

**Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний медичний університет**

В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ

*Навчальний посібник
для лікарів-інтернів*

**Харків
2013**

УДК 616.61-008.64-089.843
ББК 56.9
А 50

Р е ц е н з е н т и :

Власенко М.О. – д-р мед. наук, проф. (ХМАПО)
Більченко О.В. – д-р мед. наук, проф. (ХМАПО)

*Затверджено вченою радою ХНМУ.
Протокол № 8 від 19.09.2013.*

Лісовий В.М., Андон'єва Н.М.

А 50 Актуальні питання трансплантації нирки : навч. посібник для лікарів-інтернів. – Харків : ХНМУ, 2013. – 184 с

У навчальному посібнику висвітлені основні розділи трансплантації нирки. Представлені не лише клінічні, але й соціальні, правові та моральні аспекти трансплантації. Викладені питання відбору та підготовки донорів і реципієнтів, ведення раннього та віддаленого посттрансплантаційного періоду, представлені протоколи сучасної імуносупресії.

Видання призначене для лікарів-інтернів всіх лікарських спеціальностей, а також студентів медичних вузів.

УДК 616.61-008.64-089.843
ББК 56.9

© Харківський національний медичний університет, 2013

© Лісовий В.М., Андон'єва Н.М.,
2013

Життя і здоров'я людини є найвищою цінністю в усьому світі. Медицина постійно розвивається, шукає нові шляхи та методи лікування, які допомагають боротися з багатьма захворюваннями.

Популяція пацієнтів зі хронічною хворобою нирок, які потребують проведення діалізу, стрімко зростає у зв'язку з епідемією цукрового діабету, старінням населення, змінами екології. Інтеграція методів нирковозамісної терапії дозволяє не тільки зберегти життя хворим із порушенням ниркових функцій, а й забезпечити його якість. Трансплантація нирки є методом вибору лікування пацієнтів з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності в усьому світі визнана одним з головних досягнень сучасної медицини.

Трансплантація сьогодні є однією з найбільш наукомістких сучасних медичних технологій, що динамічно розвивається. Пересадка клітин, тканин, органів допомагає зберегти життя безнадійним хворим. Завдяки цим операціям у різних країнах врятовані тисячі людей, які колись були приречені на смерть або інвалідність. Як метод лікування трансплантація показана при великій кількості найрізноманітніших захворювань, найчастіше вона є єдиним способом порятунку людського життя.

Трансплантація – це спеціальний метод лікування, що полягає в пересадці реципієнтові органа або іншого анатомічного матеріалу, узятих у людини або тварини.

Трансплантація, поєднуючи багато напрямків медичної науки, є самостійною галуззю охорони здоров'я. На підставі показників надання трансплантологічної допомоги населенню визначають рівень розвитку охорони здоров'я країни в цілому.

ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ

Трансплантація нирки – результат напруженої самовідданої роботи багатьох поколінь учених, однак реальністю вона стала лише в ХХ ст. Історія свідчить про неймовірно складний і болісний процес становлення цього розділу медицини, але нарешті мрія здійснилася, та нова глава в історії людства була відкрита.

До початку ХХ ст. створилися передумови для виконання трансплантації органів: були добре вивчені анатомія, фізіологія і доведена можливість їхнього виживання за межами організму, вирішена проблема зшивання судин, питання асептики, антисептики і анестезії. Причинами вибору нирки як основного органа для пересадки як у тварин, так і у людини були її парність, великий калібр і довжина судин і сечоводу, а також можливість його виведення на шкіру. У січні 1902 р. віденський хірург Е. Ульман доповів про першу трансплантацію нирки і представив козу з пересадженою їй на шию ниркою собаки. 100 членів Королівського товариства хірургів спостерігали виділення сечі з сечоводу. Демонстрація спричинила великий резонанс у медичних колах. Цього ж року А. Каррель незалежно від Е. Ульмана опублікував у Ліонському хірургічному журналі роботу про техніку накладання судинних анастомозів і пересадження органів. Незважаючи на незначні строки виживання трансплантата А. Каррель був переконаний, що в майбутньому трансплантація нирки може мати практичне значення при лікуванні пацієнтів із брайтовою хворобою. Надалі з 1904 р. А. Каррель продовжив роботу в Чикаго (США) разом із С.С. Guthri, а потім у Рокфеллерівському інституті в Нью-Йорку. В 1908 р. він виконав аутотрансплантацію нирки у собаки, після чого видалив контрлатеральну нирку. Через рік собака народила 11 цуценят і загинула від кишкової непрохідності в 1910 р. При розтині морфологічних змін у пересадженій нирці виявлено не було. В 1912 р. за серію блискучих робіт із техніки трансплантації А. Каррелю була присуджена Нобелівська премія. Таким чином, технічно проблема трансплантації нирки була вирішена.



Алексис Каррель (1873–1944)

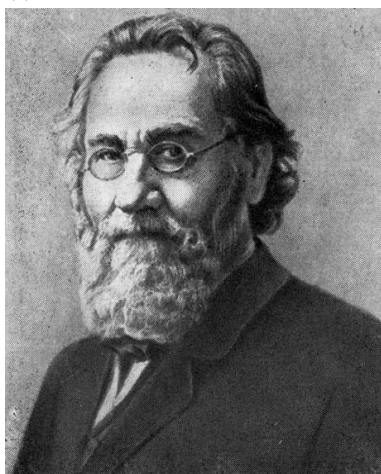


Mathieu Jaboulay (1860–1913)

У 1906 р. М. Jaboulay повідомив про першу спробу пересадки нирки свині в ліктьову ямку жінки, що страждала на нефротичний синдром. У першу добу було отримано 1 500 мл сечі, що містила 16 г сечовини, але потім функція трансплантата припинилася, і на третю добу він був вилучений. За кілька років аналогічні й теж невдалі спроби трансплантації нирок повторили Е. Unger (1908) і Schonstadt (1913). Перші результати підтвердили, що при аутотрансплантації виживаємість нирки становить роки, незважаючи на денервацію і перетинання лімфатичних судин, при алотрансплантації –

дні–тижні, при ксенотрансплантації – години. Природа індивідуальних відмінностей і механізм руйнування трансплантата були незрозумілі, але імовірно його пов'язували з біохімічною реакцією ферментів крові проти трансплантата в результаті феномена анафілаксії. Термін «трансплантаційна імунологія» з'явився завдяки роботам І. Мечникова (вихованця Харківського університету, лауреата Нобелівської премії 1908 р.), що вивчав взаємодію організму і чужорідних клітин та тканин.

А. Каррель у 1914 р. підкреслював, що після успіхів в оперативній техніці дослідження повинні бути сконцентровані на методах запобігання реакції «хазяїн проти трансплантата». Однак того року почалася світова війна і втрата в першовідкривачів інтересу до проблеми у зв'язку з безрезультатністю їхніх зусиль тривали протягом десятиліть. У 1923–1924 р. важливий внесок у цьому напрямку зробив С.С. Williamson із клініки Меїо (Рочестер, США), який вивчав морфологічні зміни в нирках після трансплантації і показав значення сумісності донора та реципієнта за групою крові.



Ілля Ілліч Мечников
(1845–1916)

Першу трансплантацію від людини до людини виконав 3 квітня 1933 р. у Харкові професор Ю.Ю. Вороний, пересадивши нирку 26-літній жінці із гострою нирковою недостатністю, яка (за офіційною версією) з суїцидальною метою отруїлася сулемою. Трансплантат був вилучений через 6 год після смерті 60-літнього чоловіка від черепно-мозкової травми і пересаджений на стегнові судини під фасцію стегна з виведенням сечоводу на шкіру. Трансплантований орган повинен був забезпечити виведення отрути і замінити функцію власних нирок до її відновлення. Після зшивання судин і включення нирки до кровообігу виділилась незначна кількість сечі. Через 2 доби після проведення переливання крові хвора померла.



Юрій Юрійович Вороний
(1985–1961)

Усього Ю.Ю. Вороний виконав п'ять пересадок трупної нирки, у двох випадках хворі вижили завдяки відновленню функції власних нирок. Передбачалося, що одужання було пов'язане з вісцero-кортико-вісцеральним рефлексом розгальмовування з пересадженої нирки через центральну нервову систему на власні нирки (відповідно до вчення І.П. Павлова).



Richard H Lawler
(1896–1982)

У 1950 р. R. Lawler у Чикаго (США) вперше виконав пересадку нирки на судинну ніжку після видалення нирки у хворій на полікістоз. Був накладений уретероуретероанастомоз. Функція трансплантата підтверджувалася хромоцистоскопією, яка була виконана на 52-у добу після операції. Надалі функціональні дослідження не проводилися, але через 6 міс було виявлено, що трансплантат повністю зруйнований; хвора жила ще деякий час завдяки контрлатеральній полікістозній нирці.

У січні 1951 р. С. Dubost у Парижі вперше пересадив нирку 44-річній жінці з пієлонефритом і нирковою недостатністю на клубові судини. Донорська нирка була забрана відразу після гільйотинування засудженого на страту злочинця. Через 1 год 50 хв трансплантат почав виділяти сечу, але на 17-у добу хвора померла від уремії. Того ж року в Парижі ще два колективи, які очолювали М. Servell і R. Kuss, виконали вісім трансплантацій. Незважаючи на зменшення часу ішемії внаслідок використання живих донорів, відмивання нирок від крові, використання антикоагулянтів і кортизону, хворі померли. В 1951–1953 р. D. Hume, J. Merrill, J. Muiray (США) виконали дев'ять трансплантацій нирок із виведенням сечоводу на шкіру стегна. Неочікувано успішною виявилася операція, проведена в 1952 р. молодому лікареві з гломерулонефритом. Час ішемії становив 180 хв і лише до 20-ї доби після операції відзначене виділення до 3 л сечі пересадженою ниркою. Хворого виписали через 3 міс із нормальним рівнем сечовини в крові, але через 5 міс він помер від серцевої недостатності на тлі кризи відторгнення трансплантата.



Charles Dubost (1914–1991)



Marceau Servelle (1912–2002)



Rene Kuss (1913–2006)



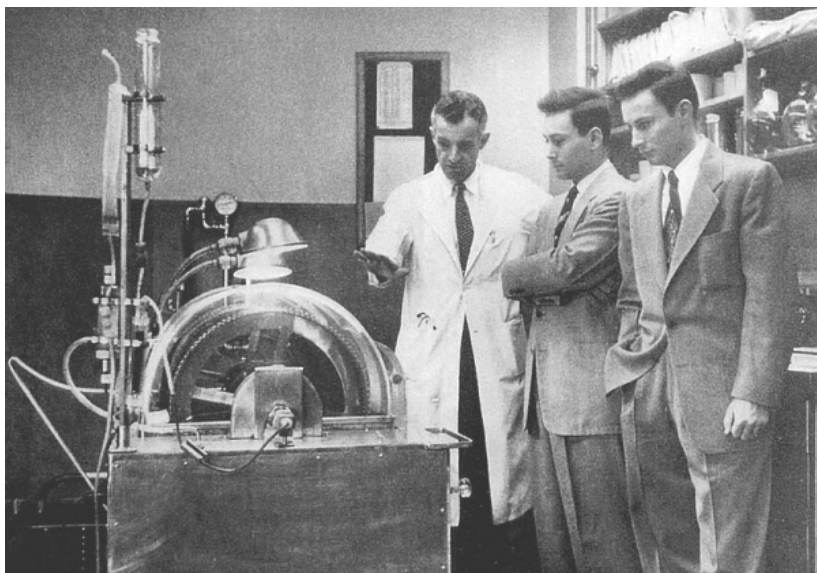
Gordon Murray (1894–1976)



David Hume (1917–1973)

В 1952 р. у Парижі Vayss і Oeconomias пересадили нирку від матері її 16-річному синові, у якого в результаті травми була вилучена єдина нирка. Час ішемії складав 55 хв. Трансплантат відновив функцію відразу ж після включення нирки у кровообіг і рівень сечовини в крові нормалізувався на третю добу. Однак на 20-у добу розвинулася анурія і хворий помер. Підсумком цих, здавалося би, даремних зусиль є два дуже важливі висновки: 1) для успіху необхідно максимально зменшити час ішемії трансплантата; 2) варто виконувати пересадку від генетично близьких донорів.

Довгоочікуваний успіх прийшов у 1954 р., коли після численних досліджень у Бостоні Дж. Мюррей і Дж. Меррил виконали трансплантацію родинної нирки від живого донора. Донором був 23-річний чоловік, реципієнтом – його однойцевий близнюк, що страждав на гломерулонефрит і ниркову недостатність. Трансплантація була проведена за паризьким методом – на клубові судини і з анастомозуванням сечоводу і сечового міхура. Час ішемії трансплантата складав 1,5 год. Його функція відновилася одразу, і рівень сечовини в крові швидко нормалізувався. Через 6 міс власні нирки реципієнта були вилучені у зв'язку з артеріальною гіпертензією. Надалі він створив родину й повернувся до роботи і нормального життя, проживши більше 20 років після операції. В 1991 р. Дж. Мюррей за внесок у розвиток трансплантології став лауреатом Нобелівської премії.



Джон Меррил, нефролог (ліворуч) поясніє роботу тоді нової машини, так званої штучної нирки, Ричарду Херрику (в центрі), який став донором нирки для свого брата-близнюка Рональда (праворуч) (електронний ресурс:

<http://www.renalmed.co.uk/history-of/renal-transplant>)

Однак пересадка нирки між близнюками не вирішувала проблеми лікування ниркової недостатності. Крім цього, в 30 % реципієнтів з 19 успішних пересадок між близнюками розвинувся гломерулонефрит трансплантата. Тому надзвичайне значення мали фундаментальні дослідження, які проводив Р. Medawar (лауреат Нобелівської премії 1960 р.), що встановив важливу роль лімфоцитів у реакції відторгнення. Вони були названі імунокомпетентними клітинами. В 1952 р. Ж. Доссе, лауреат Нобелівської премії 1980 р., відкрив комплекс гістосумісності людини. Дослідження Vain і Prehlin у 1955 р. підтвердили, що тотальне опромінення дозволяє пригнітити функцію кісткового мозку і лімфоїдної тканини і перешкоджає розвитку кризу відторгнення трансплантата. В 1959 р. у Бостоні, де була виконана перша успішна пересадка нирки між однойяцевими близнюками, здійснена трансплантація між неоднойяцевими близнюками після двох опроміньєнь реципієнта в дозі 250 й 200 рад з інтервалом у 2 тиж. Надалі у зв'язку з кризами, що траплялися, протягом 1 тиж кожного місяця проводилися повторні опромінення невеликими дозами. Пацієнт вів нормальне життя 20 років і помер від серцевої недостатності. Через кілька місяців

таку ж операцію виконали в Парижі 27-річному чоловіку. Хворий прожив 26 років і помер від раку сечового міхура.



Peter Brian Medawar (1915–1987)



Jean Dausset (1916–2009)

Перші вдалі пересадки нирки від неспоріднених донорів були виконані в 1960 р. у Парижі R. Kuss і M. Legrain. Реципієнти прожили 13 і 18 міс. Опромінення поєднувалося з призначенням 6-меркаптопурину в дозі 50 мг/доб і кортизону – 40 мг/доб. Підставою для цього було дослідження R. Calne (Кембридж, Великобританія), що показало на рік раніше високу імуносупресивну активність 6-меркаптопурину у тварин. У 1960 р. W. Goodwin вперше спробував відмовитися від опромінення і використати тільки хіміопрепарати – метотрексат і циклофосфамід у зв'язку з високою (більше 70 % протягом першого місяця) летальністю при опроміненні. Трансплантат функціонував 5 міс, реципієнт помер від медикаментозної інтоксикації.

У 1960 р. почате використання азатіоприну (імурану), менш токсичного, ніж попередні препарати. До 1962 р. після серії експериментів над тваринами, виконаних разом із R. Calne і J. Murray у Бостоні, були представлені результати трансплантації нирок у 16 пацієнтів, що одержували азатіоприн та преднізолон. У 13 із них трансплантат функціонував більше року. Доведена ефективність поєднання азатіоприну з преднізолоном, які стали базовими препаратами в трансплантації на наступні 20 років і дозволили поступово зробити трансплантацію органів реальністю.

У 1963 р. у Вашингтоні відбувся перший конгрес трансплантологів, на якому були присутні 30 учених із США, Франції, Великобри-

танії і були підбиті підсумки 244 трансплантацій нирок, виконаних на той час. Пацієнтів, що прожили більше 1 року, можна було перерахувати по пальцях. У зв'язку з цим постало питання про моральні питання при виконанні трансплантацій від живих неспоріднених донорів. Зроблено висновки щодо можливостей трансплантації від трупів, необхідності холодової консервації і ефективності використання преднізолону і азатіоприна. Жоден присутній на конференції вчений не знав, що деякі пацієнти житимуть і через 30 років завдяки трансплантації.

У 1963–1964 рр. у зв'язку з появою ефективних імуносупресивних препаратів у різних центрах робилися спроби трансплантації нирок від мавп. Найбільш придатними виявилися шимпанзе. Найвдалішою була операція, виконана К. Reernstra у Новому Орлеані, після якої 23-літня жінка прожила 9 міс. Надалі ксенотрансплантації були залишені через поліпшення результатів алотрансплантацій і лише в 80-х роках до цієї теми повернулися знову у зв'язку з дефіцитом донорських органів.

Після 1963 р. швидкий прогрес у трансплантації був забезпечений завдяки трьом принциповим нововведенням у нефрології і хірургії. По-перше, з'явилися центри програмного гемодіалізу. Після винаходу апарата «штучна нирка» В. Кольфом у 1943 р. і артеріовенозного шунта Б.Х. Скрибнером у 1960 р. стало можливим протягом тривалого часу підтримувати життя хворих із нирковою недостатністю та створювати листи очікування реципієнтів.

По-друге, виникла можливість одержувати трансплантати від донорів з мозковою смертю. В 1959 р. французькі нейрофізіологи Wertheimer і Jouvet сформулювали поняття «поза межна кома», у подальшому перейменоване в «смерть мозку», і визначили її ознаки. Нове визначення смерті за таким критерієм дозволило G. Alexander уперше в 1963 р., а потім Ж. Амбурже в 1964 р. виконати вилучення нирки у донора із серцебиттям. Із цього часу ішемія трансплантата, яка становила колись 95–300 хв, зменшилася до 30–60 хв, що зробило революцію в трансплантації нирки і сприяло пересадженню інших органів. У 1965 р. вилучення органів при мозковій смерті було дозволено в США при обов'язковій згоді на операцію родичів загиблого. У 1968 р. міністерство соціального захисту Франції також видало декрет, що дозволяє вилучення органів для лікувальних цілей в умовах мозкової смерті донора. У Великобританії аналогічна постанова прийнята в 1967 р. Пізніше у всіх розвинених країнах світу були прийняті закони про трансплантацію органів, у яких зафіксовано, що критерієм смерті донора є смерть мозку.

По-третє, прогрес у трансплантації пов'язаний із появою індивідуального підбору пари донор–реципієнт за результатами тканинної біосумісності. Спроби підвищити ефективність імуносупресії завдяки зменшенню кількості циркулюючих лімфоцитів шляхом дренування грудної лімфатичної протоки не виправдалися. У середині 1960-х М. Woodruff, А. Monaco, Р. Medawar почали розробки з використання антилімфоцитарної сироватки. Вона викликала імуносупресію, але через ряд ускладнень широко не застосовувалася, і лише в наступне десятиліття вдалося домогтися високочистих препаратів і налагодити випуск антитимоцитарного глобуліну і ортоклону-3, що дозволяють у 90 % випадків зупинити стероїдорезистентні кризи відторгнення.



