

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ. ОПТИМИЗАЦИЯ СХЕМЫ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ

С. Байко¹, кандидат медицинских наук,

А. Сукало^{1,2}, академик НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор

¹Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь

²Национальная академия наук Беларуси, Минск

E-mail: baiko@yandex.ru

Основными результатами программы по трансплантации почки детям в Республике Беларусь за период 2009–2016 гг. стали 100% выживаемость реципиентов и 94,4% трансплантатов. Протокол иммуносупрессивной терапии с уменьшенной дозой глюкокортикостероидов продемонстрировал свою эффективность у детей с массой тела >40 кг и немедленной функцией трансплантата.

Ключевые слова: нефрология, трансплантация почки, дети, выживаемость, глюкокортикостероиды.

Трансплантация почки (Тх) относится к приоритетным методам заместительной почечной терапии (ЗПТ) у детей с терминальной хронической почечной недостаточностью (тХПН), обуславливая наилучшую выживаемость и качество жизни ребенка в сравнении с таковыми при лечении перитонеальным диализом (ПД) или гемодиализом (ГД).

Первые трансплантации почки детям в республике Беларусь (РБ) начали выполняться с 1995 г., однако большинство из них закончились неудачно, что затормозило развитие этой службы на долгие годы. До 2008 г. пересадки почек были единичными и проводились только подросткам; небольшое число детей были прооперированы за рубежом (в основном – в России). В начале 2008 г. о проблеме детской трансплантологии в РБ были информированы представители ISN (International Society of Nephrology), результатом чего стало включение педиатрической программы по пересадке почки в уже существовавший проект сестринской программы ISN трансплантационных центров Оксфорда и Минска. В апреле 2009 г. на базе Городской детской клинической больницы №2 Минска проведены 2 первые родственные трансплантации почки детям, что послужило началом развития этой службы в стране.

Для предотвращения реакции хозяин против трансплантата у всех пациентов используется иммуносупрессивная терапия: индукционная (до операции), а затем – поддерживающая: глюкокортикостероиды – ГКС (преднизолон, метилпреднизолон), ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин А) и антиметаболиты (мофетила микофенолат – ММФ, азатиоприн). Применение иммуносупрессии длится столько, сколько функционирует трансплантат (графт). Из приведенных препаратов ГКС дают наибольшее число побочных эффектов: угнетают рост ребенка, способствуют развитию язвенной болезни, остеопороза костей, синдрома

Иценко—Кушинга, нарушению обмена липидов, углеводов и др. Чем длительнее используются ГКС, тем существеннее нежелательные последствия.

Целью нашего исследования было оценить эффективность педиатрической трансплантационной программы в стране за период 2009—2016 гг. и протоколов иммуносупрессивной терапии с разными дозами ГКС.

Для оценки эффективности трансплантационной программы в исследование включены все дети (88 из Беларуси и 30 — из стран ближнего зарубежья: Украины — 26, Грузии — 3, Казахстана — 1), получившие графт в 2009—2016 гг. Характеристики реципиентов и доноров почки представлены в табл. 1 и 2. В качестве критерия эффективности использовалась выживаемость трансплантата и пациента.

У 77 детей проведен анализ эффективности иммуносупрессивной терапии. Выделены 3 группы: 1-я — 4 детей (Ме

возраста — 14,4 [10,9—15,7] лет) с отменой ГКС в течение 5 дней после операции; 2-я — 17 (16,4 [12,8—17,9] лет) с уменьшенной дозой ГКС; 3-я — 56 (10,5 [2,3—17,5] лет) со стандартной дозой ГКС. Группы различались схемой приема ГКС: в 1-й группе в 1-й день после Тх доза преднизолона (П) составляла 60 мг/м² с постепенным снижением в последующие дни и полной отменой к 5-му дню (первые 14 дней доза ММФ — 1200 мг/м²/сут, далее — 600 мг/м²/сут) [1]; во 2-й группе доза П — 15 мг/сут (при массе тела 40—60 кг) или 20 мг/сут (при массе тела >60 кг) — в 1—14-й день после Тх с дальнейшим снижением на 2,5 мг каждые 2 нед и переходом на 5 мг через день после 3 мес после Тх. Данный протокол предложен авторами и использовался только при немедленной функции графта и массе тела ребенка >40 кг. В 3-й группе доза П в 1-й день составила 60 мг/м², во 2—7-й дни — 40 мг/м², через 2—4 нед — 30 мг/м² и т.д. с переходом на прием 5 мг через день после 3 мес после Тх [2—4].

