

# Особенности трансплантации почки у детей

А.Н.Цыгин

НМИЦ Здоровья детей

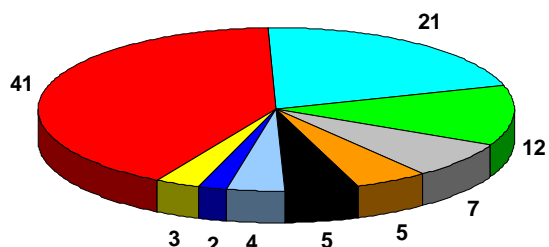
Москва

# Показания к трансплантации почки у детей

- Первичные заболевания:
  - Врожденные аномалии (САКУТ) 40 %
  - ФСГС 11
  - Хр.гломерулонефрит 6
  - ГУС 4
  - Прочие 40
- Частота конечной стадии болезни почек (ESRD) у детей
  - 5 - 10 случаев на миллион популяции соотв.возраста
- Большинство реципиентов – школьного возраста
  - Младенцы - 3-5 % педиатрических реципиентов
    - Вариабельность – в Финляндии - 40 %

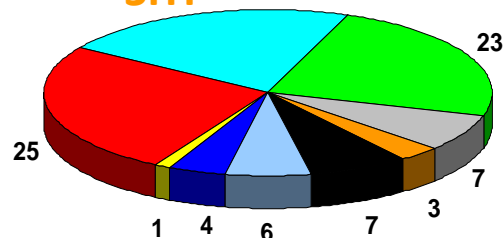
## Причины ХПН у детей в РФ (2006 г.)

### Все дети



- Обструктивные уропатии
- Гипоплазии/Дисплазии
- Гломерулонефрит
- Поликистоз
- Пиелонефрит/Интерстициальный нефрит
- Наследственный нефрит
- ГУС
- Системные Заболевания
- Другие причины

### Дети на ЗПТ



- Обструктивные уропатии
- Гипоплазии/Дисплазии
- Гломерулонефрит
- Поликистоз
- Пиелонефрит/Интерстициальный нефрит
- Наследственный нефрит
- ГУС
- Системные Заболевания
- Другие причины