Борис Васильович Петровський
(1908–2004)

У СРСР перші успішні ало-трансплантації нирок як від живого родинного донора, так і від трупа виконані Б.В. Петровським у 1965 р. У 1968 р. у Москві був створений спеціалізований науково-дослідний інститут трансплантації і штучних органів, призначений сприяти розвитку служби трансплантації органів і тканин у країні.

У 1967 р. відбулися конгрес Міжнародного товариства трансплантологів і ще 6 міжнародних конгресів, присвячених трансплантології. Доведено чітку залежність між результатами трансплантації і сумісністю за антигенами гістосумісності, а також якістю консервації. До 1970 р. у світі було виконано 1 200 трансплантацій нирок. Процес становлення відбувся. Технічні аспекти трансплантації нирки надалі продовжували вдосконалюватися у зв'язку з мультиорганним забором органів, а також поєднаними пересадженнями нирок й інших органів (печінки, підшлункової залози), пересадженням підковоподібної нирки, нирок з множинними судинами. Створення розчину внутрішньоклітинного типу для безперфузійної холодової консервації Ж. Колінзом і Ф. Бельцером (Сан-Франциско, США) з 1967 р. дозволило гарантувати життєздатність ниркового трансплантата протягом 24 год. Того ж року G. Opelz і Р. Terasaki доповіли про позитивний вплив передтрансплантаційної трансфузії крові на результати операції. Передбачалося, що при цьому відбувається селективна блокада протитрансплантаційного імунітету.

У 1970 р. у рамках програми пошуку нових антибіотиків із найпростіших грибків (*Tolypocladium inflatum*) у дослідницькій лабораторії фірми Сандоз у Базелі (Швейцарія) був виділений циклічний поліамід, названий циклоспорином А. Він характеризувався слабкою протигрибковою дією. Однак керівник відділу J. Bogel звернув увагу на його цитостатичні властивості. Циклоспорин А в 300 разів активніше кортикостероїдів і азатіоприну перешкоджав проліферації лімфоцитів. У 1976 р. препарат був переданий для апробації в клінічних умовах, а в 1979 р. з'явилася перша публікація про його високу ефективність при трансплантації органів (R. Calne). Установлено, що циклоспорин інгібує інтерлейкін-2, який стимулює проліферацію клітин, що беруть участь у реакції відторгнення. Надалі цей препарат одержав комерційну назву «сандимун». Дослідження показали, що він має і негативні властивості – нефротоксичність, гепатотоксичність та ін. Тому в подальшому частіше його застосовували в поєднанні зі стероїдами і цитостатиками, що дозволяло знизити дозу кожного з цих препаратів. Сандимун вдихнув нове життя у трансплантологію, якісно змінивши результати трансплантації органів і дозволивши довести річну виживаємість реципієнтів і трансплантатів відповідно до 95 і 90 %. Таким чином, людство всупереч біологічним законам відвоювало право на життя хворих із нирковою недостатністю шляхом трансплантації нирки і вийшло на нові рубежі своєї історії.

СПЕЦИФІКА БІОЕТИКИ В ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ

Трансплантологія нерозривно пов'язана з низкою основних принципів.

У суспільній думці трансплантації органів належить неоднозначне місце. Спектр її оцінювання перебуває в межах від незаперечно позитивного відношення до категоричного неприйняття. Активна трансплантологічна практика функціонує у світі майже півстоліття, з кожним роком удосконалюючи технологічні можливості її здійснення. Однак коло моральних питань, породжених цією практикою, залишається таким же актуальним, як і в часи перших кроків. Чи варто продовжувати на деякий час життя однієї людини за рахунок свідомої травматизації, погіршення здоров'я і як наслідок – можливого зменшення тривалості життя іншої? У соціокультурній практиці народів світу наявне шанобливе ставлення до тіла померлого, пошана до померлого є умовою пошани до живого. Чи можна вважати тіло померлої людини *res communitatis* (загальною річчю) і використовувати його для соціальної користі живих?

Трансплантація органів максимально концентрує моральну, правову, психологічну, соціальну напругу, оскільки в цьому процесі зв'язані два надзвичайно важливих моменти людського життєвого шляху: 1) можлива смерть хворого у випадку відсутності можливості замінити нежиттєздатний орган; 2) смерть людини, тіло якої може стати донором якогось органа, або загроза втрати фізичного здоров'я живого донора. Тому трансплантологія має потребу в не тільки медико-науковому обґрунтуванні, а і етико-філософському осмисленні всіх переваг у невтомній боротьбі людства за максимальне продовження життя і очевидних складностей, викликаних цією боротьбою.

Успіх трансплантології можливий тільки в умовах розвиненої і підготовленої суспільної думки, що визнає безумовність гуманістичних цінностей по всьому колу питань практики трансплантації органів. Серед безумовних гуманістичних цінностей особливо виділяються наступні три: добровільність, альтруїзм, незалежність. При пересадженні нирки неминуче порушуються етичні принципи поваги самостійності пацієнтів і їх здатності прийняти рішення (автономність), спрямовані на захист стану здоров'я пацієнта (благодіяння, милосердя) і сприятливі чесному й неупередженому ставленню до всіх учасників (справедливість).

У сучасній біоетиці напрацьовані певні принципи, які повинні визначати функціонування трансплантології насамперед як медичної практики. Це принципи милосердя: прагнення до лікування пацієнта, неспричинення шкоди, захист прав людини, справедливість.

Основним принципом медичної етики є прагнення до лікування пацієнта. Незважаючи на те що процедура трансплантації органа сполучена з заподіянням фізичної шкоди донорові, передбачається, що психологічна користь для живого донора переважає наявні ризики.

Рекомендується переконатися в тому, що при проведенні трансплантації органа дотриманий відповідний баланс між шкодою, заподіяною донорові, і користю для реципієнта. Таким чином, необхідно орієнтуватися на всебічну оцінку шкоди, яка завдана здоров'ю донора, що дозволяє мінімізувати ризики при трансплантації нирки від живого донора.

Висновок про «дієздатність» суб'єкта стосовно наслідків трансплантації нирки робиться у випадку повного і ясного розуміння значимої інформації і при ухваленні зваженого рішення на підставі обговорення. Основним повинне бути добровільне рішення людини про донорство.

Розподіл донорського матеріалу повинен здійснюватися відповідно до принципу пріоритетності (за медичними показаннями). У трансплантології доцільно використовувати зважений підхід до визначення сумісності донора з реципієнтом.

Трансплантація трупних органів

Незважаючи на те що останнім часом спостерігається деяка тенденція до збільшення частоти трансплантації органів живих донорів, у переважній більшості випадків для трансплантації використовуються трупні органи, органи людей із зафіксованою загибеллю кори головного мозку, а також із зафіксованим припиненням серцевої діяльності. Відповідні програми в цей час прийняті й використовуються декількома центрами трансплантології. Як би то не було, відзначається тенденція до виснаження даного ресурсу. Поряд зі збільшенням кількості потенційних реципієнтів це впливає на трансплантологічну програму.

У більшості країн одним із найбільш складних моментів щодо трансплантації органів є одержання згоди людини на донорство. Згода може бути підписана як самим пацієнтом за життя, так і родичами пацієнта. Таким чином, «за замовчуванням» не передбачається можливість донорства.

У деяких країнах Європи практикується інший підхід: «за замовчуванням» трупні органи можуть бути використані для трансплантації, за винятком випадків завчасної відмови пацієнта від донорства. Даний тип трансплантологічного законодавства може сприяти збільшенню активності трансплантації органів. Наприклад, в Іспанії, де практикується подібний підхід у системі охорони здоров'я, сформувалася національна мережа медичних структур, завданням яких є забезпечення максимального числа донорів, а також нарощування обсягів трансплантологічних послуг.

Розподіл трупних органів

При висвітленні даної тематики варто зупинитися на наступних питаннях: хто є «власником» трупних органів, і хто ухвалює рішення щодо розподілу трупних органів? Існує загальне приписання, відповідно до якого держава має право розпоряджатися донорськими органами; уповноваженими є представники трансплантологічної бригади. Вплив атрибутів реципієнта (раса, релігія або рівень доходу) на розподіл донорських органів неприпустимий. Що стосується питань трансплантації нирок, системи охорони здоров'я країн Європи працюють над тим, щоб максимізувати розподіл донорських нирок за принципом HLA-сумісності. Для кожного потенційного реципієнта складається індивідуальна карта, в якій відображаються такі параметри, як період очікування, HLA-параметри й сенсителізація реципієнта. Система розподілу донорських нирок повинна бути відкритою для громадськості й регулярно оновлюватися.

Трансплантація органів живих донорів

Донорство органів повинне здійснюватися з дотриманням ключового принципу милосердя. Трансплантацію органів живих донорів варто розглядати як неминучу необхідність у зв'язку з нестачею трупних органів, а також у зв'язку з її більш успішними результатами (виходячи із кращої виживаємості трансплантатів і реципієнтів). Хронічна нестача трупних органів привела до більшого використання органів живих донорів. Здійснення пересадження від однієї людини до іншої можливо за умови, що життю донора не може бути нанесена не виправна шкода. Трансплантація можлива лише в тому випадку, коли міра поліпшення здоров'я реципієнта перевищує міру заподіяної шкоди здоров'ю донора. Цей принцип вимагає також урахування того, що жертва дарувальника повинна бути пропорційною реальній можливості порятунку хворого пацієнта. Кожен донор повинен бути достатньо захищений (тобто одержувати консультації психіатра і нефролога та інших фахівців із групи обстеження донорів) для одержання об'єктивних відомостей про процедуру донорства. При цьому повинен бути чіткий поділ функцій фахівців, що беруть участь в обстеженні донора і лікуванні реципієнта.

У багатьох країнах узяття нирок для трансплантації може здійснюватися як у родинних, так й у неспоріднених донорів, включаючи чоловіка і жінки, друзів, знайомих або альтруїстичних (анонімних) донорів; також може проводитися парна трансплантація нирок. Оцінка психологічного стану, а також дієздатності донора повинні здійснюватися фахівцями відповідного профілю, що не мають відношення до реципієнта. При цьому повинне враховуватися право донора на конфіденційність інформації, а медичний огляд донора повинен проводитися при відсутності реципієнта. Якщо для процедури огляду потрібні по-

слуги перекладача, то даний фахівець не повинен мати ніякого відношення до донора або реципієнта. Донорові повинна бути надана вся інформація про переваги для здоров'я (як фізичного, так і психічного) реципієнта донора, а також про ступінь ризику для власного здоров'я (як фізичного, так і психічного).

Потім варто перейти до оцінки мотивації донора. Необхідно впевнитися у відсутності примусу або комерційної зацікавленості донора. Доцільно обговорити з усіма сторонами всі можливі варіанти закінчення трансплантації, включаючи психологічні аспекти.

У зв'язку з цим спроба привести кожен клінічний випадок у відповідність з зазначеними принципами повинна базуватися на наступних рекомендаціях:

- Людина має право бути як донором, так і реципієнтом органів.
- Комерційно мотивована трансплантація нирок неприпустима, переслідується за законом і заборонена Міжнародним трансплантологічним товариством.
- Із поліпшенням результатів трансплантації від живих донорів (збільшення виживаємості пацієнтів і трансплантатів), а також у зв'язку з нестачею трупних органів трансплантація від живих донорів повинна всіляко заохочуватися. Заклик до використання нирок від живих донорів частково обумовлений скороченням числа трупних донорів.
- Живий донор, що керується альтруїстичними спонуканнями, повинен підписати інформовану згоду, що може бути отримана тільки за умови доведеної дієздатності донора (повного розуміння можливого ризику і адекватне сприйняття цих ризиків).
- При лікуванні треба враховувати усі основні права людини (повага до людини як цілісної і незалежної особистості).
- Залучення живих неспоріднених донорів повинне здійснюватися винятково з дозволу місцевого комітету з питань медичної етики (з урахуванням державного законодавства).

Трансплантація, як і будь-яка дилема біоетики, є вкрай складною і потребує урахування всіх обставин конкретного випадку (досить часто в екстремально обмежених тимчасових умовах) для ухвалення зваженого рішення. Однак очевидним залишається той факт, що обґрунтування шляхів рішення біоетичних проблем не може бути здійснене на підставі технологічної здатності й медико-соціальної доцільності. Прагматизм у медицині веде до споживчого ставлення до людини. Обґрунтування названих проблем може здійснюватися винятково в етико-філософському вимірі.

Тому саме в цій галузі медицини необхідне створення морально-етичних норм і відповідного законодавства, які адекватно б регулювали процес пересадки органів і тканин.

НОРМАТИВНО-ПРАВОВИЙ ОГЛЯД ОСНОВ ЗДІЙСНЕННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ОРГАНІВ ТА ІНШИХ АНАТОМІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ ЛЮДИНИ

Людина, її життя й здоров'я, честь і гідність, недоторканність і безпека є в Україні найвищою соціальною цінністю. Права і свободи людини і їх гарантії визначають зміст і спрямованість діяльності держави. Держава відповідає перед людиною за свою діяльність. У системі гарантованих державою і закріплених у законодавстві прав людини одне з найбільш важливих місць займають біологічні права. До таких прав необхідно віднести і право на здоров'я, оскільки воно є природним, невід'ємним і непорушним правом людини. Здоров'я – стан повного фізичного, душевного і соціального благополуччя, а не тільки відсутність хвороб і фізичних дефектів. Одним зі складових елементів, які входять у регулятивну ланку права на здоров'я, є право на донорство і трансплантацію.

Насамперед, необхідно вказати, що порядок здійснення трансплантації в Україні регулюється національним законодавством і міжнародними нормативно-правовими актами.

До міжнародних нормативно-правових актів, які регулюють сферу трансплантації, відносяться:

– Резолюція про приведення у відповідність законодавства учасників з питань узяття, пересадки і трансплантації матеріалів організму людини від 11.05.1978 № (78)29, прийнята на 287-му засіданні Комітетом міністрів Ради Європи. Вона складається із преамбули і 3 розділів, де закріплені правила, які мають рекомендаційний характер і регламентують вилучення, пересадку, трансплантації та інше використання матеріалів організму людини, вилучених або зібраних для терапевтичних чи діагностичних цілей для користі осіб, які не є донорами. Правила не поширюються на пересадження ембріонів, видалення й трансплантацію чоловічих статевих залоз і яєчників, а також на використання яйцеклітин і сперми.

– Декларація щодо трансплантації людських органів, прийнята на 39-й Всесвітній медичній асамблеї в жовтні 1987 року. Декларація щодо трансплантації людських органів, як і Резолюція про приведення у відповідність законодавства держав-учасників з питань узяття, пересадження й трансплантації матеріалів організму людини має рекомендаційний характер. У ній, зокрема, закріплені принципи, рекомендовані Всесвітньою медичною асоціацією для настанови лікарям, які беруть участь у трансплантації людських органів, а саме:

• у будь-який час головною турботою лікарів повинно бути здоров'я їхніх пацієнтів;

- і донор, і реципієнт є пацієнтами, тому повинні бути вжиті заходи для захисту прав обох;

- можлива трансплантація органів не є виправданням для зниження звичайних стандартів медичної допомоги; незалежно від того, є пацієнт потенційним донором чи ні, до нього повинні застосовуватися єдині стандарти медичної допомоги;

- якщо орган повинен бути взятий у донора після його смерті, то смерть донора повинні встановлювати незалежно два лікарі або більше, які не беруть участі у процедурі трансплантації;

- обов'язковим є якомога більше повне обговорення запропонованої процедури з донором і реципієнтом або їхніми довіреними родичами або юридичними представниками; завжди повинна бути отримана добровільна інформована згода;

- процедури трансплантації органів повинні проводитися тільки лікарем, що отримав спеціальні медичні знання і технічні прийоми шляхом спеціального тренінгу, навчання і практики; процедури проводяться в медичних установах, де є відповідне обладнання для трансплантації органів;

- трансплантація органів повинна проводитися тільки після уважної оцінки можливості застосування і ефективності інших видів терапії;

- засуджуються купівля і продаж людських органів для трансплантації.

– Основоположні принципи Всесвітньої організації охорони здоров'я з трансплантації людських клітин, тканин і органів, прийняті на 44-й сесії 15 березня 1991 р. Вони мають особливе значення для формулювання законодавчої основи, що стала базою в прийнятті законодавства, яке регламентує діяльність трансплантологів практично в усіх країнах світу. Дані принципи стали основою для створення всіх регламентуючих трансплантацію національних правових актів, прийнятих на початку 90-х років XX сторіччя.

44-а сесія Всесвітньої організації охорони здоров'я схвалила ці принципи і рекомендувала державам – членам Всесвітньої організації охорони здоров'я користуватися ними при розробці політики в даній сфері. Нагадаємо, що Україна є членом Всесвітньої організації охорони здоров'я з квітня 1948 р.

Основоположні принципи покликані забезпечити організований, етично припустимий і прийнятний порядок регулювання таких аспектів, як одержання і трансплантація людських клітин, тканин або органів у лікувальних цілях.

Основні пункти в складі основоположних принципів такі:

- органи можуть бути вилучені з тіла померлої людини з метою трансплантації, якщо отримано згоду всіх осіб відповідно до закону

і немає підстав вважати, що покійний заперечував би проти видалення органів, навіть у випадку відсутності його офіційної згоди, даної при житті;

- лікарі, які засвідчують факт смерті потенційного донора, не повинні безпосередньо брати участь у вилученні клітин, тканин або органів у донора або в наступних процедурах пересадження;

- органи для трансплантації варто брати переважно з тіла померлих осіб; однак, можливе одержання органів і від живих людей, які досягли повноліття, відповідно до діючих у країні нормативно-правових актів.

Причому, як правило, останні повинні бути генетично родинні реципієнтови;

- надання клітин, тканин або органів живим донором здійснюється лише на безкоштовній основі, без будь-яких грошових виплат або іншої винагороди в грошовому вираженні;

- всім особам і закладам охорони здоров'я, причетним до трансплантації клітин, тканин або органів, необхідно заборонити стягувати плату, що перевищує розумну (обґрунтовану) винагороду за надані послуги;

- при розподілі клітин, тканин або органів необхідно керуватися медичними показаннями і етичними нормами, а не судженнями фінансового або будь-якого іншого характеру;

- високоякісні, безпечні й ефективні операції є найважливішим чинником, як для донорів, так і для реципієнтів, тому необхідно проводити аналіз можливих наслідків узяття клітин, тканин або органів, а також їхньої трансплантації.

– Конвенція про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології і медицини (Конвенція про права людини і біомедицину) від 04.04.1997 ETS № 164, що була підписана, але не ратифікована Україною 22.03.2002. Метою Конвенції є захист достоїнства й індивідуальності людини і забезпечення гарантії кожній особі – без дискримінації – дотримання її цілісності та інших прав і основних свобод у зв'язку з використанням біології і медицини.