Почечная функция оценивалась по расчетной скорости клубочковой фильтрации — рСКФ (*bedside* формула Шварца [5]) в 4 точках: на 5-й день, при выписке из стационара, через 6 и 12 мес после Тх. Определяли также частоту клинически значимых инфекционных осложнений (фебрильные инфекции мочевых путей, пневмонии, инвазивная цитомегаловирусная инфекция и т.д.) в каждой из групп и частоту госпитализаций на 1-м году после Тх.

Для статистической обработки результатов использовали программы Microsoft Excel 2010, Statistica 10. Для количественных значений с нормальным распределением рассчитывали средние величины и стандартное отклонение ($M \pm SD$), применяли параметрические методы сравнения (*t*-критерий Стьюдента). При распределении, отличном от нормального, рассчитывали медиану с квартилями Ме (P25; P75) или медиану с диапазоном крайних значений Ме (Min-Max) и использовали непараметрические методы сравнения (*U*-критерий Манна—Уитни). Для сравнения 2 групп по качественному бинарному признаку строили четырехпольные таблицы абсолютных частот и использовали χ^2 Пирсона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1

Характеристика реципиентов почечного трансплантата; n (%)

Показатель	Вид трансплантации	
	трупная; n=107 (89,1%)	родственная; n=13 (10,9%)
Возраст, годы:	13,6 (9,5; 16,4)	11 (8,6; 14,3)
0–4	6 (5,6)	1 (7,7)
5–9	24 (22,4)	3 (23,1)
10–14	35 (32,7)	6 (46,1)
15–17	42 (39,3)	3 (23,1)
Пол (мужской)	62 (57,9)	10 (76,9)
Повторная трансплантация*	3 (2,8)	1 (7,7)
Гражданство:		
РБ	81 (75,7)	9 (69,2)
другие страны	26 (24,3)	4 (30,8)
Длительность ожидания трупного трансплантата**, годы	0,49 (0,22; 1,01)	0,83 (0,36; 1,73)
0–0,25	30 (31,6)	1 (25)
0,26–0,99	41 (43,2)	1 (25)
1,00–1,99	17 (17,9)	1 (25)
≥2	7 (7,4)	1 (25)
Метод ЗПТ до трансплантации:		
ПД	57 (53,3)	5 (38,5)
ГД	48 (44,9)	6 (46,2)
ПД+ГД	1 (0,9)	0 (0)
без диализа	1 (0,9)	2 (15,4)
Виды нарушения пассажа мочи и лечение:		
норма	90 (84,1)	11 (84,6)
аппендикovesикостома	3 (2,8)	0
аппендикovesикостома + аугментация МП	4 (3,7)	2 (15,4)
интермиттирующая катетеризация МП	5 (4,7)	0 (0)
консервативная терапия нейрогенного МП	5 (4,7)	0 (0)
Групповая принадлежность:		
O (I)	37 (34,6)	3 (23,1)
A (II)	36 (33,6)	4 (30,7)
B (III)	24 (22,4)	6 (46,2)
AB (IV)	10 (9,3)	0

Примечание. * — результаты и первой, и повторной трупной трансплантации у 2 детей, включенных в исследование; ** — рассматривались все пациенты, внесенные в лист ожидания почечного трансплантата с апреля 2009 г.; МТ — мочевого пузыря