Молчанова Е.А., 2008

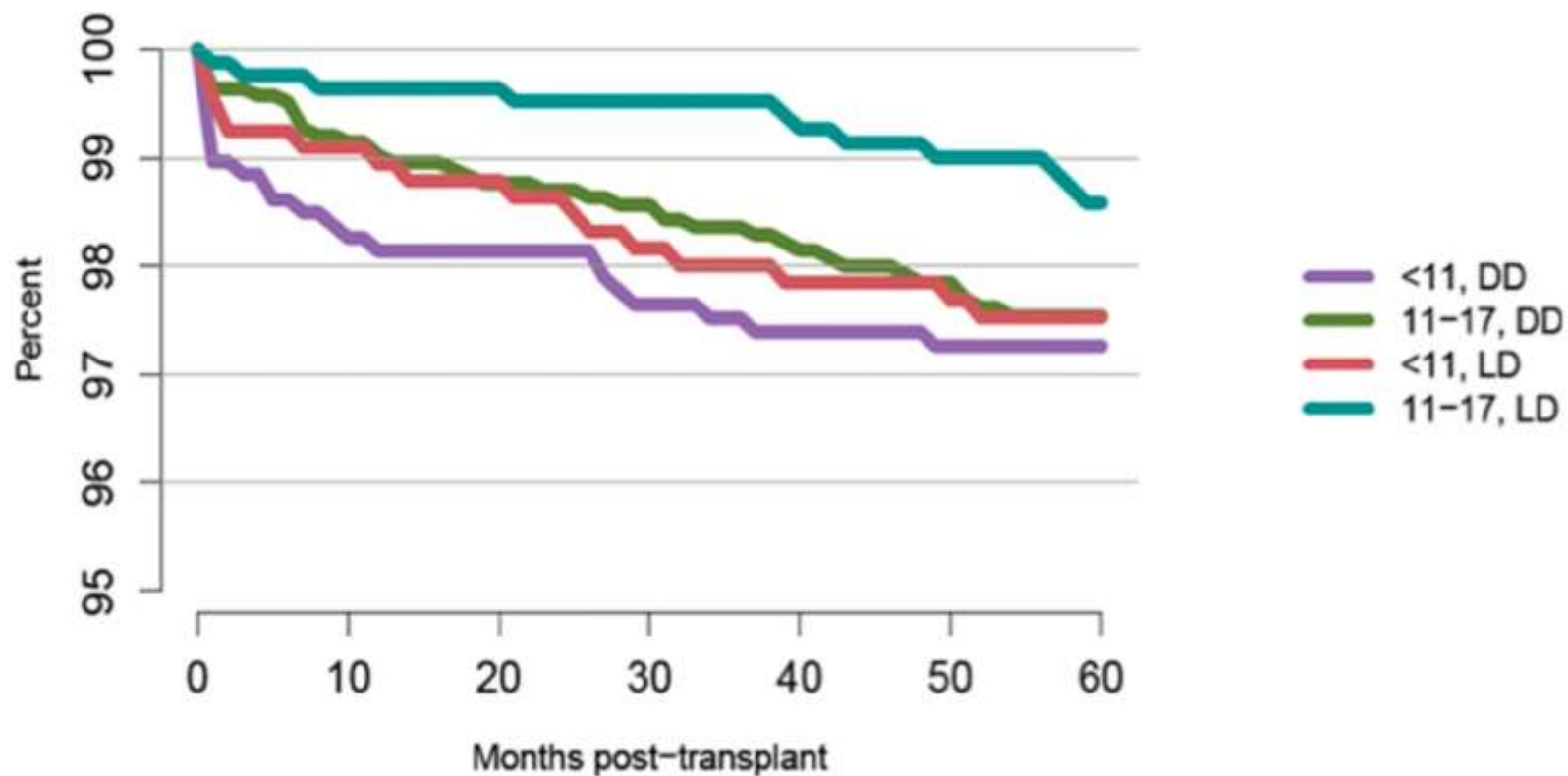
# Требования к реципиенту

- Вес пациента > 10 кг
- Терминальная ХПН
  - СКФ < 15 мл/мин/1,73 кв.м (или состояние после нефрэктомии)
  - Прочие аспекты: состояние питания, рост, качество жизни, рвота, уремическая интоксикация, неэффективный диализ или его осложнения
- Ранняя постановка в лист ожидания
- Предтрансплантационная оценка
  - Оценка функции мочевого пузыря при САКУТ (при необходимости - оперативная аугментация)
  - Неврологический статус, когнитивные навыки, психосоциальный статус
  - Состояние прочих органов и систем
  - Отсутствие активных онкозаболеваний и инфекций
- Вакцинация перед трансплантацией

# Требования к донору

- Варианты донорства
  - Живой родственный донор
  - Трупный донор (смерть мозга, отсутствие сердечной деятельности, состояния, несовместимые с жизнью)
- Возраст не старше 50 лет. В большинстве стран Запада признано посмертное педиатрическое донорство
- ABO-совместимость группы крови
- HLA-совместимость (по крайней мере гаплоидентичность)
- Негативный кросс-матч реакции антител донора к лейкоцитам реципиента