Необхідно звернути увагу на те, що деякі положення Конвенції про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології і медицини частково враховані в законодавстві України. Так, абзац 1 пункту 2 статті 6 Конвенції визначає, що якщо відповідно до законодавства неповнолітня особа є недієздатною давати свою згоду на втручання, таке втручання може здійснюватися тільки з дозволу її представника або органа влади, або особи, чи установи, визначених законом. Ця норма знайшла своє відображення в статті 6 Закону України від 16.07.1999 № 1007-XI «Про трансплантацію органів і інших анатомічних матеріалів людини». Проте, залишилося не врахованим

положення абзацу 2 пункту 2 статті 6 Конвенції про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології і медицини, що передбачає врахування думки неповнолітньої особи як визначального фактора при надаванні згоди на медичне втручання, значимість якого зростає залежно від віку і зрілості цієї особи. У зв'язку із цим виникає нагальна необхідність нормативного закріплення зазначеної норми в законодавстві України.

– Додатковий протокол до Конвенції про права людини та біомедицину щодо трансплантації органів і тканин людини від 24.01.2002 ETS № 186. У Додатковому протоколі, на відміну від Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології і медицини від 04.04.1997 ETS № 164, більш деталізовано висвітлені питання щодо системи трансплантації, вилучення органів і тканин у живих і померлих осіб, імплантації органа або тканини, вилучених з іншою метою, ніж пожертвування для імплантації, заборони фінансової вигоди, конфіденційності при здійсненні трансплантації.

Таким чином, розглянувши і проаналізувавши міжнародні нормативно-правові акти, можна дійти висновку, що більшість із них мають рекомендаційний характер і закріплюють основні принципи (правила), які повинні застосовуватися в усьому світі при здійсненні трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині.

Зокрема, внутрішнє законодавство України, що регулює відносини у сфері трансплантації, складається з такого:

– Конституція України, відповідно до якої кожний має право на охорону здоров'я, медичну допомогу і медичне страхування. Держава створює умови для ефективного і доступного для всіх громадян медичного обслуговування.

– Основи законодавства України про охорону здоров'я. Були прийняті в 1992 р. і визначають правові, організаційні, економічні та соціальні основи охорони здоров'я в Україні, регулюють суспільні відносини в цій галузі з метою забезпечення гармонійного розвитку фізичних і духовних сил, високої працездатності та тривалого активного життя громадян, усунення факторів, які шкідливо впливають на їхнє здоров'я, попередження і зниження захворюваності, інвалідності й смертності, поліпшення спадковості. Варто вказати, що Основи законодавства України про охорону здоров'я стали базовим нормативно-правовим актом в Україні, що регулює суспільні відносини в галузі охорони здоров'я і відповідно до якого були прийняті інші акти законодавства у сфері медицини.

Питанню регулювання трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині присвячена стаття 47 Основ законодавства

України про охорону здоров'я, відповідно до якої застосування методу пересадження від донора реципієнтові органів та інших анатомічних матеріалів здійснюється у визначеному законодавством порядку при наявності їхньої згоди або згоди їхніх законних представників за умови, якщо використання інших засобів і методів для підтримки життя, відновлення або поліпшення здоров'я не дає бажаних результатів, а заподіяна при цьому шкода донорові менша, ніж та, що загрожує реципієнтові.

Таким чином, Основи законодавства України про охорону здоров'я 1992 р., виконуючи роль своєрідного кодексу лікарської діяльності, містять норми, які регламентують процес здійснення трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині. Тут відображені основні права пацієнтів при проведенні трансплантації, наданні медичної допомоги хворому в критичному для життя стані, загальні підстави і умови здійснення трансплантації.

Норми Основ законодавства України про охорону здоров'я і стали основою для створення спеціального закону, що безпосередньо регулює питання здійснення трансплантації в Україні.

– Закон України від 16.07.1999 № 1007-XI «Про трансплантації органів і інших анатомічних матеріалів людині», який з урахуванням сучасного стану науки і рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я визначає умови і порядок застосування трансплантації як спеціального методу лікування, забезпечує дотримання в Україні прав людини і захист людської гідності при застосуванні трансплантації та іншої пов'язаної з нею діяльності.

Прийнятий Закон України «Про трансплантації органів й інших анатомічних матеріалів людині» варто вважати основною правовою базою для подальшого розвитку і удосконалення трансплантології в Україні. Так, чинність цього Закону поширюється на діяльність, пов'язану з узяттям, зберіганням, перевезенням органів, інших анатомічних матеріалів людини і їхньою трансплантацією, виготовленням біоімплантів, одержанням і використанням ксенотрансплантів.

Крім того, він є єдиним нормативно-правовим актом в Україні, в якому об'єднані норми, що визначають умови й порядок застосування трансплантації; діяльність, пов'язана з трансплантацією і контроль за дотриманням законодавства про трансплантації; умови й порядок узяття гомотрансплантів у живих донорів і анатомічних матеріалів у померлих осіб; особливості одержання і використання деяких видів анатомічних матеріалів; відповідальність за порушення законодавства про трансплантації, а також, що є не менш важливим, з огляду на ризик проведення таких операцій – це права і соціальний захист живого донора. Крім цього, з метою захисту основних прав людини, закріпле-

них у статті 3 Конституції України, у 2007 р. до статті 16 Закону України «Про трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині» були внесені зміни, які визначили, що згода на узяття анатомічних матеріалів у випадку смерті викладається повнолітньою особою винятково на письмі.

Хоча Закон України «Про трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині» і став великим кроком для розвитку трансплантології в Україні, але разом із тим з огляду на специфічність даного напрямку в медичній діяльності не зміг урегулювати всі питання, які виникають при здійсненні трансплантації органів і анатомічних матеріалів людині, а саме: відсутнє правове регулювання трансплантації тканин і клітин, не врегульовано повною мірою питання відповідальності за негативні наслідки в результаті здійснення трансплантації. Тому, беручи за основу Закон України «Про трансплантації органів і інших анатомічних матеріалів людині», органами виконавчої влади був прийнятий ряд підзаконних нормативно-правових актів, які більше конкретизували умови і порядок проведення трансплантації органів й інших анатомічних матеріалів людині. З них доцільно виділити такі, як постанова Кабінету Міністрів України від 27.04.1994 № 257 «Про створення Координаційного центру трансплантації органів, тканин і клітин»; постанова Кабінету Міністрів України від 24.04.2000 № 695 «Деякі питання реалізації Закону України «Про трансплантації органів і інших анатомічних матеріалів людині», яким був визначений і затверджений перелік державних і комунальних установ охорони здоров'я і державних наукових установ, які мають право проводити діяльність, пов'язану із трансплантацією органів й інших анатомічних матеріалів людині; наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25.09.2000 № 226 «Про затвердження нормативно-правових документів з питань трансплантації»; наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24.05.2004 № 261 «Про регламентації трансплантаційної служби України»; наказ Міністерства охорони здоров'я України від 11.12.2006 № 812 «Про затвердження Положення про Координаційний центр трансплантації органів, тканин і клітин»; наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29.11.2002 № 432 «Про затвердження Положення про Єдину державну інформаційну систему трансплантації» та ін.

Неможливо не звернути увагу і на державні програми, які були розроблені за період існування незалежної України:

- постанова Кабінету Міністрів України від 12.09.2002 № 1339 «Про затвердження Державної програми розвитку трансплантації на 2002–2005 роки»;

– розпорядження Кабінету Міністрів України від 20.07.2006 № 416–р «Про схвалення Концепції Державної програми «Трансплантація» на 2006–2010 роки»;

– постанова Кабінету Міністрів України від 08.10.2008 № 894 «Про затвердження Державної цільової соціальної програми «Трансплантація» на період до 2012 року», у якій визначені завдання і заходи щодо виконання Державної цільової соціальної програми «Трансплантація» на період до 2012 року, серед яких доцільно акцентувати увагу на такому:

– розробка порядку здійснення контролю над діяльністю державних і комунальних установ охорони здоров'я і державних наукових установ, які мають право вести діяльність, пов'язану з трансплантацією органів та інших анатомічних матеріалів людині;

– розробка стандартів якості трансплантатів;

– сертифікація витратних матеріалів для тканинного типування і консервації органів, тканин і клітин;

– реформування структури Координаційного центру трансплантації органів, тканин і клітин, визначення його повноважень і механізму їхньої реалізації для здійснення ефективної координації і контролю за роботою установ;

– створення єдиної державної інформаційної системи трансплантації та ін.

Метою державних програм у сфері трансплантації насамперед є підвищення ефективності трансплантології, якості надання спеціалізованої медичної допомоги хворим, що потребують проведення операцій із трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів, впровадження новітніх медичних технологій, формування позитивної суспільної думки, поліпшення фінансування і удосконалення кадрової політики в цій сфері діяльності.

Разом з тим трансплантологія поставила перед суспільством ряд правових питань, значна частина яких не розв'язана і на цей час. На даний момент основним джерелом органів і тканин для трансплантації є трупне донорство. Останнім часом предметом обговорення в різних колах став основний принцип Закону України «Про трансплантації органів і інших анатомічних матеріалів людини» – «презумпції незгоди» потенційного донора. Тобто, закон забороняє трансплантацію при не висловленій згоді особи бути донором, або якщо таку згоду неможливо одержати в близьких і родичів померлого.

Необхідно подивитися на цю проблему не тільки з точки зору хворого (реципієнта), але і з погляду померлого, у якого вилучають органи (донора). Існує три види юридичного регулювання вилучення

органів у померлої людини: рутинне вилучення, принцип презумпції згоди і принцип презумпції незгоди.

Суть принципу рутинного забору полягає в тому, що тіло після смерті людини відповідно до цього принципу стає власністю держави. Це означає, що рішення про вилучення органів приймається виходячи з інтересів і потреб держави. Така модель мала місце в радянській системі охорони здоров'я з 1937 року і зберігалася до 1992 року. Рутинне вилучення втратило свою правомірність у сучасному суспільстві, тому вірніше буде сказати, що основних принципів два: презумпції згоди і презумпції незгоди.

Презумпція згоди діє в Росії, Австрії, Бельгії, Іспанії, Англії, Чехії, Білорусі, Великобританії, Угорщині й ряді інших країн. Презумпція незгоди закріплена в законодавствах США, Канади, Німеччини, Франції, Португалії, Голландії, Україні і фактично діє в Польщі. З існуючих систем у світовій практиці кожна має свої плюси й мінуси.

Презумпція згоди означає, що кожен громадянин за умовчанням згодний, що його органи після смерті будуть використані для пересадження іншим. Інакше кажучи, якщо на момент смерті людини в лікарів не буде документа від пацієнта, що він проти, або не прийдуть і не заявлять про це родичі, то органи можуть бути забрані. Відсутність вираженої відмови трактується даним принципом як згода. Найважливішою умовою для реалізації права людини або її родичів на відмову від вилучення органів є повна інформованість населення про суть цього права і про механізми фіксації своєї відмови. Люди повинні мати чіткі знання про трансплантологію і серйозно ставитися до проблем пересадження органів, заздалегідь оформляти спеціальні документи або робити записи у своїх правах водія, паспортах, інших документах. Із них при нещасних випадках лікарі можуть довідатися про ставлення людини до донорства. Так, наприклад, у Німеччині потенційному донорові вже зі шкільної лави роз'яснюється, що він за життя зобов'язаний вирішувати: надасть він можливість вилучення своїх органів чи ні, а в США практикують надання «особистих карток» людям, що висловили добровільну згоду на забір у них органів або тканин.

Негативною стороною є те, що принцип презумпції згоди змушує лікаря робити, по суті, насильницьку дію, тому що дія з людиною або його власністю без його згоди кваліфікується в етиці як «насильство». Позитивною стороною «презумпції згоди» є те, що цей принцип формує джерело більшої кількості органів для трансплантації. Для лікарів істотно полегшується процедура одержання органів, їм не потрібно діставати згоду від рідних.

Відповідно до презумпції незгоди передбачається, що кожна

людина заздалегідь не згодна з тим, що її органи пересадять іншій людині. Органи можна вилучити тільки у випадку одержання прижиттєвої згоди від самої людини або згоди родичів після її смерті. Залежно від того, чи володіють родичі правом приймати рішення, розрізняють два варіанти принципу «презумпції незгоди». Принцип вузької згоди припускає урахування думки тільки потенційного донора. Волевиявлення родичів не враховується. При розширеній згоді враховується не тільки волевиявлення донора за життя, але й родичів донора після його смерті. Останній варіант найпоширеніший у Європі. До мінусів даної моделі відносять потенційне зниження кількості органів для трансплантації, внаслідок більш складної процедури одержання згоди порівняно з моделлю презумпції згоди.

До недоліків «презумпції незгоди» відносять те, що для родичів ухвалення рішення є надмірним психологічним навантаженням. Для усунення цього недоліку трансплантологи Німеччини і скандинавських країн пропонують рішення, яке ще називають «принцип інформаційної моделі». Відповідно до нього родичі не повинні відразу ухвалювати рішення щодо дозволу вилучення органів. Після інформування їх щодо можливості трансплантації (вилучення) органів, вони протягом установленого часу можуть висловити свою згоду або незгоду. При цьому в бесіді з родичами також підкреслюється, що якщо протягом установленого строку незгода не буде виражена, то трансплантація здійсниться. Таким чином, з одного боку воля родичів буде врахована, з іншого, в тих родичів, у яких немає бажання вирішувати це питання від перенапруження є можливість не приймати його. Однак при інформаційній моделі небезпека полягає в тому, що волевиявленню родичів буде приділятися більше уваги, ніж можливому волевиявленню потенційного донора.

Ознакою розвиненого, насамперед з моральної точки зору, суспільства є готовність людей до жертвовного порятунку життя, здатність людини до усвідомленої, інформованої і вільної згоди на допомогу іншій людині (на донорство). Тому добровільна прижиттєва згода донора є умовою правомірності й моральної прийнятності вилучення органів. Продовженню життя людини служить усвідомлене волевиявлення іншої людини врятувати чуже людське життя.

ОРГАННА ТРАНСПЛАНТАЦІЯ. ОРГАННЕ ДОНОРСТВО. СЛУЖБА ТРАНСПЛАНТ-КООРДИНАЦІЇ

Основним стримуючим фактором розвитку трансплантології є дефіцит донорських органів. Рішення проблем донорства багато в чому забезпечує успіх трансплантації. Дуже важливою для вирішення цієї проблеми, безсумнівно, є можливість діагностики смерті мозку, що прирівнюється до біологічної смерті людини. Законодавче рішення цього питання значно полегшує доступ до одержання донорських органів. Однак, незважаючи на це, відзначається постійне збільшення розриву між наявністю придатних донорських органів і кількістю потребуючих трансплантації. Подібне становище позбавляє багатьох пацієнтів єдиного шансу на порятунок, оскільки альтернативні методи лікування лише продовжують життя, не приводячи до видужання.

Трансплантація органів економічно обгрунтована. Приміром, витрати на гемодіаліз пацієнта з хронічною нирковою недостатністю (ХНН) в 3 рази перевищує вартість трансплантації й імуносупресивної терапії протягом першого року після операції. У наступні роки залишається тільки вартість імуносупресії, що в 10 разів нижче за витрати на гемодіаліз. Крім того, при виконаній трансплантації звільняється місце на гемодіалізі, на яке приходить інший пацієнт із ХНН і одержує шанс жити на підтримуючій терапії чекаючи на донорський орган. В іншому випадку він помирає вдома без спеціалізованої медичної допомоги, гарантованої йому Конституцією країни.

Організація донорського процесу і трансплантація органів – різні види медичної діяльності, здійснюються різними категоріями лікарів, у різних умовах, з переважною оплатою власне пересадок органів із коштів регіонального або державного бюджетів; без оплати процесу донорства.

Основна проблема трансплантології – низький рівень органного донорства. Головною причиною незадовільного стану посмертного донорства є невідповідність наукового прогресу і сприйняття проблеми трупного донорства в людській свідомості, ставлення громадськості до питань посмертного донорства.

Дефіцит донорських органів – загальна проблема для усіх країн, де представлена трансплантація, але є зв'язок між рівнем розвитку суспільних інститутів і економіки країн і рівнем забезпеченості трансплантологічної допомоги населенню цих країн.

Донорство органів є окремим від трансплантації видом медичної діяльності, реалізується через трансплантаційну координацію і повинно виконуватися, в основному, не трансплантологами, а персоналом

донорських стаціонарів. Змістом цієї медичної діяльності, що має ознаки високотехнологічної медичної допомоги, є скоординовані зусилля стаціонару з підтримки вітальних функцій органів у померлої людини, що мають результатом надання якісного донорського матеріалу.

Процес донорства вимагає спільних зусиль, як правило, декількох установ і багатьох фахівців різного профілю – невропатологів, нейрофізіологів, реаніматологів, анестезіологів, адміністраторів, судово-медичних експертів і хірургів.

Трансплантаційна координація – сукупність актів одержання і керування інформацією, прийняття рішень про переміщення ресурсів і кадрів трансплантаційної, анестезіологічної, судово-медичної і неврологічної служб; донорів і реципієнтів – для одержання оптимальних результатів при експлантації і пересадженні органів і забезпечення максимальної кількості ефективних донорів.

Трансплантаційна координація означає, насамперед, ефективний зв'язок між відділенням реанімації і трансплантаційним центром (центром органного донорства). При цьому найважливішим компонентом системи трансплантаційної координації, її суттю є роз'єднання процесів діагностики смерті пацієнта і вилучення донорських органів у контексті професійних обов'язків. Очевидно, що ініціатива про початок процесу донорства органів повинна виходити з донорського стаціонару, а не від трансплантологів. А це, у свою чергу, вимагає наявності трансплантаційних координаторів.

Злагоджена і організована робота трансплант-координаційної служби здатна чітко відстежувати всіх потенційних донорів, одним із найефективніших методів, здатних збільшити кількість ефективних донорських органів, є зменшення частоти відмов родин донорів від експлантації.

Для підвищення ефективності роботи з органного донорства необхідні ініціатор і диспетчер прийняття рішень, джерело інформації і узгодження дій, організатор рішення логістичних завдань, яким є трансплантаційний координатор.

Координатор має бути співробітником відділення реанімації і інтенсивної терапії стаціонару, що є донорською базою, а не співробітником донорського або трансплантаційного центру. У кожному випадку ця робота є складним додатковим професійним і психологічним навантаженням для персоналу стаціонарів. Необхідна додаткова професійна освіта для участі в цій соціально значимій роботі.

Збільшення числа трансплантацій відзначається тільки в регіонах і містах, у яких до організації робіт з органного донорства впроваджені елементи трансплантаційної координації. У цих регіонах застосову-

ються різні форми компенсації витрат за ключові етапи госпітальної координації, що забезпечує інтенсифікацію і розширення спектра трансплантацій.

Потрібна консолідація програм на регіональному і національному рівнях. Прийнято за основу, що лікарі – трансплантаційні координатори, будучи штатними співробітниками стаціонару – донорської бази, повинні мати додаткові й обов'язково оплачувані диспетчерські (координаційні) обов'язки і функції в галузі органного донорства.

Успіхи сучасної трансплантології визначаються міждисциплінарним підходом і появою нової спеціальності – трансплантаційної координації. Ключовими моментами госпітальної трансплантаційної координації є ідентифікація (виявлення) донора, оцінка донора, пропозиція (тригер донорської програми), діагностика смерті мозку, ведення донора, донорський аудит (облік летальності).

Впровадження програм трансплантаційної координації в практику роботи відділень реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) великих стаціонарів може привести до того, що з усіх можливих донорів, причиною смерті яких стала черепно-мозкова травма, кожен третій може стати потенційним донором, а кожен п'ятий – ефективним.