Таблица 2

Характеристика доноров почечного трансплантата; n (%)

Показатель	Вид трансплантации	
	трупная, n=107 (89,1%)	родственная, n=13 (10,9%)
Возраст, годы	36 (25,5; 42,0)	36 (29; 45)
<18	4 (3,7)	0 (7,7)
18–29	33 (30,8)	4 (23,1)
30–39	27 (25,2)	4 (46,1)
40–49	39 (36,4)	5 (23,1)
50–59	4 (3,7)	0 (0)
Пол (мужской)	74 (69,2)	10 (76,9)
Причины смерти мозга донора:		
черепно-мозговая травма	70 (68)	—
инфаркт мозга	26 (25,2)	—
разрыв аневризмы	5 (4,9)	—
суицид	2 (1,9)	—
Групповая принадлежность:		
O (I)	52 (48,6)	3 (23,1)
A (II)	28 (26,2)	4 (30,7)
B (III)	21 (19,6)	6 (46,2)
AB (IV)	6 (5,6)	0

Выполнено 120 трансплантаций 118 детям. Наиболее часто (в 89,1% случаев) проводилась пересадка почки от умершего донора (трупная). Возраст большинства реципиентов – старше 4 лет; преобладали лица мужского пола; на долю белорусов приходилось 75% операций, чаще ПД предшествовал Тх (см. табл. 1). Медиана длительности ожидания трупного трансплантата составила 6 мес, причем 75% опе-

раций выполнены в 1-й год после внесения в лист ожидания. Длительный период ожидания пересадки почки часто побуждал родителей ребенка выступить в качестве донора. У 15% детей имелись тяжелые органические или функциональные нарушения со стороны МП, которые в ряде случаев подлежали хирургической коррекции (аугментация МП ± аппендикovesикостомия по Митрофанову) до Тх. Чаще у реципиентов встречались О (I) и А (II) группы крови (см. табл. 1).

Медиана возраста доноров – как трупной, так и родственной почки – составила 36 лет; чаще это были мужчины, а основной причиной смерти мозга выступали черепно-мозговые травмы. Большинство доноров имели группу крови 0 (I); см. табл. 2.

Врожденные и наследственные заболевания почек у 66,1% реципиентов явились причиной тХПН (наиболее частыми из них были гипоплазия, дисплазия почек), реже – хронические гломерулонефриты и острая почечная недостаточность – ОПН (табл. 3).

Медиана несовпадений (идеальный вариант – их отсутствие) при трупной трансплантации составила 4, что обусловлено подбором донорского органа в большинстве случаев только по I классу HLA; при этом предшествующие антитела определялись у 2 реципиентов с уровнем 5% у каждого (табл. 4). Наименьшая длительность холодовой ишемии графта отмечалась при родственной трансплантации (забор почки осуществлялся во взрослой клинике с последующей ее транспортировкой в детский госпиталь). У детей с массой тела <20 кг донорская почка чаще имплантировалась в брюшную полость; практически у всех пациентов производилось стентирование мочеточника пересаженной почки для профилактики его стеноза. Хирургические осложнения встречались у 20 (16,7%) детей, которые требовали у 15 (12,5%) пациентов повторных релапаротомий. Частота нехирургических осложнений также была невелика 17 (14,2%), преимущественно за счет развития тяжелой полиурии (у 1 ребенка с массой тела 16 кг объем суточного диуреза достигал 19,9 л); см. табл. 4.

