен и достаточен для предупреждения как отторжения, так посттрансплантационных осложнений.

Особенности трансплантации почки в Красноярском крае

На 2023 г. в Красноярске функционируют 2 центра трансплантологии на базе ККБ№1 и ФСНКЦ ФМБА России. За 6 лет работы пересажено:

В ККБ№1 – 136 почки

В ФСНКЦ ФМБА России – 139 почки

Заключение

Таким образом, аллогенная пересадка почки, открывшая в середине XX века эру клинической трансплантации жизненно важных органов, в настоящее время продолжает успешно развиваться. Перспективы пересадки почки в России в XXI веке связаны с преодолением дефицита донорских органов, совершенствованием системы их заготовки и распределения, а также открытием новых трансплантационных центров, обладающих всеми современными возможностями обследования и лечения тяжелых больных.

Список литературы

1. Актуальные вопросы нефрологии : учебное пособие / Л. Н. Хохлова, О. И. Шепелева, А. Е. Гераськин [и др.]. – Саранск : Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, 2023. – 120 с. – ISBN 978-5-7103-4553-5.
2. Данович Габриэль М. Трансплантация почки / Пер. с англ. под ред. Я. Г. Мойсюка. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 848 с.
3. Диагностика и лечение болезней почек / Н. А. Мухин, И. Е. Тареева, Е. М. Шилов, Л. В. Козловская. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 384 с.
4. Нефрология: Национальное руководство. Краткое издание/ гл.ред. Н.А. Мухин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 608 с. – ISBN 978-5-9704-5702-3
5. Опыт аллотрансплантации трупной почки в Красноярской краевой клинической больнице / В. С. Арутюнян, А. В. Кеоссян, М. А. Фирсов [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 41-51. – DOI 10.15825/1995-1191-2021-2-41-51.
6. Comparative Analysis of Complications in Different Combinations of Immunosuppressive Therapy After Kidney Transplantation / Zh. Ashimov, Zh. Gaibyl daev, D. Abibillaev, F. Kocyigit // Bulletin of Science and Practice. – 2021. – Vol. 7, No. 2. – P. 152-162. – DOI 10.33619/2414-2948/63/13.