Визначення донорського потенціалу. Особливу увагу привертають спроби вирахувати, скільки всього донорів можна одержати в межах міської, регіональної і національної популяцій на тлі екстреної медичної допомоги, що надається. Необхідно класифікувати донорів залежно від стадії оцінки і роботи з ними (рис. 1).



Рис. 1. Донорські ресурси і етапи донорського процесу
(за І.В. Логіновим, 2011)

Така етапність необхідна для чіткої алгоритмізації дій. Так, наприклад, ідентифікація донора є завданням госпітального координатора, а забезпечення ведення донора і експлантації – регіонального координатора. Наявність розмежування є важливою при спробі ідентифікувати етапи, на яких відбувається втрата пацієнта або втрата донора, і при визначенні відповідальних за різні етапи донорського процесу. Більше того, при оцінці можливостей стаціонару за участю в донорських програмах така класифікація необхідна для того, щоб відповісти на запитання – за якими критеріями оцінювати стаціонар і його донорські можливості. Після встановлення категорій донорів з'являється можливість їхнього обліку і аудиту смертності в стаціонарах із наступним визначенням донорського потенціалу. Останнє потрібно для мобілізації організаційних і фінансових ресурсів охорони здоров'я і визначення ефективності робіт із донорства.

Робота установ, що надають медичну допомогу методом трансплантації, починається з моменту одержання донорського органа. Виявлення донорів не є завданням трансплантологів, їх завдання – одержання органів від донорів, їх пересадка і наступне ведення реципієнтів.

Організація донорства органів є не менш важким завданням, ніж трансплантація органів. Надання донора – це не побічний продукт невдалого надання нейрохірургічної або неврологічної допомоги, а самостійний вид медичної діяльності, що передбачає надання якісного донорського матеріалу.

Основні завдання служби трансплант-координації такі:

- укладання угод зі стаціонарами про надання донорів;
- прийом на роботу трансплантаційних координаторів (регіональних і госпітальних);
- прийом на роботу хірургів, що здійснюють експлантацію;
- ведення регіонального листка очікування;
- визначення інфекційної безпеки донора, гістосумісності та крос-матч;
- організація робіт з експлантації, облік результатів, зовнішній донорський аудит;
- надання донорських органів трансплантаційним центрам, облік результатів;
- звіт про донорську активність стаціонарів, ведення (виконання) листка очікування і про розподіл донорських органів.

Основні поняття органного донорства:

Потенційний донор – пацієнт із доведеним інкурабельним ураженням головного мозку, що перебуває в стані атонічної коми або прогресивного погіршення гемодинамічних показників на тлі застосування повного комплексу підтримуючих життя заходів.

Смерть людини – стан незворотної загибелі організму як цілого. Може бути констатована як на підставі діагнозу смерті мозку, так і на підставі незворотного припинення серцевої діяльності.

Смерть мозку настає при повному і незворотному припиненні всіх функцій головного мозку, яке реєструється при працюючому серці й штучній вентиляції легенів.

Смерть мозку еквівалентна смерті людини.

Саме поняття смерті мозку було вперше сформульоване французькими невропатологами в 1959 р. Папа Римський Пий XII у 1966 р. визначив поняття смерті як відділення душі від тіла, а не момент зупинки серця. В 1967 р. у Лондоні вперше була висунута концепція смерті мозку, тоді ж у Великобританії вперше здійснене вилучення нирок у донора з серцем, що б'ється. У США теоретична і правова основа, що визначила поняття смерті мозку, була прийнята в 1968 р.

Смерть мозку розвивається в результаті різкого підвищення внутрішньочерепного тиску і обумовленого ним припиненням мозкового кровообігу. Основними причинами розвитку смерті мозку є важка черепно-мозкова травма, порушення мозкового кровообігу різного генезу, асфіксії різного генезу, раптове припинення серцевої діяльності з наступним її відновленням – постреанімаційна хвороба.

Установлення діагнозу «смерть мозку» є самостійною і незалежною діагностичною процедурою, не пов'язаною з діяльністю трансплантологічної служби, що зацікавлена в одержанні донорських органів із максимальним потенціалом життєздатності, а виявляється непрямым шляхом – у постановці даного діагнозу. Щоб виключити найменшу упередженість, участь трансплантологів і фахівців із вилучення органів у констатації смерті потенційного донора повністю виключається.

Діагноз смерті мозку може бути вірогідно встановлений на підставі клінічних тестів. Комплекс клінічних критеріїв передбачає додаткові (підтверджуючі) тести, які виконуються, або для скорочення необхідної тривалості спостереження.

Визначальним фактором при пересадці органів є порядок констатації смерті, звідки впливає існуючий поділ категорій донорів. Донори, у яких настала смерть внаслідок незворотної зупинки серцевої діяльності, належать до категорії асистолічних донорів або NHBD (донорів без серцебиття). При смерті людини, обумовленої незворотною зупинкою серцевої і дихальної діяльності, вилучення органів відбувається при непрацюючому серці донора. У цьому випадку, як правило, можливе вилучення тільки нирок як найбільш стійких до ішемії. Імовірність позитивного результату операції в цьому випадку значно нижче у донорів із констатованою смертю мозку (brain death), при цьому серцева і дихальна функції підтримуються реанімаційними заходами, мож-

ливе мультиорганне вилучення. Вилучення органів при працюючому серці донора дає можливість пересаджувати реципієнтам серце, печінку, підшлункову залозу, кишечник та інші органи, що мають низьку толерантність до ішемії.

Органне донорство – делікатний розділ медицини, тому повинне бути суворо регламентовано, чому могли б служити алгоритми трансплантаційної координації. Кілька важливих моментів і питань треба враховувати при їхній розробці – визначення рівня взаємодії і кола відповідальних осіб, співвідношення тимчасових параметрів і послідовності дій для забезпечення максимально ефективного результату.

Перший рівень – взаємодія усередині стаціонару – госпітальна (лікарняна) трансплантаційна координація, – одержання інформації особою, відповідальною за організацію донорства в стаціонарі, найчастіше – трансплантаційним координатором, про наявність у стаціонарі потенційного донора, його оцінка, об'єднання зусиль невропатологів та інших фахівців для постановки діагнозу смерті мозку, одержання дозволу адміністрації, пропозиція трансплантаційному центру про донорство; організація операційної, організація певної послідовності подій забезпечення органного донорства за часом.

Другий рівень – взаємодія між установами для оптимізації часу і характеру операції експлантації і розподілу донорських органів – тут необхідний алгоритм регіональної (міський) трансплантаційної координації. Він має визначати, які служби беруть участь в оцінці донора і корекції його ведення, у якій послідовності працюють операційні бригади, чи встановлюються показання до додаткової оцінки трансплантатів (біопсія, апаратна перфузія), до яких трансплантаційних центрів вони направляються, яким транспортом, рекомендації на основі результатів підбору.

Відповідна розвинена трансплантаційна госпітальна координація і регіональна трансплантаційна координація на місцях, у регіонах може привести до виникнення достатньої кількості донорських органів. А це створить передумови для формування національних трансплантаційних алгоритмів (таких як створення єдиних регіональних і національних листків очікування та ін.).

Існує ще одна категорія донорів – це живі (родинні) донори. Родичі хворих жертвують свій орган або його частину заради порятунку своїх близьких.

ПІДГОТОВКА ДО ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ. ДОНОРСЬКЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

Потенційний реципієнт нирки повинен бути обстежений трансплантологами, щоб визначити, чи є він підходящим кандидатом. Однак і пацієнт на підставі наданих відомостей повинен самостійно оцінити свою готовність до трансплантації, а трансплантологи повинні бути впевнені у виваженості його рішення. Чудові результати виживаємості трансплантатів і реципієнтів, досягнуті більшістю трансплантаційних центрів, змінили ставлення і лікарів, і пацієнтів до трансплантації. Якщо раніше операція трансплантації призначалася «ідеальним», просто сміливим або особливо відчайдушним пацієнтам, то тепер практично всі пацієнти з термінальною хронічною нирковою недостатністю (ТХНН) вважаються потенційно прийнятними кандидатами для трансплантації. Замість принципового заперечення можливості виконання операції в таких поміжних групах пацієнтів, як, наприклад, літні, що страждають на діабет або ішемічну хворобу серця, необхідна індивідуальна оцінка кожного кандидата на пересадку нирки. Як частина цієї оцінки повинні бути визначені ті фактори, які потребують коригування перед операцією.

Протипоказання до трансплантації нирки

Малігнізація

Є дві головні причини для виключення пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Перше – імуносупресивні препарати можуть впливати на перебіг онкологічного захворювання. Друга полягає в тому, що нерозумно піддавати операції трансплантації того, чий життєвий перспективи скорочені через наявність онкологічного захворювання. Більшість центрів вимагають щонайменше 2-річного інтервалу без рецидиву пухлини після закінчення курсу лікування онкологічного захворювання, хоча 5-річний період очікування міг би виключити розвиток рецидиву пухлини в більшості пацієнтів. Точний період очікування, однак, повинен визначатися природою пухлини, для цього необхідна консультація онколога.

Хронічна інфекція

Існування будь-якої хронічної інфекції перешкоджає проведенню трансплантації та імуносупресивної терапії. Щоб підготувати пацієнта до трансплантації, наприклад, остеомієліт повинен бути вилікуваний і, якщо необхідно, інфікований секвестр повинен бути вилучений хірургічно. При наявності так званої «діабетичної» стопи проблема повинна бути вирішена перед трансплантацією. Наявність туберкульозу вима-

гає повного курсу терапії, після чого рік спостереження для виключення рецидиву. Інфікованість вірусом імунодефіциту людини є абсолютним протипоказанням до пересадження нирки.

Екстрауренальні захворювання

Більшість пацієнтів, що мають очевидні екстрауренальні захворювання, є цілком прийнятними кандидатами для трансплантації. За певних обставин, однак, такі захворювання можуть перешкоджати проведенню трансплантації через неоперабельність хворого або тому, що операція і наступна імуносупресія можуть сприяти прогресуванню захворювання. Хронічні захворювання печінки і задавлені некоригуємі форми захворювань серця є протипоказаннями для трансплантації нирки, хоча таким пацієнтам може допомогти комбіноване пересадження органів. Хронічні захворювання легенів можуть перешкоджати безпечному проведенню загальної анестезії. Виражені ураження периферичних судин нижніх кінцівок можуть завадити формуванню артеріального анастомозу і наразити хворого на ризик подальшого погіршення кровообігу в нозі після трансплантації.

Недотримання медичних рекомендацій

Високий ризик втрати трансплантата у пацієнтів, що не дотримуються медичних рекомендацій і режиму прийому препаратів до операції. Розумним буде вимагати від них гарантій чіткого виконання всіх рекомендацій після трансплантації як умови внесення в листок очікування.

Психічні захворювання

Пацієнтам з органічними синдромами, психозами, що приводять до зниження здатності розуміння трансплантаційної процедури і її ускладнень, операція протипоказана. Пацієнти з затримкою розумового розвитку, але які мають достатню соціальну підтримку і тривалу перспективу життя, можуть розглядатися як кандидати з гарним прогнозом. Хворі на алкогольну або наркотичну залежність повинні пройти спеціальні реабілітаційні програми перш, ніж їм буде запропонована трансплантація.

Обстеження реципієнта

Загальне медичне обстеження

У всіх пацієнтів, що надходять у трансплантаційні центри, до початку первинного обстеження повинні бути детальні медичні відомості про їхнє захворювання. Особливе значення мають вже існуючі захворювання серцево-судинної системи. Важливо також визначити природу захворювання нирок, тому що вона може мати значення при післяопераційних призначеннях. Якщо раніше була виконана біопсія

нативних нирок, потрібне одержання її результатів. Багато пацієнтів мають діагноз ТХНН невідомої етіології, і уточнити діагноз неможливо, хоча іноді є елементарні відомості даних ультразвукового дослідження про те, що нирки маленькі й при цьому ехогенні. Такий діагноз у молодих пацієнтів повинен викликати підозри про наявність урологічної патології. Сімейний анамнез дуже важливий, тому що може стати джерелом інформації щодо природи захворювання нирок, а також початком дискусії про можливе родинне пересадження.

Лікарський огляд повинен бути таким же повним, як і збирання анамнезу. Стенотичний шум над артеріями стегна може свідчити про наявність атеросклеротичного ураження клубового сегмента, а збідніла периферична пульсація і перемежована кульгавість приводять до оцінки можливості оперативної корекції захворювання периферичних судин. Повинні бути пред'явлені відомості про існуючі захворювання і санацію порожнини рота. Колоноскопія має бути виконана в пацієнтів старше 50 років і у тих, у кого виявлена кров у калі. У чоловіків старше 40 років повинне бути виконане пальцеве обстеження передміхурової залози і визначення рівня простатспецифічного антигену (ПСА). У багатьох пацієнтів є олігурія або анурія, і вони можуть бути не інформовані про гіпертрофію простати. У всіх жінок необхідне виконання гінекологічного обстеження, а в жінок старше 40 років повинна бути виконана мамографія. Якщо недоступні дані минулих досліджень, то необхідно виконати ультразвукове дослідження для визначення ознак пухлини нирок при наявності полікістозу. Потрібно уважно вивчити історію перенесених інфекційних захворювань, включаючи можливі ендемічні обставини, і виконати відповідні дослідження, такі, як серологічні обстеження для визначення наявності хронічних або прихованих інфекцій для оцінки ризику їх реактивації при імуносупресивній терапії. Також повинні бути виконані шкірна проба з туберкуліном і рентгенографія грудної клітки для виключення туберкульозу. Пацієнти з позитивною шкірною пробою або з неблагополучними даними рентгенографії повинні бути розглянуті на предмет проведення превентивної терапії ізоніазидом. Пацієнти без вираженої реакції на проведення шкірної проби з туберкуліном, але в яких є фактори ризику розвитку туберкульозної інфекції, такі, наприклад, як проживання або поїздки в ендемічні райони, попереднє виявлення ознак захворювання або попереднє лікування, повинні бути обстежені з метою виявлення ознак захворювання і призначення превентивного лікування. Хворі з діабетом, пацієнти старше 50 років і з множинними факторами ризику розвитку хвороби коронарних артерій мають пройти тести з фізичним навантаженням (велоергометрія). Коронарографія виконується залежно від

попередніх результатів. Деякі центри є прихильниками рутинного виконання ангіографії коронарних артерій у хворих на цукровий діабет навіть у випадках відсутності приступів стенокардії, змін електрокардіограми або ознак перенесеного інфаркту міокарда. Курці повинні заохочуватися до переривання звички пропозицією їм професійної допомоги в цьому. Деякі центри не виконують трансплантацій у пацієнтів, що продовжують курити на фоні високого ризику розвитку судинних ускладнень.

Рекомендовані передопераційні дослідження

Загальні:

- Повний анамнез.
- Фізикальне обстеження.
- Клінічний аналіз крові.
- Біохімічне дослідження крові.
- Коагулограма.
- Група крові.
- HBs-антиген.
- Серологічне дослідження: ВІЛ, ЦМВ, ВПГ, HCV.
- Реакція Вассермана.
- УЗД малого таза.
- Рентгенографія грудної клітини.
- Електрокардіографія.
- Тканинне типування і визначення титру вже існуючих антитіл.

Спеціальні:

- Цистоуретрографія.
- Велоергометрія.
- Ехокардіографія.
- Коронарографія.
- Мамографія.
- Неінвазивне дослідження судин.
- УЗД печінки і жовчного міхура.
- Фіброгастроскопія.
- Фіброколоноскопія.
- Імунограма.
- Ліпідограма.
- Визначення антитіл до ЕБВ (вірус Епштейна-Барра), ВЗВ (варіцела зостер вірус), ВПГ (вірус простого герпеса), токсоплазми.
- ПСА.
- Туберкулінова проба.

Урологічне обстеження

Ідеально, коли перед операцією відсутня патологія нижніх сечових шляхів, є стерильні посіви сечі. У всіх пацієнтів зі збереженим діурезом повинні бути представлені аналізи і посіви сечі. Деякі програми обстеження реципієнтів припускають одержання змивів сечового міхура, якщо діурез відсутній. У пацієнтів з атонією сечового міхура або з підозрою на наявність іншої урогенітальної патології повинна бути виконана цистоуретрограма.

Завжди краща імплантація донорського сечоводу в нативний сечовий міхур. Якщо при попередніх операціях сечовід був реімплантований або кутанеостомований чи імплантований у кишку, бажано перед трансплантацією відновити природний пасаж сечі. При неможливості реконструкції показана нефроуретеректомія. Навіть дуже маленький сечовий міхур у цих хворих може набутися після трансплантації достатніх розмірів і обсягу. Трансплантація нирки можлива і у пацієнтів, яким раніше був сформований кондуїт із клубової кишки для прийому сечі. Частота урологічних ускладнень після трансплантації висока, однак немає розбіжності у виживаємості трансплантатів і реципієнтів порівняно з хворими без урологічної патології. При необхідності перетрансплантаційної нефректомії вона повинна бути виконана щонайменше за 1,5–3 міс перед операцією.

Показання для видалення власних нирок перед трансплантацією

- Хронічна паренхіматозна інфекція нирок (пієлонефрит). Інфіковані камені нирок.
- Масивна протеїнурія.
- Некоригуєма артеріальна гіпертензія.
- Полікістоз нирок (тільки коли нирки великих розмірів, із рецидивуючими кровотечами й інфекціями).
- Набуті кістозні захворювання нирок (тільки коли є підозра на аденокарциному).
- Міхурово-сечовідний рефлюкс, вторинний пієлонефрит (не вимагає проведення нефректомії при відсутності інфекції).

У літніх чоловіків часто буває збільшена простата і у післяопераційному періоді може порушуватися відтік сечі. У випадках, коли в пацієнтів збережений достатній обсяг сечі, простата в них повинна бути резектована перед трансплантацією. З іншого боку, при олігоанурії така операція може бути відкладена доти, поки не буде виконана успішна трансплантація. До виконання резекції простати в таких пацієнтів потрібна декомпресія сечового міхура постійним катетером або періодичною самотійною катетеризацією.

Інформування пацієнтів

Під час обстеження лікарі або трансплантаційні сестри-координатори повинні проінформувати пацієнта про небажані побічні ефекти і ризики, пов'язані з операцією й імуносупресією. Хід операції і її можливі ускладнення повинні бути пояснені хворому в доступних термінах. Необхідно пояснити природу відторгнення, а також проінформувати про ризик виникнення інфекцій, про можливість малігнізації і навіть про можливий летальний результат від цих ускладнень. Пацієнт повинен розуміти, що імуносупресивна терапія повинна тривати так довго, як зберігається трансплантат. У бесіді необхідно порівняти різні сторони родинної і трупної трансплантації. Статистичні дані про ускладнення і виживаємість трансплантатів не повинні приховуватися від пацієнта.

Пацієнти повинні бути попереджені, що навіть при успішній операції в деяких випадках можливе повернення на діаліз або виконання повторного пересадження нирки. Увага пацієнтів повинна бути звернена на важливість дотримання приписань лікарів і дієтичних обмежень у період очікування трансплантата. З жінками дітородного віку необхідно обговорити можливість вагітності після трансплантації.

Первинне захворювання нирок і трансплантація

Деякі аспекти первинних захворювань нирок важливі при підготовці до трансплантації.