117 (97,5%) трансплантаций почки из 120 проведены успешно, дети выписаны из стационара с функционирующими графтами, включая всех 30 пациентов из-за рубежа (рис. 1). Из 3 детей с первично-нефункционирующими трансплантатами, которые были удалены в первые дни после пересадки, 1 ребенок в течение года был трансплантирован, 1 переведен на ГД и в последующем через 6 мес умер от инфекционных осложнений, 1 переведен во взрослую службу, получая ГД. Из успешных Тх: у 1-го ребенка в течение 1 нед после операции диагностирован возврат фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), который привел к потере графта через 1 год и 7 мес, затем через 10 мес проведена повторная трансплантация; у 2-го ребенка развился криз отторжения трансплантата с потерей его функции из-за отказа ребенка от приема иммуносупрессоров. На 31 декабря 2016 года 43 пациента переведены во взрослую нефрологическую службу, 41 (95,3%) из которых – с функционирующим графтом (см. рис. 1). Выживаемость трансплантатов за время пребывания пациентов в педиатрической службе составила 94,4% (1-летняя – 95,5%, 3-летняя – 91,7%), выживаемость реципиентов – 100%. 1-летняя выживаемость трансплантата в странах с развитой экономикой находится в пределах 95–100%, 5-летняя – 75–95%, выживаемость реципиентов в эти временные промежутки составляет соответственно 97–100 и 70–100% [6].

Таблица 3
Этиология почечных заболеваний, приведших к тХПН

Причины тХПН	n	%	%
Гипоплазия, дисплазия почек	24	20,4	66,1
Инфравезикальная обструкция	15	12,7	
Врожденный нефротический синдром	6	5,1	
Поликистозная болезнь почек	5	4,2	15,3
Другие врожденные и наследственные заболевания почек	28	23,7	
Хронический гломерулонефрит	22	18,6	18,6
Исход ОПН (включая ГУС)	9	7,6	15,3
Неуточненная этиология	8	6,8	
Прочие	1	0,9	
Всего	118	100	100

Примечание. ГУС – гемолитико-уремический синдром; в 4-й графе показана значимость врожденных и наследственных заболеваний почек.

Таблица 4
Характеристика операций по трансплантации почки, осложнений и совместимости реципиент-донор

Причины тХПН	Величина показателя
Число HLA несовпадений: трупная трансплантация родственная трансплантация	4 (2–5) 3 (1–3)
Число пациентов с предсуществующими антителами; n (%)	2 (1,7)
Длительность операции по трансплантации почки, ч	3,27±0,75
Длительность холодовой ишемии, ч: немедленная функция графта отсроченная функция графта родственная Тх	10,3±3,0 12,6±3,9 3,9±1,0
Место трансплантации донорской почки; n (%): забрюшинно интраперитонеально	66 (55) 54 (45)
Стентирование мочеточника графта; n (%)	111 (92,5)
Хирургические осложнения; n (%): гематомы кровотечение из артериального анастомоза и др. высокая кишечная непроходимость прочие	20 (16,7) 5 (4,2) 4 (3,2) 6 (5) 5 (4,2)
Нехирургические осложнения; n (%): тяжелая полиурия отек легких пневмония гипергликемия анафилактический шок на базиликсимаб	17 (14,2) 10 (8,3) 2(1,7) 2 (1,7) 2 (1,7) 1 (0,8)