## Выживаемость почечных трансплантатов в зависимости от типа доноров и возраста реципиентов

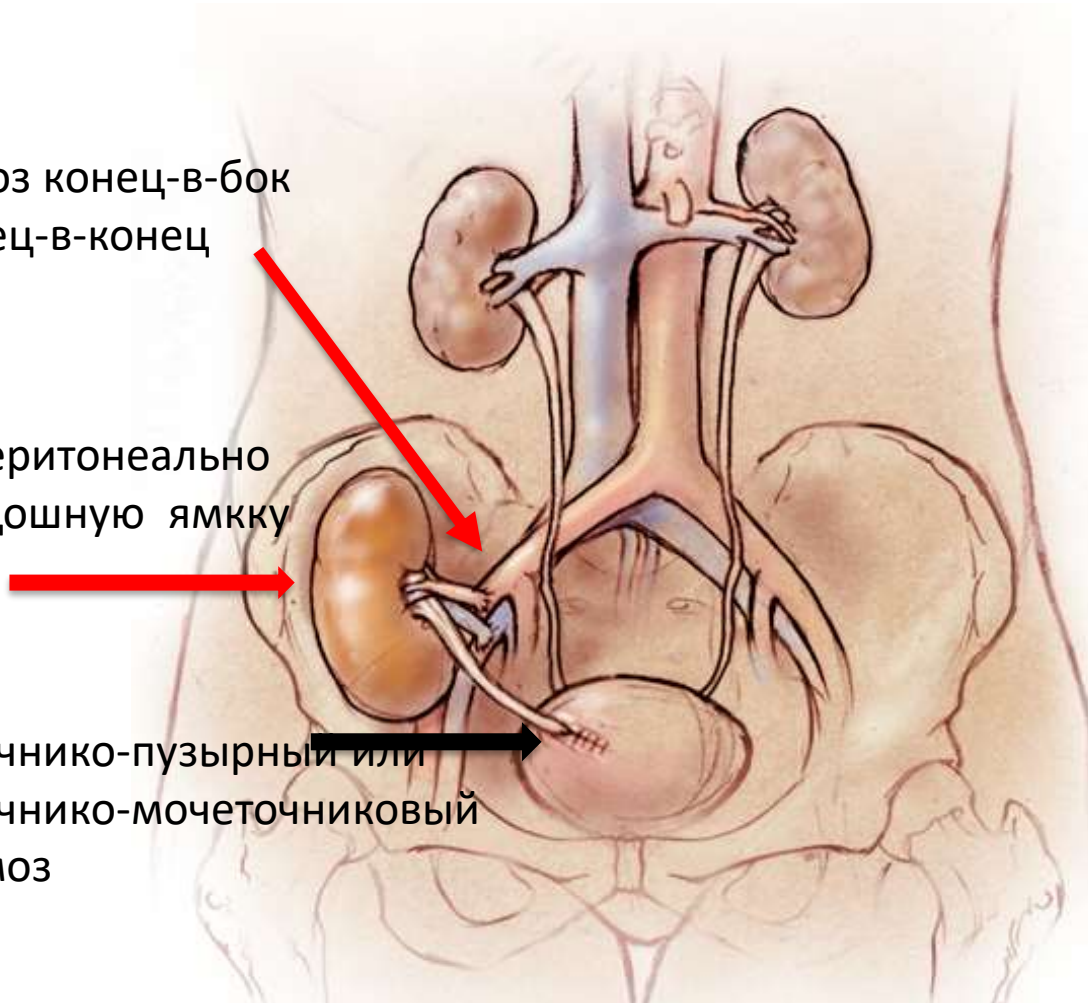


# Хирургическая техника

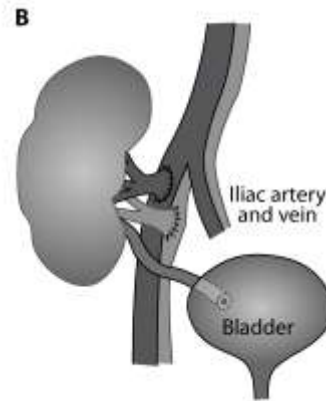
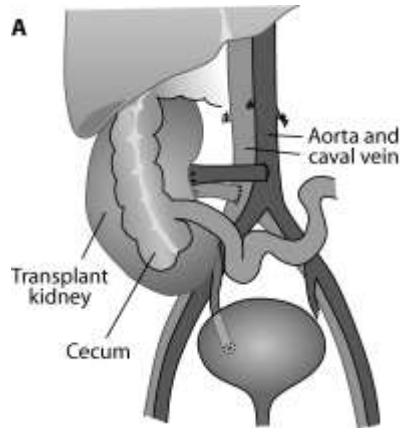
Анастомоз конец-в-бок  
или конец-в-конец