Цукровий діабет

Приблизно в 40 % пацієнтів причиною ТХНН є діабетична нефропатія. Потенційні кандидати для комбінованої (підшлункова залоза і нирка) трансплантації повинні бути всебічно інформовані про додатковий ризик і користь, пов'язані з пересадкою двох органів. Хворі з діабетом II типу звичайно не підлягають комбінованій трансплантації. Розходження між двома типами хвороби можна звичайно виявити на підставі відомостей про дебют захворювання, потреби в інсуліні та використанні оральних гіпоглікемічних препаратів. Для підтвердження може бути визначений рівень С-пептиду. У цих пацієнтів часто виражені і вимагають серйозної оцінки захворювання серця і судин.

Системний червоний вовчак

Із розвитком ниркової недостатності активність системного червоного вовчака (ВКВ) зазвичай знижується, але цього може і не відбуватися. Пацієнти з клінічно активним процесом не розглядаються як потенційні кандидати на трансплантацію. Хворі повинні приймати щоденну дозу преднізону не більше 10 мг. Серологічна активність при відсутності клінічної не є протипоказанням до операції. Втрата трансплантата внаслідок гострого або хронічного відторгнення відбувається

частіше, ніж через повернення вовчакового ураження. Спостерігається краща виживаемість трансплантатів від живого родинного донора, ніж від трупного. У пацієнтів із ВКВ, що одержували масивну імуносупресивну терапію до операції, більше виражений ризик розвитку опортуністичної інфекції або лімфоми після трансплантації.

Тромбофілічні порушення

Антифосфоліпідні антитіла, які визначаються при гальмуванні фосфоліпідзалежної коагуляції крові (пролонгований частковий тромбoplastиновий час), хибнопозитивну реакцію Вассермана, антикардіоліпінові антитіла знаходять більш ніж у половини пацієнтів із ВКВ, що пов'язане з синдромом антифосфоліпідних антитіл. Це може призводити до виникнення спонтанних абортів і рецидивів тромбозів. Ці хворі мають підвищений ризик втрати трансплантата, так само як і інших тромботичних ускладнень. У них необхідно уважно збирати анамнез і проводити скринінг антифосфоліпідних антитіл.

У пацієнтів без ВКВ, але з термінальними захворюваннями нирок у 28 % випадків знаходять антифосфоліпідні антитіла, що також збільшує в них ризик тромботичних ускладнень. До групи ризику належать хворі з іншими порушеннями коагуляції, такими як недостатність протеїнів S, C, анти тромбіну III, так само як мутація Лейдена фактора V, і високий рівень гомоцистеїну. У пацієнтів із рецидивуючими тромбозами повинне бути організоване динамічне перед трансплантаційне спостереження. Повинна передбачатися післяопераційна антикоагулянтна терапія.

Фокально-сегментарний гломерулосклероз

Первинний фокально-сегментарний гломерулосклероз відрізняється від інших поворотних нефропатій тим, що може розвиватися дуже швидко після операції трансплантації. Вважається, що це результат впливу нерозпізаного сироваткового фактора, що вибірково ушкоджує гломерулярну базальну мембрану (ГБМ). Приблизно в 25 % пацієнтів розвивається рецидив, звичайно протягом декількох днів або тижнів після трансплантації. Рецидив у більшості випадків характерний для пацієнтів молодого віку, у яких був яскравий дебют захворювання, а також для пацієнтів, у яких результати біопсії показують мезангіальну гіпертрофію. Пацієнти повинні бути обов'язково попереджені про можливий рецидив, ризик розвитку якого різко зростає при повторній трансплантації, якщо перший трансплантат був втрачений з цієї причини. Можливість розвитку рецидиву захворювання визначає трупне донорство в цьому випадку як кращий ресурс одержання трансплантата, особливо якщо перший був загублений. Також можуть бути

корисні до трансплантації обмінні плазмаферези для зниження ризику розвитку рецидиву.

Синдром Гудпасчера

Коли первинне захворювання розвивається в результаті впливу антитіл, спрямованих проти ГБМ, операція трансплантації повинна бути відкладена, поки не стабілізується стан хворого, а рівні антитіл стануть незначущими. Якщо додержуватися цієї тактики, то хворі добре переносять трансплантацію і рецидиви рідкі. Раніше рекомендувалася передтрансплантаційна білатеральна нефректомія, але ця умова в цей час не вважається обов'язковою.

Синдром Альпорта

У пацієнтів із синдромом Альпорта є вроджена особливість ГБМ, при якій у її структурі бракує антигену Гудпасчера. Після операції *de novo* може відбуватися продукція анти-ГБМ-антитіл зі швидким наростанням явищ гломерулонефриту, що може бути підтверджено даними імунофлюоресцентного дослідження базальної мембрани. Для лікування застосовується така ж агресивна схема, як і для первинного анти-ГБМ-нефриту, включаючи плазмаферез. Виживаємість трансплантатів погана. Імовірність розвитку поворотного нефриту становить менш ніж 10 %, однак у більшості пацієнтів із синдромом Альпорта цього ускладнення не виникає. Існування спадкових захворювань зобов'язує до ретельного обстеження всієї родини перед вирішенням питання про родинну трансплантацію.

Амілоїдоз

Після трансплантації в пацієнтів з амілоїдозом рівень смертності вище за середній. Він становить до 45 % до результату першого року після трансплантації і тісно пов'язаний із важкістю ураження печінки, серця, селезінки і шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Інфекція і серцеві ускладнення є найбільш частими. Деякі пацієнти, в яких прояви захворювання не мають екстрауренального характеру і є наслідком хронічного запального процесу, можуть розглядатися як цілком підходящі кандидати на трансплантацію. Обов'язково повинні бути представлені дані ехокардіографії для визначення ступеня ураження міокарда. У підгрупі хворих, у яких амілоїдоз є проявом такого спадкового захворювання, як середземноморська лихоманка (періодична хвороба), може спостерігатися непереносимість терапії циклоспорином як наслідок шлунково-кишкових і системних проявів захворювання. У пацієнтів з первинним амілоїдозом дуже поганий прогноз незалежно від виду застосовуваної терапії.

Парапротеїнемія

У пацієнтів старше 60 років і з ТХНН неясної етіології передтрансплантаційне обстеження повинне включати імуноелектрофорез плазми для виявлення наявності парапротеїну. Коли визначається доброякісна моноклональна гаммапатія, повинна бути виконана серія обстежень протягом наступних 12 місяців, щоб виключити розвиток мієломи або макроглобулінемії. Якщо через рік не виявлено розвитку цих захворювань, трансплантація стає можливою, але спостереження за даною групою пацієнтів необхідно продовжити. Є повідомлення про успішні трансплантації у хворих, чиї нирки постраждали внаслідок наявності мієломи, хвороби легких ланцюгів або макроглобулінемії. Подібні пацієнти піддаються підвищеному ризику розвитку в них у посттрансплантаційному періоді інфекційних ускладнень, а також впливу таких факторів, що ушкоджують нирку, як нефротоксичність препаратів, дегідратація, гіперкальціємія і гіперурикемія. У деяких центрах вважають виявлення парапротеїнемії протипоказанням до трансплантації. Пацієнти повинні бути сповіщені про їхню належність до групи високого ризику, і вони самі повинні обирати: чи залишатися їм пацієнтами гемодіалізу або віддати перевагу трансплантації.

Полікістоз нирок

Прогноз при трансплантації нирок у пацієнтів із полікістозом не відрізняється від інших груп «невисокого» ризику. Іноді полікістозні нирки бувають таких великих розмірів, що стає необхідним виконання передтрансплантаційної нефрєктомії, для того щоб звільнити місце для майбутнього трансплантата. Також показанням до нефрєктомії можуть бути рецидивуючі інфекції і кровотечі. Можливий ризик розвитку ускладнень із боку ШКТ після трансплантації, пов'язаних із дивертикульозом. У пацієнтів з головними болями або іншими симптомами з боку центральної нервової системи повинні бути виконані неінвазивні дослідження для виявлення інтракраніальної аневризми.

Хвороба Фабрі

У деяких центрах пацієнти зі хворобою Фабрі виключаються з листка очікування, хоча більш доцільно застосовувати до них індивідуальний підхід. Попередні уявлення про те, що трансплантація може усунути дефект глікосфінголіпідного метаболізму, що лежить в основі захворювання, не виправдалися. Інфекції, погане загоєння після операційних ран, прогресування захворювання обумовлюють високу смертність.

Склеродермія

Існує мало документованих повідомлень про посттрансплантаційну виживаємість пацієнтів зі склеродермією. Як і при амілоїдозі й

хворобі Фабрі, масштаб генералізованих системних уражень повинен бути виявлений у кожного пацієнта. Зазвичай захворювання не відбивається на процесі загоєння післяопераційних ран, а екстраренальні ускладнення можуть редукуватися після трансплантації. Показано раннє призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту і постійний контроль артеріального тиску.

Гіпероксалурія

Первинна гіпероксалурія I типу є вродженим порушенням метаболізму, зумовлюваним аутосомно-рецесивним успадкуванням. У його основі лежить дефект, пов'язаний із недостатністю ферменту аланін-глуксилатамінотрансферази, що перебуває первинно в печінці. Нагромадження оксалатів у нативних нирках веде до термінальної ниркової недостатності, а після алотрансплантації їхнє нагромадження в трансплантаті спричиняє недостатність його функції. Вона розвивається в ранньому післяопераційному періоді, незважаючи на проведенне інтенсивне лікування з плазмобідами, призначенням високих доз піридоксину і ероральних форм фосфатів, спрямованих на зменшення нагромадження оксалату. Більш правильним рішенням варто вважати розгляд можливості виконання комбінованої трансплантації печінки і нирки таким пацієнтам, при цьому нова печінка буде виробляти відсутній фермент. Вторинна гіпероксалурія в більшості випадків має інтестинальне походження і може вести до повторного ураження трансплантата.

Тромботична тромбоцитопенічна пурпура

Частота рецидивів тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП), або гемолітико-уремічного синдрому (ГУС), різна. У більшості пацієнтів з так званою «бездіарейною» формою ТТП виникає рецидив, і найчастіше вони втрачають трансплантат. Як циклоспорин, так і такролімус можуть викликати тромботичне ушкодження капілярів клубочків, схоже з ураженням при ТТП. Можливо, їхнє призначення збільшує ймовірність рецидиву ТТП. Є підстави припускати, що ризик рецидиву ГУС вище, коли трансплантат отриманий від живого родинного донора, і деякі центри виключають їхнє використання, коли ризик рецидиву захворювання вважається високим. Видалення власних нирок може зменшити частоту рецидивів ГУС.

Системні васкуліти і гранулематоз Вегенера

Перед трансплантацією повинна бути досягнута стійка ремісія захворювання. Передтрансплантаційний рівень антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл не має самостійного прогностичного значення відносно рецидивів захворювання в безсимптомних пацієнтів. Частота виникнення рецидивів васкуліту після трансплантації може

бути істотна, але вони добре піддаються лікуванню циклофосфамідом і високими дозами преднізолону. Виживаємість пацієнтів і трансплантатів порівняна з такою у пацієнтів з іншими причинами термінальної ниркової недостатності. Регулярний контроль гематурії, рання біопсія трансплантата, моніторинг титру антинейтрофільних антитіл дозволяють розпізнати рецидив захворювання.

Серпоподібноклітинна хвороба

Серпоподібноклітинна анемія і серпоподібноклітинна хвороба призводять до різних порушень із боку нирок й іноді можуть бути причиною ТХНН. Досвід пересаджень нирок у цих хворих суперечливий. Описується збільшення частоти потенційно смертельних гемолітичних кризів після трансплантації, імовірно пов'язаних зі зростанням гематокриту. Можуть бути ефективні обмінні переливання крові. Для деяких центрів наявність серпоподібноклітинної анемії є протипоказанням для трансплантації нирки. Повідомляється про однакову виживаємість реципієнтів нирки і пацієнтів, що продовжують одержувати лікування діалізом, але довгострокова виживаність трансплантатів невисока.

Фактори ризику, пов'язані з екстрауренальною патологією

Серцево-судинні захворювання

Серцево-судинні захворювання є провідною причиною смертності в різний термін після трансплантації. Пацієнти з цукровим діабетом часто страждають на приховану коронарну недостатність, і тому повинні бути ретельно обстежені. Літні пацієнти і хворі з високим ризиком ураження коронарних артерій повинні бути піддані стрес-тесту і при необхідності – коронарографії. Наявність в анамнезі ангіопластики або шунтування коронарних артерій не є протипоказанням до операції трансплантації нирки так довго, поки в пацієнта зберігається адекватна функція міокарда і хворий переносить тест з навантаженням без проявів ішемії.

Симптоми і ознаки захворювань периферичних і мозкових артерій повинні бути виявлені, розпізнані, ідентифіковані та скоректовані перед операцією трансплантації. Пацієнти, що перенесли інсульт із значним неврологічним дефіцитом, загалом, є сумнівними кандидатами для пересадки за двома причинами – збільшення операційного ризику і невисокий реабілітуючий потенціал трансплантації. Пацієнти, які раніше потребували виконання інтраабдомінальної реконструкції артеріального русла, є серйозною хірургічною проблемою, і трансплантація може бути їм протипоказана.

У деяких діалізних хворих маніфестна серцева недостатність може бути і неішемічного походження. Для позначення цього стану вживається термін «уремічна кардіоміопатія», і серцева функція може помітно поліпшуватися після трансплантації. Симптоматична серцева недостатність неішемічного генезу не є абсолютним протипоказанням до трансплантації нирки.

Захворювання шлунково-кишкового тракту

Багато захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) можуть призвести до серйозних ускладнень після трансплантації.

Виразкова хвороба. Перш ніж у клінічну практику були введені ефективні антагоністи H2-рецепторів, часті посттрансплантаційні кровотечі з верхніх відділів ШКТ були загальним і фатальним ускладненням, і всі пацієнти піддавалися передопераційному огляду верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Такий підхід повинен застосовуватися і зараз у пацієнтів з симптомами або даними анамнезу, що вказують на наявність виразкової хвороби. Гостра пептична виразка є протипоказанням до трансплантації, а якщо хвороба персистує, незважаючи на проведену терапію, може бути показане хірургічне лікування.

Панкреатит. Існування панкреатиту до трансплантації збільшує ризик загострення цього захворювання після операції. На розвиток захворювання впливає прийом преднізону і азатіоприну. До операції необхідно виключити такі фактори ризику, як гіперпаратиреоз, а також порушення ліпідного обміну, холелітіаз, зловживання алкоголем.

Холелітіаз. Пацієнтам із жовчнокам'яною хворобою показана холецистектомія в передтрансплантаційному періоді. В осіб із безсимптомним холелітіазом немає необхідності виконувати холецистектомію. Деякі центри рекомендують виконувати видалення жовчного міхура в діабетиків із безсимптомним перебігом жовчнокам'яної хвороби, оскільки посттрансплантаційний холецистит може бути важкий для розпізнавання, а посттрансплантаційне хірургічне втручання може бути ускладнено. Багато центрів традиційно виконують УЗД органів черевної порожнини для діагностики холелітіазу та інших захворювань перед операцією.

Хвороби печінки

Цироз печінки, клінічно активний гепатит і хронічні захворювання печінки є протипоказаннями до пересадження нирки. Ці захворювання можуть прогресувати після трансплантації нирки аж до розвитку термінальної ниркової недостатності, звичайно внаслідок проведеної імуносупресивної терапії. Пацієнти з за давніми формами захворювань можуть розцінюватися як кандидати на комбіноване пересадження печінки і нирок.

Порушення кальцієвого обміну

Перед трансплантацією повинні бути початі будь-які спроби мінімізувати порушення метаболізму вітаміну D, метаболічного ацидозу і прояву вторинного гіперпаратиреозу. Пацієнтам із персистуючим гіперпаратиреозом, що не піддається консервативній терапії, необхідно виконати превентивну паратиреоїдектомію в передтрансплантаційному періоді, щоб уникнути розвитку гіперкальціємії після пересадження нирки. У деяких пацієнтів, особливо жінок і діабетиків, значно виражений ризик розвитку остеопенії і патологічних переломів. Їм може допомогти раннє розпізнавання зниження мінеральної щільності кісткової тканини і призначення терапії, спрямованої на попередження розвитку цих ускладнень.

Епілєсія

Більшість антиепілептичних препаратів прискорюють метаболізм циклоспорину і такролімусу. Якщо хворі із судомними випадками направляються на трансплантацію, то в цьому випадку необхідна обов'язкова консультація психоневролога для коректування протисудомної терапії і визначення ряду препаратів, які обов'язкові для постійного прийому. Якщо пацієнти потребують продовження протисудомної терапії, то імуносупресивна терапія повинна змінюватися з урахуванням цієї обставини.

Хронічні захворювання органів дихальної системи

Ризик хірургічного втручання, пов'язаний з легeneвими захворюваннями, визначається залежністю від респіраторної підтримки і схильністю до інфекційних ускладнень. Операція трансплантації не виконується пацієнтам з хронічною грибовою інфекцією, а також із бронхоектатичною хворобою із гнійно-обструктивним компонентом. Результати дослідження дихальної функції зовнішнього дихання можуть визначати придатність кандидата для трансплантації. Курцям із доведеними хронічними легеневиими захворюваннями необхідно наполегливо рекомендувати припинити паління, для цього можуть бути запропоновані спеціальні програми.

Фактори ризику, пов'язані з індивідуальними особливостями пацієнтів

Вік

Занадто юні й занадто літні пацієнти наражаються на високий ризик втрати трансплантата і розвитку ускладнень, хоча в більшості трансплантаційних центрів немає чітких критеріїв щодо визначення крайніх меж прийнятності кандидата для трансплантації за віком. За

даними різних досліджень ускладнення в пацієнтів у віці від 55 до 65 років значно не відрізняється від інших груп, якщо в них не було значимих серцево-судинних захворювань і при обстеженні не виявлено іншої помітної соматичної патології. Виключаються з листка очікування літні пацієнти з коронарною недостатністю, що мають позитивний стрес-тест. Досвід пересаджень нирок хворим старше 60–70 років обмежений. У кожному випадку повинні бути ретельно оцінені всі обставини, пацієнти не повинні довільно виключатися з листка очікування через їхній вік. Однак разом із тим у літніх пацієнтів повинне бути реалістичне уявлення про очікуване поліпшення якості життя після операції. З роками, що йдуть на очікування трупного органа, якщо трансплантація від живого донора неможлива, стан літніх пацієнтів може погіршуватися. Очевидно, що в літніх у цілому менш агресивна імунікомпетентна система і знижений метаболізм циклоспориноу, що визначається уповільненням роботи системи цитохрому P450 у печінці.

Надмірна вага і недостатнє харчування пацієнтів

Значне виснаження пацієнтів із ТХНН, що вчасно починають лікування діалізом, зараз зустрічається значно рідше. У відділеннях діалізу повинні контролюватися режими харчування і адекватність діалізу пацієнтів, тому що у виснажених погано гояться рани і високий ризик розвитку інфекцій. У гладких пацієнтів також погано загоюються рани і високий ризик розвитку легневих ускладнень у післяопераційному періоді. Віддалені результати також погіршуються у зв'язку зі вторинною гіперхолестеринемією, розвитком серцево-судинних ускладнень і артеріальною гіпертензією, що часто виникає в пацієнтів з ожирінням. Стероїдна терапія може індукувати швидкий приріст маси тіла, тому таким пацієнтам необхідно максимально скинути надлишкову масу тіла перед трансплантацією.