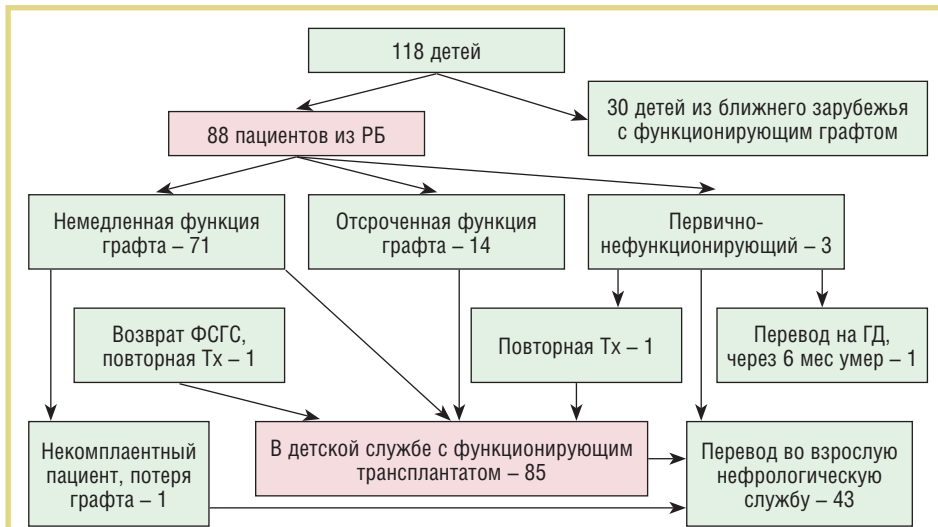


Рис. 1. Исходы трансплантации почки у детей в Беларуси (2009–2016)

Характеристика пациентов, включенных в исследование эффективности разных протоколов иммуносупрессивной терапии, представлена в табл. 5. Пациенты, получавшие стандартный протокол ГКС, были моложе детей других групп; в исследовании преобладали мальчики; отсутствовала разница между группами в длительности ожидания почечного трансплантата и числе несовпадений по HLA антигенам в системе реципиент–донор, как и в частоте родственных Тх (см. табл. 5).

У 3 из 4 детей 1-й группы пришлось прервать исследование в связи с развитием острого криза отторжения трансплантата, что требовало назначения пульс-терапии ГКС у 1-го ребенка и возврата к стандартной ГКС-терапии у 2 пациентов. Неэффективность данной схемы обусловлена тем, что подбор донорского органа у этих детей осуществлялся только по I классу HLA. Успешным данный протокол оказался только у 1 пациента – после родственной Тх с полным совпадением по HLA II класса.

Протокол с уменьшенной дозой ГКС у детей с массой тела >40 кг и немедленной функцией трансплантата оказался эффективным, о чем свидетельствуют отсутствие разницы между группами в рСКФ к концу 1-го года после Тх, меньшее число госпитализаций и тяжелых инфекционных осложнений (рис. 2, см. табл. 5).

Программа трансплантации почки у детей в РБ за период 2009–2016 г. является успешной: проведено 120 трансплантаций почки; 30 детей из-за рубежа выписаны с функционирующим почечным трансплантатом; отмечены только 5 потерь графта у белорусских детей (3 первично-нефункционирующих, у 1 – возврат ФСГС и в 1 случае – некомплаентность ребенка); за время пребывания пациентов в педиатрической службе наблюдалась 100% выживаемость

Таблица 5

Характеристика пациентов и параметров эффективности разных протоколов иммуносупрессивной терапии

Показатель	Группа			p
	1-я (n=4)	2-я (n=17)	3-я (n=56)	
Возраст, годы	14,4 (12,4; 15,4)	16,4 (15,4; 17,3)	10,5 (8,5; 13,5)	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,0001$
Пол (мужской), n (%)	4 (100)	13 (76,5)	31 (55,4)	–
Трупная / родственная Тх	3 / 1	16 / 1	52 / 4	–
Длительность ожидания трупной Тх, годы	0,33 (0,08; 0,58)	0,42 (0,08; 1)	0,58 (0,33; 0,83)	–
Число несовпадений	3,5 (2; 4)	4 (3; 4)	4 (3; 4)	–
рСКФ на 5-й день после Тх, мл/мин/1,73м ²	61 (37,8; 77,9)	50,2 (37,9; 61,5)	67,4 (29,6; 84,3)	–
рСКФ при выписке после Тх, мл/мин/1,73м ²	53,3 (46,6; 57,7)	62,3 (51,7; 75,7)	71,8 (62,8; 80,7)	$p_{1-3} < 0,01$
рСКФ через 6 мес после Тх, мл/мин/1,73м ²	61,5 (55,6; 68)	65,4 (59,8; 74,7)	73,3 (57,7; 88,5)	–
рСКФ через 1 год после Тх, мл/мин/1,73м ²	61,8 (61,2; 69,3)	65,5 (54,1; 80)	69,9 (60,2; 79,9)	–
Частота госпитализаций в 1-й год после Тх, %	75	5,9	44,6	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$
Частота тяжелых инфекционных осложнений, %	50	0 (0)	23,2	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