Экстраперитонеально  
В подвздошную ямку

Мочеточнико-пузырный или  
Мочеточнико-мочеточниковый  
анастомоз



# У маленьких детей допустимо интра-перитонеально



## Intra-peritoneal placement

- For infants of 5-20 kg
- Anastomoses to aorta and vena cava
- Occupies right side of the abdomen
- Bowel dysfunction possible
- Lateral edge accessible to biopsy

## Extra-peritoneal placement

- For infants of (9-)10 kg and more
- Anastomoses to iliac artery and vein
- Often more proximal anastomoses
- Sometimes closure of fascia and skin done a few days later
- Ultrasound and biopsy are feasible



# Периоперационный период

- Нормальные методики анестезии
- Адекватная перфузия трансплантата
  - ЦВД выше 10 см H<sub>2</sub>O перед открытием кровотока и
  - Сердечный выброс у младенцев две нормы для адекватной перфузии взрослой пересаженной почки
- Внутривенное введение кристаллоидов и коллоидов
  - Р-р Рингера, 0.9 % NaCl, 5 % альбумин и маннитол

# После операции

- Контроль внутрисосудистого объема, электролитов и КЩС
- Взвешивание, АД, баланс жидкости
  - Систолическое АД приближено к взрослым нормам 100-125 mmHg для поддержания перфузии в ранний период.
- Возможны полиурия или олигурия
  - Потери с мочой при полиурии восполняются 0.45% (реже 0.9%) NaCl.
  - Увеличивается введение жидкости, если диурез снижается <1.5-2.0 мл/кг/час.
  - Внутривенные болюсы фуросемида
- Ежедневное ультразвуковое исследование

# После операции (2)

- Контроль сывороточных Na, K,  $\text{HCO}_3$ , Ca, Mg, P, альбумина, креатинина, мочевины
- Типична умеренная гиперкалиемия (5-6 ммоль/л)
- Часто требуется восполнение фосфата и магния
- Назначение кальция и вит. D

# После операции (3)

- Гипертензия
  - Индуцирована интенсивным введением жидкости, кортикостероидам и CNI (такролимус, ЦсА)
  - БКК (амлодипин), бета-блокаторы, иАПФ (с осторожностью!)
- Дети с отсутствием диуреза перед трансплантацией
  - Маленький спавшийся мочевой пузырь
  - Периодические закрытия катетера перед его окончательным удалением
- Антикоагуляция (НМГ) для профилактики тромбоза сосудов трансплантата (при отсутствии противопоказаний)
- Профилактика инфекций
  - Триметоприм/ко-тримоксазол против Пневмоцистной пневмонии
  - Валганцикловир против ЦМВ (донор +/-реципиент-)
  - Цефуроксим на период нахождения уретрального катетера

# Иммуносупрессивная терапия

- Протоколы варьируют в разных клиниках
- Индукция (периоперативно)
  - Без индукции
  - Антитимоцитаный глобулин (ATG)
  - Базиликсимаб (антитела к рецепторам к IL2)
- Трехкомпонентная терапия
  - CNI: такролимус или циклоспорин А
  - Антиметаболиты: микофенолаты или азатиоприн
  - Глюкокортикоиды: преднизолон или метилпреднизолон

## Дозы и концентрации иммуносупрессивных препаратов в отдаленные периоды

- **Cyclosporine:**  $C_0 = 80-100 \text{ ug/L}$ 
  - На 30-40% ниже при сочетании с MMF
- **Tacrolimus:** 5 – 7.5 ng/ml
- **Azathioprine:** 1-2 mg/kg/day
- **MMF:** ( 450 – ) 600 mg/m<sup>2</sup> x 2/день
- **MP:** через день( ? )