Кандидати, що перебувають на перитонеальному діалізі

Загалом, вид діалізу не відіграє визначальної ролі при оцінці придатності пацієнта до трансплантації. Перитоніти і нагноєння місця стояння катетера повинні адекватно лікуватися, і за відсутності рецидиву протягом 6 тиж пацієнти заносяться в листок очікування. Іноді місце розташування катетера на передній черевній стінці може перешкоджати проведенню трансплантації на цьому боці.

Переддіалізна трансплантація

Від 5 до 10 % трансплантацій виконується пацієнтам із вираженою нирковою недостатністю, які ще не стали залежні від діалізу. Якщо в пацієнтів, що не перебувають на діалізі, рівень клубочкової фільтрації

становить 20 мл/хв і менше, то можна вносити їх до листка очікування трупного донорського органа. Оскільки строк очікування донорського органа вимірюється роками, більшості пацієнтів потрібне проведення діалізу до виконання операції пересадження нирки, якщо не вдається знайти живого донора.

Раннє звернення до центру трансплантації на переддіалізному етапі дозволяє вчасно визначити тактику лікування ТХНН. Зокрема, пацієнти з цукровим діабетом повинні розглядатися як кандидати для цього виду трансплантації, для того щоб уникнути розвитку і прогресування в них діабетичних ускладнень. Таких пацієнтів треба направляти для обстеження до трансплантаційних центрів, як тільки з'явилися перші ознаки ниркової недостатності, тому що можуть знадобитися місяці для підготовки до трансплантації від живого донора або роки для одержання трупного трансплантата, а захворювання в таких пацієнтів прогресує досить швидко. Для інших форм захворювань, які розвиваються повільно (хронічний інтерстиціальний нефрит, полікістоз нирок), є час для прийняття правильного медичного рішення про строки трансплантації. Якщо можливо виконання трансплантації від живого донора, то можна не формувати судинний доступ. Проводити трансплантацію треба з появою перших симптомів уремії або коли розрахунковий рівень клубочкової фільтрації стане менше ніж 10–15 мл/хв. У реципієнтів, яким планується проведення трансплантації від трупного донора, необхідне формування діалізного доступу або імплантація перитонеального катетера і внесення до листка очікування до настання проявів термінальної ниркової недостатності. Варто підкреслити, що підготовка хворих для внесення до листка очікування і до прийняття на діаліз не виключають один одного і можуть проводитися паралельно.

У цілому на сьогоднішній день не існує певних критеріїв, щоб вирішити, які пацієнти мають потребу в трансплантації, а які повинні надходити на діаліз. Переддіалізна трансплантація більшою мірою, ніж загальноприйнята, дає позитивні результати виживання пацієнтів і трансплантатів, тому що запобігає ризику розвитку серцево-судинних та інших ускладнень, пов'язаних із тривалим перебуванням на діалізі, а також у зв'язку з меншою частотою відторгнень. Пацієнти, яким трансплантація виконана до розвитку яскравих симптомів уремії і початку діалізу, можуть не помітити поліпшення самопочуття, як це буває в пацієнтів, що перебувають на діалізі. Вони повинні бути попереджені про це.

Високосенсибілізовані пацієнти

Приблизно 40 % хворих, що очікують на трансплантацію трупної нирки, мають високий рівень вже існуючих цитотоксичних антитіл, що перешкоджає підбору трансплантата і значно може збільшувати

час його очікування. Цитотоксичні антитіла утворюються в результаті попередніх трансплантацій, вагітностей, переливань крові. Поки не доведена абсолютна клінічна ефективність спроб знизити цей рівень шляхом плазмаобмінів і призначення циклофосаміду або імуноабсорбції. Пацієнти повинні бути попереджені про можливий тривалий період очікування донорської нирки.

Кандидати на повторні трансплантації

Доля другої і наступної трансплантацій визначається обставинами, при яких відбулася втрата попереднього трансплантата. Пацієнти, що втратили трансплантат внаслідок хірургічних ускладнень або зберегли його функцію більше одного року, не мають значних відмінностей відносно прогнозу ретрансплантації порівняно з кандидатами на первинну трансплантацію. Якщо втрата трансплантата відбулася в результаті гострого відторгнення, то прогноз при повторній трансплантації погіршується, і було б краще повторну трансплантацію виконати такому реципієнтові від трупного донора з високим ступенем сумісності або від живого родинного донора при його наявності. Пацієнт повинен бути обізнаний про можливості повторного рецидивування початкового захворювання нирок.

Процес обстеження кандидата для повторної трансплантації такий же, як і для первинної. У тих пацієнтів, існування трансплантата в яких було досить тривалим, особливу увагу варто звернути на розпізнання наявності прихованого ураження коронарних артерій або малігнізації.

Період очікування трупної донорської нирки

Середній строк очікування трупної нирки продовжує збільшуватися і становить у багатьох центрах від 4 до 5 років і більше. Протягом цього часу стан здоров'я потенційних кандидатів на пересадку може погіршуватися, і тому повинний бути забезпечений повторний медичний огляд. У діалітичних пацієнтів спостерігається швидке прогресування ішемічної хвороби серця, тому показаний скринінг пацієнтів групи високого ризику (літніх, із діабетом, з ішемічною хворобою серця).

Необхідно, щоб протягом періоду очікування пацієнти залишалися на адекватних режимах проведення діалізу, вони потребують проведення реабілітуючих програм із поліпшення їх психічного і емоційного самопочуття. Постійна взаємодія між персоналом діалітичного відділення і трансплантаційним центром повинне підтримуватися для одержання актуальної інформації про зміни стану потенційного реципієнта. Трансплантологи також повинні підтримувати зв'язок із потенційними кандидатами на пересадження нирки при звичайних візитах або телефоном.

Ці контакти створюють у пацієнтів упевненість в оновленні даних листка очікування і у тому, що про них не забуто.

Імунологічна оцінка потенційних реципієнтів

Як тільки хворий включається в листок очікування ниркового трансплантата, його відразу ж типують за антигенами HLA-A, -U і -DR серологічним або молекулярним методом. Необхідно також оцінити, наскільки висока ймовірність того, що даний реципієнт матиме позитивну перехресну пробу з можливим донором. Для цього виконується інше дослідження. Виявлення HLA-антитіл у сироватці крові потенційного реципієнта трансплантата за своєю суттю рівнозначно типуванню еритроцитарних антигенів АВО при переливанні крові. Схожі й наслідки, до яких при гемотрансфузії або трансплантації можуть привести антитіла, здатні викликати небажану реакцію. У першому випадку відбудеться лізис еритроцитів і посттрансфузійна реакція, у другому – надгостре відторгнення. Результатам перехресної проби з лімфоцитами донора, поставленої до трансплантації, у клінічній практиці приділяється найсерйозніша увага, завдяки чому вдається практично повністю попередити розвиток надгострого відторгнення.

Виявлення HLA-антитіл

За допомогою мікролімфоцитотоксичного тесту можна виявити вже наявні у хворого цитотоксичні HLA-антитіла. Сироватку крові хворого інкубують з В- і Т-клітинами різних донорів, підібраних таким чином, щоб були наявні HLA-антигени, найпоширеніші в даній популяції. Після додавання комплементу оцінюється ступінь лізису клітин. Результати звичайно виражаються у вигляді частки зразків клітин, лізованих сироваткою. Антитіла, що виявляють у даному тесті, звичайно позначаються як PRA (panel-reactive antibodies), або вже існуючі антитіла. Найбільше значення мають антитіла класу IgG, що реагують із антигенами HLA класу I, представленими як на Т-, так і на В-клітинах. Ці антитіла реагують із Т-клітинами при 37 °C (теплові Т-клітинні антитіла). Для антитіл класу IgM характерний розвиток реакції при 5 °C, запобігти якій можна, нагрівши сироватку до 55 °C або обробивши її редукуючим агентом дитіотрейтолом. Найчастіше антитіла класу IgM є аутоантитілами і наявні в основному в сироватці крові хворих на системний червоний вовчак. Антитілами такого типу звичайно можна нехтувати. Неясно, наскільки важливі антитіла анти-DR, що реагують із В-клітинами.

Чим вище рівень вже існуючих антитіл, тим важче підібрати пацієнтові нирку, що дала б негативну перехресну пробу. Простіше кажучи, 60-відсотковий рівень вже існуючих Т-клітинних антитіл у хворого дозволяє припустити, що 60 % можливих донорів не підійдуть цьому реципієнтові, тому що в нього є циркулюючі антитіла, що реагують з одним або декількома HLA-антигенами донора. Хворі з високим рівнем вже існуючих антитіл можуть очікувати на трансплантацію багато років.

Хворих можна згрупувати залежно від рівня вже існуючих антитіл. У тому випадку, коли рівень вже існуючих антитіл становить від 5 до 95 %, бажано спробувати визначити специфічність HLA-антитіл, тобто встановити, з якими антигенами HLA реагує сироватка хворого. Подібних хворих варто перевіряти щомісяця, стежачи за змінами реактивності сироватки. Якщо, виходячи з характеру реакцій сироватки, вдається зрозуміти, яка її специфічність, з'являється можливість заздалегідь передбачити так званих неприйнятних донорів, що володіють будь-яким із HLA-антигенів, обумовлюючи реактивність сироватки. Хворих, у яких немає HLA-антитіл, або хворих із рівнем вже існуючих антитіл, що перевищують 95 %, можна перевіряти рідше, але за умови, що їм не переливали кров, а жінки не вагітніли. Сироватки пацієнтів з рівнем вже існуючих антитіл вище 50 % (пороговий критерій обирається безпосередньо на місці) доцільно зібрати в окремій плашці й перевіряти з лімфоцитами кожного, що з'являється, і сумісного за групами крові донора, збільшуючи тим самим шанси високосенсибілізованих хворих на трансплантацію.

Гемотрансфузії, вагітність і пологи, а також відторгнення трансплантата є подіями, які з великою ймовірністю призводять до імунізації антигенами HLA. Завдяки широкому застосуванню еритропоєтину, що дозволило значно зменшити потребу хворих, що перебувають на діалізі, у гемотрансфузіях, знизилася кількість пацієнтів, які ставали сенсibiliзованими, чекаючи на пересадку.

Більш чутливі способи виявлення HLA-антитіл

Антиглобуліновий тест

Застосовуючи стандартний метод NIH, можна не виявити HLA-антитіла, які не фіксують комплемент, або антитіла, концентрація яких дуже низька. Чутливість цитотоксичного тесту можна підвищити, додавши в плашку для мікроцитотоксичної реакції спочатку антитіла до імуноглобулінів людини, а потім – комплемент. Ці антитіла сприяють фіксації комплексу, «зшиваючи» вже приєднані HLA-антитіла. Застосовувані в даному тесті антитіла до імуноглобулінів людини варто стандартизувати, оскільки їх титр і специфічність варіабельні.

Імуноферментний метод

В імуноферментному методі використовується суміш отриманих від різних донорів солубілізованих або очищених антигенів HLA або ж якийсь один з цих компонентів. Антигени фіксуються на плашці. У плашку додається сироватка хворого, а потім – інші антитіла, кон'юговані з ферментом і реагуючі з IgG людини. Проводиться фотометрична оцінка інтенсивності реакції. Для виконання дослідження не потрібні

життєздатні лімфоцити. Фіксація комплементу теж не є необхідною умовою. Специфічність HLA-антитіл можна визначити, фіксуючи в декількох окремих лунках плашки HLA-антигени різних донорів. Завдяки впровадженню даного методу покращилася ідентифікація специфічності антитіл до HLA класу I і II.

Виявлення антитіл методом проточної цитометрії

Метод проточної цитометрії є найбільш чутливим способом виявлення антитіл. Для того щоб виявити вже існуючі антитіла, як клітини-мішені використовують суміш лімфоцитів від 5–10 донорів, причому клітини підбирають таким чином, щоб на них були представлені різні групи перехресно реагуючих антигенів і антигени HLA-DR. Клітини-мішені змішують з випробуваною сироваткою хворого і потім відмивають. Відмиті клітини інкубують із моноклональними мишачими антитілами анти-CD3 (CD3 служить маркером загальної популяції Т-клітин), кон'югованими з фікоеритрином, і антитілами до IgG людини, кон'югованими з флюоресцеїном. Застосовуючи проточний цитоспектрофлюориметр, можна відсепарувати почервонілі Т-клітини, а потім оцінити інтенсивність зеленого світіння, що пропорційно концентрації антитіл до Т-клітин у сироватці. Як мішені для антитіл можна також використати мікрочастинки, покриті очищеними антигенами HLA класу I або II. Порівняно з клітинами надають перевагу застосуванню мікрочастинок, адже їх можна зв'язати з антигенами будь-якого певного донора і визначити в такий спосіб специфічність антитіл.

Передтрансплантаційна перехресна проба

Імунологічне обстеження пацієнта до трансплантації завершується перехресною пробою. В описаних вище методах виявлення HLA-антитіл у сироватці крові хворого клітинами-мішенями є лімфоцити потенційного донора. Наявність у реципієнта цитотоксичних IgG-антитіл проти HLA донора є абсолютним протипоказанням для трансплантації. У більшості трансплантаційних центрів застосовується не тільки цитотоксичний тест, але й більше чутливі антиглобуліновий і проточноцитометричний тести. Імуноферментні методи з використанням очищених антигенів донора застосовуються ще дуже обмежено.

Згодом у листку очікування стає усе більше пацієнтів з високим рівнем вже існуючих антитіл, оскільки знайти підходящого їм донора з негативною перехресною пробою важко. Для здійснення процедури перехресної проби щокварталу або щомісяця готуються плашки, що містять зразки сироватки сенсibilізованих пацієнтів. Зразки групуються залежно від АВО пацієнта, і в той же самий час, коли виконується HLA-типуння донора, з клітинами донора ставлять «попередню»

перехресну пробу. Сенсibilізовані пацієнти з позитивною перехресною пробою виключаються, а ті, у кого рівень вже існуючих антитіл перевищує 80 %, а проба негативна, одержують переваги перед іншими кандидатами. Якщо попередня перехресна проба негативна, антиглобуліновим або проточноцитометричним методом виконується остаточна перехресна проба зі свіжоотриманою сироваткою. У деяких центрах допускається використовувати і сироватку, отриману раніше, але тільки в тому випадку, якщо пацієнт не сенсibilізований і не одержував останнім часом гемотрансфузій.

Хибнопозитивний результат лімфоцитотоксичної перехресної проби може бути обумовлений аутоантитілами класу IgM. Якщо наявність аутоантитіл класу IgM доведено, сироватку хворого варто прогріти або обробити дигітотрейтолом, щоб видалити IgM. Не всі антитіла IgM безпечні. Антитіла IgM, що мали HLA-специфічність, у ряді випадків викликали гостре або прискорене відторгнення. Тому особливості антитіл у пацієнта повинні бути ретельно вивчені ще до трансплантації. Якщо дослідження виконується за допомогою проточної цитометрії, можна встановити клас антитіл, виходячи зі специфічності додаткових антитіл. Як правило, у цих дослідженнях застосовуються антитіла проти IgG людини, отже, реакції з IgM не реєструються.

Проточноцитометрична перехресна проба

Якщо позитивна лімфоцитотоксична перехресна проба є протипоказанням для пересадження нирки, то значимість проточноцитометричної перехресної проби ще має бути доведена. Даний метод здатний виявити дуже низькі концентрації циркулюючих антитіл. Позитивна проточноцитометрична перехресна проба пов'язана з більш високою частотою ранніх гострих кризів відторгнення і зі зниженою однорічною виживаємістю трансплантата. Зв'язку з надгострим відторгненням у той же час не виявлено, і найближчу виживаємість тих небагатьох трансплантатів, які були пересаджені, незважаючи на позитивну проточноцитометричну перехресну пробу (але обов'язково при негативній цитотоксичній перехресній пробі), це не вимагало. Передтрансплантаційна проточноцитометрична перехресна проба з Т-клітинами може бути особливо корисна для тих сенсibilізованих пацієнтів або хворих, що очікують на повторну трансплантацію, в яких відбулося зниження рівня вже існуючих антитіл, але які можуть розвинути швидку вторинну відповідь на стимуляцію. У тому випадку, коли трупна нирка отримана від літнього донора або коли її якість страждає, циркулюючі антитіла і у невисокій концентрації здатні зробити досить глибокий вплив. У більшості випадків позитивна проточноцитометрична перехресна проба з В-клітинами, що супроводжується негативною проточ-

ноцитометричною перехресною пробою з Т-клітинами, не пов'язана з раннім відторгненням або втратою трансплантата. Однак оскільки сильнопозитивна проточнокцитометрична перехресна проба з В-клітинами може бути обумовлена антитілами до антигенів HLA класу II у високому титрі, подібний результат все-таки збільшує ймовірність невідального результату трансплантації.

Донорське забезпечення

Трансплантація нирки неможлива без наявності донора, і, хоча основна увага приділяється посттрансплантаційному веденню пацієнтів, вибір і підготовка підходящих донорів є важливим завданням на індивідуальному і національному рівнях.

В ідеальних умовах усі хворі з термінальною нирковою недостатністю, що очікують на трансплантацію, протягом короткого періоду часу цілком могли б одержати добре сумісну нирку високої якості. Однак розрив, що збільшується, між доступністю трупних нирок і потребою в них означає, що очікування ниркового трансплантата може тривати від декількох місяців до декількох років.

Живих донорів використовують приблизно в 33 % трансплантацій нирки, що виконуються у Сполучених Штатах, і більшість трансплантаційних центрів вважають таку модель донорства кращою, незважаючи на потенційний ризик розвитку віддаленої захворюваності донорів.

Потенційними перевагами трансплантації від живого донора порівняно із трансплантацією трупної нирки є таке:

1. Кращі короткострокові результати однорічного функціонування після трансплантації (приблизно 95 проти 90 %).
2. Кращі віддалені результати (період функціонування 12–20 років проти 8–9 років при трансплантації трупних нирок).
3. Більш постійне настання ранньої функції трансплантата і легше ведення післяопераційного періоду.
4. Виключення ушкодження органа в умовах смерті мозку.
5. Мінімальна частота відстроченої функції трансплантата.
6. Виключення тривалого очікування трупного донорського органа.
7. Можливість планування трансплантації за часом.
8. Менш агресивні імуносупресивні режими.
9. Внесок у рішення проблеми органного донорства.
10. Емоційне задоволення для донора.

Потенційними недоліками трансплантації від живого донора є таке:

1. Психологічний стрес для донора і родини.
2. Незручності й ризик у ході обстеження (наприклад ангіографія або внутрішньовенна пієлографія).
3. Періопераційна смертність (приблизно 1:2 000).

4. Серйозні післяопераційні ускладнення (приблизно 2 %).
5. Малі післяопераційні ускладнення (до 50 %).
6. Віддалена захворюваність (можливі помірні артеріальна гіпертензія і протеїнурія).
7. Ризик травматичного ушкодження нирки, що залишилася.
8. Ризик нерозпізнаного прихованого хронічного захворювання нирок.

В усьому світі реєструється неухильне збільшення розриву між потребою в донорських органах і їхній пропозиції. В останні роки число донорів залишається постійно стабільним, у той час як число потенційних реципієнтів зростає кожного року. Неминучим проявом цього протиріччя є збільшення часу очікування трупної нирки, що зараз вимірюється роками. Дослідження показують, що хоча майже всі американці інформовані про можливості трансплантації нирок і 75 % населення виражають свою волю стати донорами органів після смерті, тільки 40 % всіх потенційних донорів дійсно використовуються. Зараз трансплантаційне товариство намагається критично переглянути деякі стійкі стереотипи відносно того або іншого виду донорства, для того щоб знайти найбільш підходящий вид дій щодо кожного потенційного донора і його близьких.