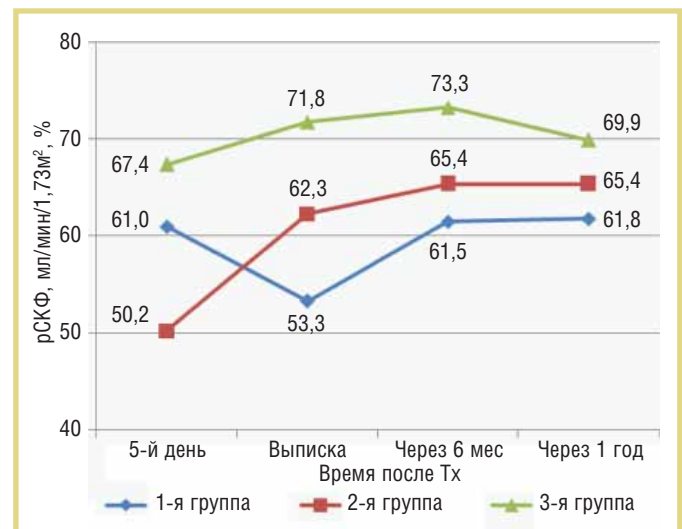


Рис. 2. Динамика рСКФ у детей после трансплантации почки в зависимости от протокола иммуносупрессивной терапии

реципиентов и 94,4% – трансплантатов (1-летняя – в 95,5% случаев, 3-летняя – в 91,7%).

Схему иммуносупрессивной терапии с быстрой отменой ГКС не следует использовать у детей с подбором донорского органа только по I классу HLA. Данный протокол должен рассматриваться только при полном совпадении по антигенам II класса HLA (DqB1) реципиента и донора. Предложенный нами протокол иммуносупрессивной терапии с редуцированной дозой ГКС (2-я группа) продемонстрировал эффективность, поскольку рСКФ в этой группе к 1-му году после трансплантации почки не отличалась от таковой в группе со стандартной схемой приема ГКС. Кроме того, данный протокол позволяет уменьшить частоту тяжелых инфекционных осложнений и госпитализаций.

Литература

1. Grenda R., Watson A., Trompeter R. et al. A Randomized Trial to Assess the Impact of Early Steroid Withdrawal on Growth in Pediatric Renal Transplantation: The TWIST Study // *Am. J. Transplant.* – 2010; 10 (4): 828–36.
2. Rees L., Webb N., Brogan P. *Pediatric nephrology* / Oxford University Press, 2007; 618 p.
3. Fine R., Webber S., Olthoff K. et al. *Pediatric Solid Organ Transplantation* / Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2007; 470 p.
4. Байко С.В., Сукало А.В. Протокол ведения детей после родственной трансплантации почки // *Нефрология.* – 2013; 17 (3): 26–32.
5. Schwartz G., Muñoz A., Schneider M. et al. New equations to estimate GFR in children with CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009; 20 (3): 629–37.
6. Rees L. Long-term outcome after renal transplantation in childhood // *Pediatr. Nephrol.* – 2009; 24 (3): 475–84.

KIDNEY TRANSPLANTATION IN CHILDREN IN THE REPUBLIC OF BELARUS: OPTIMIZATION OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

S. Baiko¹, Candidate of Medical Sciences; Professor **A. Sukalo**^{1,2}, MD, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus

¹Belorussian State Medical University, Minsk, Belarus

²National Academy of Sciences of Belarus, Minsk

In the period 2009-2016, the main results of the children's kidney transplantation program in the Republic of Belarus were recipients' survival of 100% and graft survival of 94.4%. The immunosuppressive therapy protocol with a lower glucocorticosteroid dose demonstrated its efficiency in children weighting >40 kg, as well as immediate graft function.

Key words: nephrology, kidney transplantation, children, survival, corticosteroids.