# Проблемы в постоперационном периоде

- Отсроченная функция трансплантата (ОФТ) (первичное отсутствие функции)
  - Повреждение вследствие ишемии-реперфузии
  - Крайне редко при трансплантации от живого родственного донора
- Тромбоз сосудов трансплантата
  - Венозный и артериальный тромбоз диагностируются с помощью УЗИ
- Скопления жидкости
  - Серома, гематома/сгусток крови – неопасные состояния
  - Уринома, лимфоцеле – могут быть причиной обструкции мочеточника
- Стеноз мочеточника, гидронефроз
  - Стентирование

# Острое отторжение

- Частота 10-20 %
- Нарастание креатинина в течение первых недель
  - Необходима биопсия
- Т-клеточное (целлюлярное) отторжение – “типичное отторжение”
  - Биопсия
  - В/в «пульсы» метилпреднизолона
- Анти-HLA-антительное (гуморальное) отторжение - редко
  - Биопсия, C4d-в перитубулярных капиллярах, донор-специфические антитела в сыворотке
  - Лечение плазмаферезом, в/в иммуноглобулином, анти-CD-20 (ритуксимаб)



# Инфекции

- Бактериальные и грибковые инфекции не очень часты
- Риск инфекции мочевых путей невелик
- Наиболее типичны острые респираторно-вирусные инфекции
- Инфекции ЖКТ с диареей и рвотой требуют в/в восполнения жидкости и дополнительного мониторинга медикаментозных препаратов (концентрация ИКН)
- Даже умеренная дегидратация может привести к временному повышению креатинина

# Вирусные инфекции

- Цитомегаловирус (ЦМВ)
  - Пневмония, энтерит, энцефалит
  - Профилактика валганцикловиром 3-6 месяцев
  - При наличии поражения - ганцикловир
  - Контроль ПЦР крови
- Вирус Epstein-Barr (ЭБВ)
  - мононуклеоз
  - Виремия ЭБВ может привести к посттрансплантационной лимфопролиферативной болезни (ПТЛБ) (PTLD)
  - Снижение интенсивности иммуносупрессии
  - Назначение циклофосфамида или анти-CD20 для лечения ПТЛБ как таковой

# Вирусные инфекции (2)

## Полиома-вирусы

- ВК-вирус, JC-вирус
- Нефрит
  - Значимая вирусемия ( $>10000$  копий/мл)
  - Признаки дисфункции трансплантата)
  - Биопсия почки
- Специфическая терапия отсутствует, снижение иммуносупрессии
- Может привести к потере трансплантата

# Гипертензия

- Умеренная артериальная гипертензия встречается достаточно часто, иногда несмотря на антигипертензивную терапию
  - Целевое АД – «нижне-нормальное»
- Суточное мониторирование АД (СМАД) необходимо
  - Исключает гипертензию «белого халата»
  - Выявляет гипертензию в ночные часы (25-45 %)

# Кардиоваскулярные осложнения

- Инфаркт миокарда и инсульт у детей редки
- Однако,
  - Являются второй по частоте причиной смерти у детей
  - Являются ведущей причиной смерти у молодых взрослых, трансплантированных в детстве
- Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) присутствует у многих больных перед трансплантацией
  - Уменьшается у большинства после трансплантации
- Кальцификация крупных сосудов реже, чем у взрослых

# Ожирение и дизлипидемия

- Избыток массы обычен в первые месяцы после пересадки почки
- После первого года сохраняется у 20-30% реципиентов
- До 50% педиатрических реципиентов имеют дизлипидемию вскоре после трансплантации
- Гиперхолестеринемия у 33% и триглицеридемия у 12.5%
- Опыт применения статинов у детей ограничен
- В двух исследованиях на малых группах показана эффективность и безопасность Аторвастатина и Провастатина у детей с трансплантированными почками

# Метаболизм глюкозы

- Пост-трансплантационный сахарный диабет (ПТСД)
  - Наблюдается у 2-20% детей после трансплантации почки
  - Диагностируется в сроки от 1 до 1200 дней
  - Такролимус может вызвать диабет I типа, ЦсА – II типа
- В исследовании на 210 б-ных посте АТП
  - Не было случаев СД I типа
  - СД II типа отмечен у 4%,
  - Частота нарушения толерантности к глюкозе со временем возросла с 18 до 40%