Трансплантація від живих донорів

Протягом багатьох років найбільш підходящими живими донорами вважалися родичі «першого ступеня» – батьки, діти, брати і сестри, у яких є, принаймні, збіг за одним гаплотипом. Це положення базувалося на припущенні, що пересадка таких нирок настільки поліпшує прогноз їхньої виживаємості порівняно з усіма іншими, що ризик для донора виправданий користю для реципієнта. Поява циклоспорину і невідповідність між потребою і пропозицією донорських органів змінили цю позицію. Зараз стало очевидним, що результати трансплантації від братів і сестер без збігів за гаплотипом і пересадка від більш далеких родичів, від живих неспоріднених донорів дає результати, що дорівнюють або переважають над результатами пересадки трупних нирок, що навіть збігаються за 6 антигенам. Це дозволяє припустити, що не тільки збіг за антигенами визначає переваги такої пересадки для реципієнта, але і прекрасний стан нирки при трансплантації. Малоймовірно, що в реальності постачання трупних донорських нирок не буде відставати від потреби в них. Тому необхідно поступове розширення визначень, хто може стати живим донором.

Багато центрів зараз рутинно приймають як живих донорів родичів «другого ступеня» (двоюрідні брати і сестри, дядьки і тітки) і братів і сестер, що не мають збігів за гаплотипом. Біологічно неспорідненими

донорами найчастіше стають чоловік і жінка або індивідууми, що мають чіткі емоційні зв'язки з реципієнтами (зведені брат/сестра, наречена/наречений, близькі друзі). У цій ситуації правомірно використати термін «емоційно родинний донор», що підкреслює важливість персональних відносин між донором і реципієнтом. Деякі центри трансплантації більш ліберальні у визначенні емоційних донорів і приймають їх як «членів одного клубу», знайомих, людей однієї релігії, для яких відносини є менш персональними. Одиначні центри приймають альтруїстичних донорів, де немає жодних особистих відносин із реципієнтом. Парний обмін донорами був запропонований як альтернатива в ситуації, де пари донор–реципієнт не сумісні за групою крові, хоча практична і етична сторона питання не вивчена через обмежений досвід.

Уважне вивчення сімейного анамнезу повинне бути рутинною складовою обстеження всіх потенційних реципієнтів нирок, необхідно обговорення переваг і недоліків родинної трансплантації, коли це можливо. Коротке обстеження виключає очевидно непідходящих донорів. На пацієнтів не можна тиснути відносно залучення членів родини для донорства, також у процесі обстеження не можна застосовувати вплив на потенційного донора. Перше звертання до потенційного донора повинне вийти від пацієнта, а не від нефролога або трансплантолога. Однак деяким пацієнтам важко вирішити цю проблему усередині родини, і тоді нефролог або лікар відділення трансплантації повинен бути готов допомогти пояснити необхідність донорства. Методичний посібник для пацієнтів, що пояснює процес донорства, часто допомагає усунути побоювання і занепокоєння потенційних донорів.

Обстеження донора

Обстеження живого донора є продуманим поетапним процесом, що включає первинний огляд, звичайні неінвазивні й інвазивні методи дослідження при підготовці до операції.

Практична схема обстеження на етапі вибору донора включає:

- Інформування пацієнта про особливості трупної і родинної трансплантації.
- Вивчення сімейного і соціального анамнезу і попередній вибір потенційних донорів.
- Визначення групової АВО-сумісності потенційних донорів, тканинне типування і постановка реакції крос-матч з АВО-сумісними донорами.
- Первинний вибір кращого потенційного донора за участю реципієнта і родини.
- Інформування донора про характер обстежень і операції.

Обстеження донора:

- Повний анамнез і первинний огляд.
- Всебічне лабораторне обстеження, що включає загальноклінічне, біохімічне, вірусологічне (ВІЛ, гепатити В і С, ЦМВ) дослідження крові, визначення рівня ліпопротеїнів низької щільності, тест на толерантність до глюкози (для родин з цукровим діабетом в анамнезі).
- Загальний аналіз сечі, посів сечі, тест на вагітність.
- Визначення добової протеїнурії.
- Визначення клубочкової фільтрації.
- Рентгенографія органів грудної клітки.
- Електрокардіограма з фізичним навантаженням для пацієнтів старше 50 років.
- Спіральна комп'ютерно-томографічна урографія.
- Консультація психолога.
- Повторна постановка реакції крос-матч перед трансплантацією.

Базові принципи обстеження знаходяться у всіх програмах оцінки донора, хоча деталі можуть відрізнятися. Темп обстеження часто задається донором, який повинен розуміти, що процес не є необоротним. Донор може відмовитися від обстеження в будь-який момент, хоча зрозуміло, що так поводитися нерозумно в ході обстеження, що почалося, з застосуванням більш складних технологій. Точне визначення анатомії нирок спіральною комп'ютерною томографією (КТ) або за допомогою внутрішньовенної пієлографії і ангиографії є останнім кроком в обстеженні донора і повинне йти після завершення підготовки реципієнта.

Ретельне психосоціальне обстеження має важливе значення для всіх живих донорів і покликано оцінити ступінь добровільності їхніх дій. Це особливо важливо, коли характер спонукання остаточно не зрозумілий. Оцінка донорів після трансплантації показує, що в більшості випадків вони задоволені своїм вчинком, хоча незадоволеність більш імовірна, якщо донор біологічно не пов'язаний із реципієнтом або результат трансплантації несприятливий. Фінансова зацікавленість у донорстві в більшості країн незаконна, хоча в деяких країнах, де терапевтичне лікування пацієнтів з ТХНН обмежене, це положення з етичної точки зору було піддано сумніву. Якщо в донора з'являється думка про відмову від операції, варто забезпечити йому «медичне алібі», щоб виправдати його нерішучість перед членами родини.

Критерії виключення

Потенційні донори виключаються, якщо є медичні підстави думати, що є нерозпізнані ниркові захворювання або можливий ризик розвитку в них найближчої або віддаленої захворюваності і навіть летального результату, пов'язаних з майбутньою операцією.

Критерії виключення для живих донорів наступні:

- Вік молодше 18 або старше 65–70 років.
- Артеріальна гіпертензія (більше 140/90 мм рт. ст.) або прийом гіпотензивних препаратів.
- Цукровий діабет (порушена толерантність до глюкози).
- Протеїнурія (більше 250 мг/24 год).
- Сечокам'яна хвороба.
- Швидкість клубочкової фільтрації менш 80 мл/хв.
- Мікрогематурія.
- Урологічна патологія у донора.
- Серйозні захворювання донора (хронічні захворювання легенів, онкопатологія).
- Ожиріння (перевищення нормальної маси тіла на 30 %).
- Тромбози і тромбоемболії в анамнезі.
- Психіатричні протипоказання.
- Сімейний анамнез захворювань нирок, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії.

Багато критеріїв виключення не абсолютні, і, коли виявлені в ході обстеження порушення мають граничний характер, буде пріоритетним не допустити помилки відносно безпеки донора, тому що він, на відміну від реципієнта, не має потреби в операції, спрямованої на поліпшення здоров'я. Багато центрів суворо дотримуються обмежень, що стосуються віку донора, у той час як інші намагаються орієнтуватися на біологічний, а не календарний вік. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) 80 мл/хв і вище цілком допустима для дозволу донорської операції, хоча літні донори, жінки із низькою м'язовою масою і вегетаріанці можуть мати рівень клубочкової фільтрації нижче 80 мл/хв без ознак ниркових захворювань. Для виключення «конфлікту інтересів» краще, щоб оцінку стану донора і реципієнта проводили незалежні лікарі. Всі зацікавлені учасники мають усвідомити, що донор не повинен жертвувати забагато, тобто на шкоду собі, навіть якщо він готовий на це (наприклад, батьки на користь дітей).

Спадкові захворювання нирок

Проблеми з родинним донорством частіше зустрічаються в родинях зі спадковими захворюваннями нирок, такими як спадковий нефрит або полікістоз нирок. Негативні дані ультразвукового дослідження або комп'ютерної томографії в потенційного донора старше 30 років з родини з історією полікістоза, що виключають наявність захворювання, дозволяють виконання донорської операції. Оскільки ген, що

визначає розвиток полікістоза, домінуючий, діти таких донорів не успадковують захворювання. Генетичний аналіз при полікістозі утруднений, оскільки доступні тести для визначення тільки одного з патологічних генів. При спадковому нефриті ситуація може бути складнішою. Якщо в потенційного донора у віці до 30 років немає патологічних змін у сечі, він може бути визнаний здоровим. Це не виключає, що потомство такого донора може страждати на захворювання нирок, і така ймовірність повинна бути обговорена при прийнятті донором рішення, особливо якщо сімейний анамнез щодо захворювань нирок неблагополучний.

У тому випадку, коли в родині є схильність до гіпертонічної хвороби, цукрового діабету, збільшується ризик розвитку ниркової патології. Також ризик набагато вище, коли два родичі або більше мають ниркову патологію; у таких родин доцільно уникнути використання живих донорів, особливо молодих.

Вибір донора

Якщо в родині донором може бути не одна людина, то обирають родича, у якого більше збігів за гаплотипом (наприклад, 2 збіги проти одного). Якщо в родині є донори з однаковим ступенем збігів (наприклад, і в батьків, і в брата або сестри за одним загальним гаплотипом), то бажано починати зі старших, для того щоб молоді донори залишалися придатними на той випадок, якщо розвинеться недостатність пересадженої нирки. Донорство згодом не збільшує ризик розвитку акушерських проблем у жінок дітородного віку. Перевагу надають біологічно родинним донорам, а не емоційно родинним.

Хірургічна оцінка донора

Доопераційне проведення спіральної КТ забезпечує досить повну функціональну і анатомічну характеристику нирки, у тому числі виявляє додаткові судини. Цей менш інвазивний метод замінив внутрішньовенну урографію і ниркову артеріографію в більшості трансплантаційних центрів. Звичайно для видалення обирається ліва нирка, оскільки ліва вена довша, ніж права, це полегшує операцію трансплантації. Якщо ліва нирка має кілька артерій, а права одну, то може бути використана права нирка. Якщо з кожної сторони є по дві артерії, то такі нирки використовуються, але з вибором одного з технічних прийомів, застосовуваних при трансплантації нирки із множинними артеріями. Іноді при обстеженні виявляються не дуже значні однобічні відхилення від норми з боку нирок, такі як кісти нирок, або навіть більш виражені, наприклад, обструкція мисково-сечовідного сегмента. У таких ситуаціях найбільш правильним підходом буде забирати для трансплантації

нирку зі змінами, якщо вони не дуже значимі, залишаючи донорові нормальну. Несподіване виявлення в донора при обстеженні унілатеральної або білатеральної фібромускулярної дисплазії при нормальному артеріальному тиску являє собою важку дилему. Більшість центрів уникає використання донорів з такою патологією.

Нефректомія у донора

Стандартна нефректомія в живого донора проводиться через бічний доступ. Більшість хірургів використовують екстраплевральний, екстраперитонеальний доступи вище або нижче 12-го ребра. Нирка повинна бути ретельно виділена зі збереженням ниркових судин і піруретерального кровопостачання. Необхідно уникати надмірного натягу ниркової артерії для запобігання вазоспазму. Донор повинен бути добре гідратований, під час операції вводиться манітол, що гарантує форсований діурез. Після того як ниркові судини лігвані й розсічені, нирка поміщається в лоток із крижаною крихтою. Ниркові артерії канюлюються і перфузуються гепаринізованим консервуючим розчином (системна гепаринізація донора не проводиться).

Ендоскопічна нефректомія є альтернативою традиційному методу, широко розповсюджується і набуває популярності. Для виконання лапароскопічної нефректомії донор розташовується на боці, черевна порожнина наповнюється вуглекислим газом. У черевну порожнину встановлюють 3–4 порти, через які здійснюють доступ до нирки мініатюрної відеокамери і ендоскопічного інструментарію (рис. 2). Товста кишка мобілізується медіально, ниркові артерія і вена ретельно виділяються під контролем на відеомоніторі. Після того як нирка виділена з паранефральної клітковини, ниркові судини кліпуються судинним степлером і перетинаються. Кліпується і перетинається сечовід, потім нирка поміщається в пластиковий пакет. Звичайно по середній лінії нижче пупка робиться розріз для витягу нирки з черевної порожнини. Нирка поміщається в лоток з льодом і перфузується гепаринізованим консервуючим розчином (розчин Коллінза). При ендоскопічній техніці з застосуванням асистенції рукою хірурга виконується відносно невеликий розріз черевної стінки для введення руки хірурга в черевну порожнину з метою швидкого атравматичного видалення нирки. Лапароскопічні операції можуть бути швидко конвертовані у відкриту нефректомію у випадку виникнення масивної кровотечі або непередбачених анатомічних відхилень.

Кожен метод нефректомії має свої переваги і недоліки, і про них треба повідомляти потенційному донорові і реципієнтові. Навіть у донорів із високою мотивацією до пожертвування нирки тимчасова непрацездатність і тривале перебування в клініці є серйозною проблемою.

Це, а також подолання болю і дискомфорту, що виникають при виконанні традиційної нефректомії, стало головним стимулом для розвитку лапароскопічних технологій. Великий досвід застосування лапароскопічної нефректомії показує чудові результати, порівнянні з відкритим методом. Однак є цілком зрозуміла стриманість відносно широкого розповсюдження методу через побоювання щодо безпеки донора і функції трансплантата. Ці побоювання особливо доречні, коли відбувається впровадження методу в конкретній клініці, що вимагає наявності досвідченого хірурга-ендоскопіста і хірурга-трансплантолога, що вміє поводитися з короткими і множинними нирковими судинами. У міру того як такі операції будуть ставати популярними і безпечними, можна чекати збільшення кількості операцій трансплантації від живих донорів.

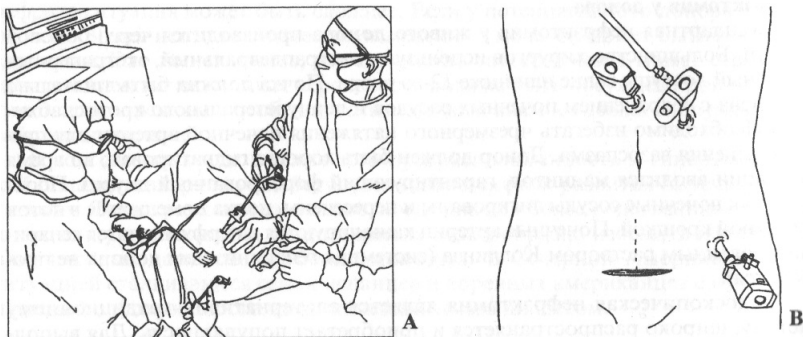


Рис. 2. Лапароскопічна нефректомія у донора
(за Габриель М. Данович, 2004)

Заготівля нирок від трупних донорів

Трансплантація нирок від трупних донорів являє собою комплекс заходів, починаючи від одержання інформації про наявність потенційного донора до власне операції пересадження нирки. Цей процес визначається в основному злагодженою роботою його учасників і чіткою координацією дій між різними установами. Така координація забезпечується регіональними підрозділами служби заготівлі органів, інтегрованими в єдину національну цілодобову мережу. Якість трупних нирок, отриманих у результаті цих зусиль, має першорядне значення для найближчих і віддалених результатів трансплантаційної програми в цілому.

Послідовність заходів, що передують трансплантації нирки від трупного донора:

1. Виявлення потенційного донора.
2. Повідомлення служби заготівлі органів.
3. Діагностика смерті мозку, виконувана персоналом стаціонару, інформування родини пацієнта.

4. Установлення придатності донорських органів.
5. Одержання дозволу від родини загиблого на виконання операції вилучення органів.
6. АВО-групове і тканинне типування донора.
7. Операція вилучення і консервація нирок.
8. Попередній вибір всіх потенційних реципієнтів за листком очікування.
9. Вибір ідеального (кращого) реципієнта за даними групи крові та за іншими критеріями.
10. Установлення показань для трансплантації реципієнтові нирок, отриманих від маргінальних донорів.
11. Повідомлення кращого реципієнта і його госпіталізація до стаціонару.
12. Підготовка резервного реципієнта, якщо висока сенсibiлізація кращого.
13. Постановка перехресної проби (крос-матч) між сироватками реципієнтів і лімфоцитами донора.
14. Передопераційний огляд.
15. Передопераційне обстеження (рентгенографія грудної клітки, ЕКГ, визначення групи крові, рутинне загальноклінічне і біохімічне обстеження).
16. Проведення за показаннями сеансу гемодіалізу.
17. Операція трансплантації.

Повідомлення служби заготівлі органів про наявність потенційного донора, його ідентифікація є обов'язками лікарів, що надають екстрену медичну допомогу. Юридично це закріплено в законодавчому положенні про «виклопотану згоду». Одержання дозволу від родичів, що зазнали важкої втрати, – найбільш важка і делікатна частина всього процесу заготівлі органів, що повинна виконуватися досвідченими професіоналами. Імовірність того, що близькі дадуть дозвіл на вилучення більш висока, якщо в них є час на осмислення того, що їхній родич визнаний померлим на підставі встановленого діагнозу смерті мозку, тобто до обговорення можливості вилучення органів для пересадження. Роз'єднання дискусій про смерть пацієнта і про можливість вилучення органів, таким чином, збільшує шанси на одержання згоди від родини загиблого. Під час обговорення з членами родини їхньої позиції стосовно вилучення органів повинне демонструватися поважне ставлення до волі покійного. Для одержання достатньої кількості органів для трансплантації необхідна постійна освітня робота, проведена трансплантологічним товариством серед медичного персоналу і населення.

Хто є донором?

У цей час більшість донорів солідних органів – це пацієнти з установленною смертю мозку, з працюючим серцем, що постраждали в результаті травм головного мозку, судинних порушень, церебральної аноксії і пухлин головного мозку без ознак метастазування. Усіх таких пацієнтів слід вважати потенційними донорами з подальшим виключенням невідповідних кандидатів.

Абсолютні протипоказання до трупного донорства:

- Хронічні захворювання нирок.
- Вік >70 років.
- Онкологічні захворювання.
- Виражена артеріальна гіпертензія.
- Бактеріальний сепсис.
- Наркоманія (використання внутрішньовенних наркотиків).
- Виявлення HBs-Ag.
- Виявлення ВІЛ-інфекції.
- Пролонгована теплова ішемія.
- Олігурична гостра ниркова недостатність у донора.

Відносні протипоказання до трупного донорства:

- Вік >60 років.
- Вік <5 років.
- Помірна гіпертензія.
- Пролікована інфекція.
- Неолігурична гостра ниркова недостатність у донора.
- Позитивні серологічні данні за гепатитами В і С.
- Захворювання донора (системний червоний вовчак, цукровий діабет).
- Прикрита перфорація кишечника.
- Тривала холодова ішемія.
- Соціальний анамнез високого ризику (передбачувана ВІЛ-інфекція).

Критерії, що допускають використання донорів, не є абсолютними, і деякі можуть бути оскаржені.