# Рост

- Для детей с тХПН характерно отставание в росте (- 1.0 - -2.0 SDS)
- После АТП
  - Дети до 6 лет могут достичь средних ростовых показателей
  - Дети более старшего возраста обычно сохраняют прежнюю степень отставания
- Финальный рост
  - Средний рост реципиентов – 168 см у мальчиков и 154 см у девочек (Holmberg et al.)
  - Или -0.94 SDS
- Терапия гормоном роста может удвоить скорость роста
  - Пограничное увеличение риска отторжения у пациентов на терапии rhGH



# Костные нарушения

- Снижение минеральной плотности кости типично при тХПН
  - Признаки на денситометрии
  - Частота переломов в 5 раз выше
- Назначение препаратов кальция (500-1000 мг в день) и вит. D3 (до достижения уровня 1,25-ОН-D3 выше 80 pmol/L) всем пациентам при отсутствии гиперкальцемии
- Бисфосфонаты показаны:
  - Компрессионные переломы позвонков
  - Не менее двух переломов трубчатых костей на фоне:
  - Снижения минеральной плотности поясничных позвонков (< 2 SD ниже нормы)

# Пубертат и фертильность

- Пубертатное развитие нормальное у большинства подростков после АТП
  - Задержка полового созревания у 20% мальчиков и 0% девочек
- Во взрослой жизни у мужчин, перенесших пересадку в раннем детстве может быть нарушение репродукции

# Психосоциальные особенности

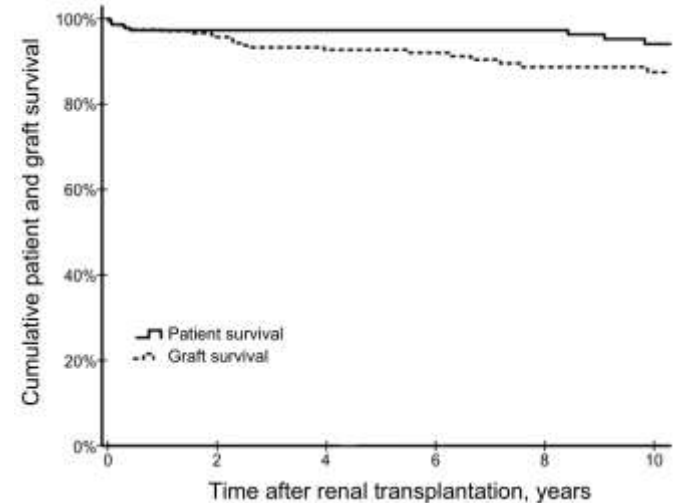
- Качество жизни
- Косметические проблемы
- Половое созревание
- Приверженность терапии
- Подростковый период
- Транзиция во взрослые лечебный учреждения

# Основные риски

- Возврат первичного заболевания
  - Главным образом – негенетический ФСГС
- Хроническое повреждение трансплантата
  - Т-клеточной и антитело-опосредованное отторжение
  - CNI-токсичность, Полиомавирусная инфекция, интерстициальный фиброз/тубулярная атрофия без специфической этиологии
- Смерть пациентов
  - Инфекции (15-41%),
  - Кардиоваскулярные осложнения (16-27%),
  - Злокачественные процессы (11-23 %),
  - Неврологические нарушения (12%),
  - Прочие осложнения (24-27%)
- Подростковый возраст и транзит во взрослые клиники
  - Неприверженность медикаментозному лечению

# Позитивные долгосрочный прогноз

- 20-летняя выживаемость пациентов 64 - 91%
  - Данные отдельных центров и национальных регистров
- 20-летняя выживаемость в Австралии 75%
- 10-летняя выживаемость пациентов и трансплантатов в Финляндии соответственно 95 % и 87%



# Отдаление сроков потери трансплантата за 20 лет (SRTR 2015)