Вік донора. У відповідь на зростаючий дефіцит органів для трансплантації змінюються традиційно прийняті вікові обмеження для донорів. Однак використання нирок від донорів молодше 5–6 років пов'язане зі збільшенням ризику виникнення хірургічних ускладнень і дисфункцій трансплантатів. Сприятливі результати спостерігаються при трансплантації обох дитячих нирок на великі судини – так звана трансплантація en bloc. Із удосконалюванням імуносупресії покращи-

лися результати трансплантації дитячих нирок. За відсутності відторгнення дитячі нирки збільшуються до розміру дорослих протягом 1 року.

Органи від донорів, вік яких склав більше 60 років, прийнятні, однак повідомляється про скорочення строків тривалої виживаємості трансплантатів, особливо якщо причиною смерті донора були судинні захворювання, а не травма. Нирки літніх донорів більше піддані відстроченому відновленню функції, особливо якщо час холодової ішемії був тривалим. Можна виконувати біопсію вилученого трансплантата для оцінки ступеня гломерулярного склерозу: деякі центри виключають можливість пересадження нирок, якщо більше 20 % клубочків склерозовані. Ступінь інтерстиціального фіброзу, атрофія каналців і судинні зміни можуть мати більш прогностичне значення, ніж кількісно виражений ступінь гломерулосклерозу. Граничні, або «маргінальні», нирки (наприклад від 62-літнього донора з помірною гіпертонією, зі строком холодової ішемії близько 30 год) можуть бути розцінені як придатні до пересадження для пацієнта з високою сенсibilізацією і недостатністю діалізного доступу, але неприйнятні для молодого реципієнта з гарними медичними показниками і відсутністю вже існуючих антитіл. Остаточне рішення про пропозицію органного трансплантата приймається трансплантологом, що володіє повними відомостями про донорські характеристики, тканинний підбір і клінічний статус реципієнта.

Нирки від донорів-чоловіків, середнього віку, з негайною післяопераційною функцією, гарною тканинною сумісністю менш піддані розвитку хронічної недостатності трансплантата, ніж нирки від донорів-жінок, з поганою сумісністю, донорів старше 60 і молодше 3 років, із відстроченою функцією. Загальним фактором, що пояснює цю закономірність, є відносно недостатня маса діючих нефронів трансплантата. На даний момент відсутній єдиний систематичний підхід – підбирати розмір нирки і відповідно число діючих нефронів до маси реципієнта, і ретроспективний аналіз не підтверджує необхідність такого підходу.

Протипоказання до донорства. Протипоказанням до донорства є виявлення позитивної відповіді при серологічному обстеженні донора на носійство вірусу імунодефіциту людини. Настороженість відносно передачі вірусу імунодефіциту від хибносеронегативних донорів повинна підсилюватися, якщо є підстави думати, що донор належить до групи ризику (уживання наркотиків, високий ризик сексуального поводження). Такі пацієнти не розглядаються як донори.

Протипоказанням до донорства також є онкозахворювання, які можуть передаватися при трансплантації. Описано окремі випадки виникнення злоякісної пухлини в реципієнта в результаті нерозпізнаної малігнізації в донора. Первинні пухлини мозку в донора не слу-

жать протипоказанням до трансплантації, тому що вони рідко метастазують. Гістологічне підтвердження характеру пухлини мозку необхідно для впевненості в тому, що вона не є метастатичною.

В ідеальній ситуації в донорів має місце гарна функція нирок під час вилучення, але часто спостерігається неолігурична гостра ниркова недостатність. У цих випадках важливо оцінити клінічні дані для визначення оборотності ниркової недостатності, яку часто називають гострим каналцевим некрозом (ГКН). Функція нирок від молодих донорів із ГКН зазвичай швидко відновлюється після трансплантації, тоді як у випадку літніх донорів відновлення може бути тривалим і неповним. Комбінація ГКН у донора і пролонгований час холодової ішемії є несприятливою і робить розумним відмову від пересадження таких нирок.

Донори з необоротним припиненням серцевої діяльності. Для того щоб подолати нестачу донорських органів, використовують органи від донорів із незворотним припиненням серцевої діяльності. Перш ніж у 1968 році були прийняті критерії визначення смерті мозку, всі органи заготовлювалися від донорів із зупиненим серцем. Використання цих органів обґрунтовано обмежено через небезпеку виникнення в них необоротного ішемічного ушкодження. Деякі центри розробили протоколи вилучення, мінімізуючи ішемію завдяки швидкій установці внутрішньосудинних катетерів для охолодження і консервації органа після констатації необоротного припинення серцевої діяльності. У цих неконтрольованих ситуаціях можливість вилучення органів зберігається доти, поки не буде інформована родина донора про його смерть і не отриманий дозвіл на проведення операції вилучення. Якщо згода отримана, то операція повинна бути виконана швидко для запобігання подальшого ішемічного ушкодження.

У дійсності в більшості випадків раптової зупинки серця практичні перешкоди для таких дій перебільшуються. Використання органів від цієї категорії донорів виправдано в тих випадках, коли характер черепно-мозкової травми має фатальний, необоротний характер, однак ознаки смерті мозку не встановлюються через стрімкі порушення гемодинаміки. При роботі з «контрольованими» донорами рішення про припинення підтримуючої терапії приймається медичним персоналом після того, як отримана згода родичів, і тоді може бути заготовлений трансплантат гарної якості. Припиняється штучна вентиляція легенів, моніторується серцева діяльність, смерть констатується за стандартними критеріями. Донор швидко доставляється до операційної для виконання вилучення. За деякими оцінками широке застосування протоколу вилучення нирок від донорів із непрацюючим серцем може привести до збільшення пропозиції трупних донорських нирок до

25 %. Використання протоколів для донорів з зупинкою серця повинне поважати почуття родини донора і виключати виникнення «конфлікту інтересів» між трансплантологами і реаніматологами.

Діагностика смерті мозку

Трансплантація солідних органів від трупних донорів передбачає збереження гарної функції органа аж до моменту вилучення. Соматична смерть і припинення серцевої діяльності настають після смерті мозку протягом 2–3 днів, і в цей час функції органів можуть постраждати. Суспільне прийняття, юридичні і медичні визначення критеріїв смерті мозку є необхідними компонентами трансплантології. У країнах, де немає таких критеріїв, немає і добре розвинених програм трансплантації трупних органів.

Діагноз смерті мозку встановлюється лікарями, що не залежать від трансплантологів і у такий спосіб вільні від протиріччя інтересів сторін. Клінічно діагноз смерті мозку визначається на підставі незаперечних доказів, що документують необоротну відсутність функції головного мозку і його стовбура. Електроенцефалограма, ізотопне дослідження і церебральна панангіографія використовуються для підтвердження діагнозу, але не є вирішальними. Як тільки в потенційного донора встановлений діагноз смерті мозку, повинні бути розпочаті дії для підтримки адекватного кровообігу і респіраторної функції до одержання дозволу на вилучення органів. Операція вилучення повинна бути виконана настільки швидко, наскільки можливо.

Клінічні критерії для діагностики смерті мозку

Необоротність:

- Відсутність дії релаксантів, седативних, наркотичних і токсичних речовин.
- Відсутність грубих електролітних і ендокринних розладів.
- Відсутність глибокої гіпотермії.
- Відсутність функції мозку.
- Відсутність активних рухів (атонія).
- Відсутність відповіді на подразнення краніальних нервів (спінальні рефлексі можуть зберігатися).
- Відсутність функції стовбура мозку.
- Апноє в умовах гіперкапнії, ацидозу.
- Відсутність корнеальних і зіничних рефлексів.
- Відсутність окулоцефалічних і вестибулярних рефлексів.
- Відсутність трахеобронхіального рефлексу.

Ведення донорів зі смертю мозку

Підтримка стабільної гемодинаміки стає усе більш важким завданням у міру збільшення періоду перебування хворого в стані смерті мозку. Під час діагностики пацієнти часто перебувають у гіповолемії, викликаній спробами реаніматологів запобігти набряку головного мозку: обмеженням рідини, що вводиться парентерально, і проведенням дегідратації. Стан, подібний до нецукрового діабету, може виникати при черепно-мозковій травмі і смерті мозку, призводячи до розвитку поліурії – до 1 л на годину. Смерть мозку супроводжується масивним викидом цитокінів, які можуть ушкоджувати нирку і робити її більш схильною до ішемічного й імунологічного ушкодження.

Артеріальний тиск повинний підтримуватися вище 100 мм рт. ст. призначенням більших обсягів кристалоїдів, колоїдів і компонентів крові. Центральний венозний тиск потрібно постійно моніторувати і підтримувати вище 10 мм вод. ст. Якщо в добре гідратованого донора з'являється тенденція до зниження діурезу, наприклад до 40 мл/год, то можна призначити манітол або фуросемід. Інсулін можна призначити, щоб мінімізувати глюкозурію і гіперглікемію. Якщо артеріальний тиск залишається низьким, незважаючи на достатню гідратацію, можуть знадобитися низькі дози допаміну і добутаміну або норадреналіну. У випадку поліурії з низькою питомою вагою сечі варто припустити розвиток нецукрового діабету і компенсувати втрати рідини введенням гіпотонічних розчинів. Інфузії декстрози повинні бути припинені, щоб виключити додатковий осмодіуретичний ефект. Якщо поліурія виражена (до 500 мл/год), то може знадобитися введення вазопресину.

Техніка операції вилучення трупних донорських органів

Принципи операції заготівлі донорських органів однакові незалежно від комбінації органів, що видаляють. Для виконання операції потрібний широкий доступ. Кожен орган видаляється зі збереженням його судин. Не повинно бути втручань у ділянку воріт нирок, щоб уникнути ушкодження судин і відстроченої функції внаслідок судинного спазму. В аорту і нижню порожнисту вену встановлюються канюлі для охолодження нирок *in situ*. У цей час перетискається аорта, проводять відмивання нирок консервуючим розчином і їхнє поверхнєве охолодження. Органи повинні видалятися делікатно, акуратними прийомами. Нирки видаляються єдиним блоком разом із сегментами аорти і порожнистої вени (*рис. 3*). Якщо виробляється мультиорганний забір, то краща така послідовність: спочатку вилучають серце і легені, потім печінку і підшлункову залозу і, нарешті, нирки. Нирки протягом тих 10–15 хв, які необхідні для видалення інших органів, захищені від ішемії безперервним промиванням консервантом і поверхнєвим охолодженням.

Існує варіант техніки швидкої перфузії, коли негайно після лапаротомії встановлюються катетери для інфузії в аорту і нижню порожнисту вену, після чого аорта перетискається проксимально і виділення органів завершується в умовах холодової перфузії. Ця техніка переважно використовується, коли донор гемодинамічно нестабільний.

Техніка ізольованого вилучення донорських нирок. Близько 5 % всіх операцій вилучення донорських органів представлені вилученням тільки нирок. У цьому випадку виконується або поздовжній доступ від лобкової кістки з продовженням на грудину і розсіченням останньої, або хрестоподібна лапаротомія. Мобілізуються права половина товстої кишки і дванадцятипала кишка, цим забезпечується експозиція аорти і нижньої порожнистої вени. Виділяється біфуркація аорти, лігуються нижні мезентеріальні судини. Доступ до верхніх відділів аорти може бути здійснений при перетинанні черевного стовбура і верхньої брижової артерії. Сечоводи виділяються глибоко в малому тазі, зберігається їхня достатня довжина і навколишні тканини. Аорта канюлюється на рівні біфуркації і перетискається проксимально. Починається зовнішнє охолодження нирок і їхня холодова перфузія. Нирки широко мобілізуються (фасція Герота залишається при цьому інтактною) і видаляються єдиним блоком з ділянками черевної аорти і нижньої порожнистої вени.

Якщо при цьому працює бригада кардіохірургів, то операція відрізняється тим, що після перетискання аорти спочатку відділяється серце, а потім нирки. Нирки потім препаруються на окремому столику, у стерильному «снігу». Ліва ниркова вена відокремлюється від порожнистої вени таким чином, щоб на ній залишилася маленька «манжетка», для того щоб частина нижньої порожнистої вени, яка залишилася, належала правій нирковій вені. Аорта розсікається подовжно, так щоб ниркові артерії відходили від аортальної площадки з кожної сторони.

Техніка вилучення донорських нирок разом з іншими абдомінальними органами. Якщо відбувається видалення печінки і підшлункової залози, то воно передуює видаленню нирок. Межею їх дисекції на нижній порожнистій вені є рівень впадання ниркових вен, а на аорті ця лінія проходить відразу нижче відходження верхньої брижової артерії. Нирки видаляють блоком, як описано вище, уникаючи ушкодження важливих структур у воротах.

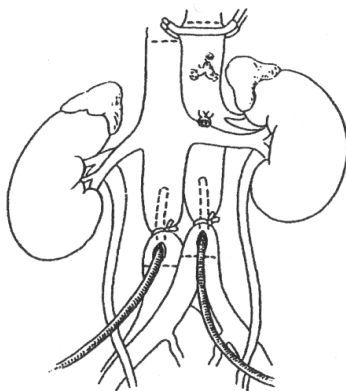


Рис. 3. Видалення нирок єдиним блоком із канюляцією судин для перфузії (за Габриель М. Данович, 2004)

Фармакологічні призначення. Більшості трупних донорів призначаються високі дози глюкокортикоїдів для пригнічення активності циркулюючих донорських лімфоцитів. Призначення магнітолу в дозі до 1 г/кг поліпшує діурез і, можливо, зменшує ішемічне ушкодження нирок. Є повідомлення про те, що призначення альфа-блокаторів або блокаторів кальцієвих каналів знижує частоту розвитку відстроченої функції трансплантата. Фентоламін (регітин) у дозі 10–15 мг може безпосередньо використовуватися перед перетисненням аорти. Системна гепаринізація виконується в дозі 10 000–30 000 ОД під час канюляції судин.

Час ішемії

Час первинної теплової ішемії визначається як період між зупинкою кровообігу до початку охолодження. При використанні сучасної техніки заготівлі органів з охолодженням *in situ* час теплової ішемії практично відсутній, хоча він може бути наявний при нестабільності гемодинаміки і несподіваній зупинці серця до початку донорської операції. Нирки можуть функціонувати і після 20-хвилинної теплової ішемії, хоча при цьому помітно зростає частота виникнення відстроченої функції і первинного нефункціонування трансплантата.

Час холодової ішемії – період холодового зберігання або машинної перфузії. Час вторинної теплової ішемії – період від закінчення холодового зберігання або перфузійної консервації до завершення формування анастомозів ниркових судин і відновлення кровотоку. Час вторинної теплової ішемії може бути скорочено охолодженням під час операції.

Консервація трупних нирок

Донорські нирки повинні зберігатися певний час перед операцією трансплантації холодним безперфузійним способом або шляхом постійної перфузії. При безперфузійному способі нирки відмиваються консервуючим розчином, розділяються і поміщаються в пластикові контейнери, що містять той же розчин, для транспортування в охолоджену вигляді. При перфузійному способі консервації використовують спеціальний апарат, що подає за допомогою насоса холодний колоїдний розчин через ниркову артерію протягом тривалого часу до моменту трансплантації. При простій, безперфузійній консервації протягом 30 год відстрочена функція трансплантата виникає в 25 % випадків. Після 30 год консервації частота виникнення відстроченої функції значно зростає. Більшість трансплантаційних центрів воліють не використовувати нирки зі строком консервації більше 48 год. У той же час при постійній перфузії протягом 48 год частота виникнення відстроченої функції становить 25 %. Однак такий спосіб дорогий і складний, тому багато центрів використовують перший спосіб, прагнучи до того, щоб час зберігання не перевищував 30 год.

ХІРУРГІЧНІ АСПЕКТИ ПЕРЕСАДКИ НИРКИ

Пересадка нирки є вибіркоким втручанням, яке проводиться пацієнтам, що пройшли ретельне передопераційне обстеження і підготовку. Хронічний діаліз дозволяє підтримувати у пацієнтів оптимальний або стабільний стан протягом певного часу, за період якого вирішуються медичні і, можливо, хірургічні проблеми.

ОПЕРАЦІЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ

Безпосередня передопераційна підготовка

Якщо кандидати на трансплантацію добре обстежені і підготовлені, рідко виникає необхідність скасовувати операцію через «знахідки останніх хвилин». Іноді до необхідності скасування операції приводять такі недавно перенесені захворювання, як перитоніти, пневмонії, шлунково-кишкові кровотечі, нові приступи стенокардії або електрокардіографічні зміни, гострі гнійні ускладнення цукрового діабету. Якщо пацієнти перебувають на постійній антикоагулянтній терапії для підтримки функції судинного доступу або механічного протеза клапана серця, може знадобитися переливання свіжозамороженої плазми перед операцією для нормалізації показників згортальної системи крові.

Ухвалення рішення щодо проведення діалізу перед трансплантацією залежить від часу проведення попереднього сеансу гемодіалізу ід клінічної оцінки волемічного статусу, рівня електролітів, особливо калію. Оскільки в пацієнтів з олігурією є небезпека розвитку в інтра- і ранньому післяопераційному періодах гіперкаліємії, доцільно діалізувати перед операцією тих пацієнтів, у яких рівень калію в плазмі більше 5,5 мекв/л. У добре діалізованих пацієнтів передопераційне видалення рідини звичайно не є необхідним. Якщо надлишкова рідина видаляється, це повинне бути зроблене таким чином, щоб маса тіла пацієнта дорівнювала його сухій вазі або навіть була трохи більше, щоб сприяти післяопераційному діурезу. Якщо передопераційний час обмежений, то короткий передопераційний діаліз протягом 1–2 год може бути достатнім для зниження рівня калію і оптимізації гемодинаміки.

Оперативна техніка

Оскільки всі реципієнти ниркових трансплантатів одержують імуносупресивні препарати і у багатьох із них уже є анемія і зниження харчування перед операцією, загоєння післяопераційної рани може бути скомпрометовано. Ретельна хірургічна техніка, увага до деталей, найсуворіша асептика і повний гемостаз є необхідними умовами виконання трансплантації.

Доступ

Косий розріз виконується від симфізу зовні й догори в напрямку до клубової ості (рис. 4). Він може бути розширений по флангу аж до XII ребра, якщо потрібна більша експозиція.

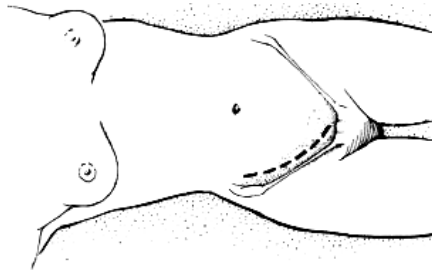


Рис. 4. Ключкоподібний розріз за Гібсоном (електронний ресурс: <http://www.urolog-site.ru/oper/himan/rop/transplantaciya-pochki-vzrosle.html>)

При першій трансплантації доступ може бути здійснений як праворуч, так і ліворуч. Існують різні підходи до вибору сторони операцій. Один із них передбачає виконання доступу тільки праворуч, незалежно від того, донорська нирка права або ліва, тому що більша доступність правої клубової вени порівняно з лівою і підхід до неї робить виконання операції більш легким. Інший підхід – це виконання доступу з боку, протилежному отриманій нирці у донора, тобто права нирка розміщується ліворуч і навпаки. Ця техніка звичайно застосовується, коли для анастомозу використовується внутрішня клубова артерія, тому що судини перебувають у зручній для цього позиції і ниркова миска звернена вперед, що робить можливими наступні реконструкції при показаннях, у тому числі і на сечоводі. Третій підхід передбачає здійснення доступу на стороні, іпсилатеральній донорській нирці: при цьому права нирка донора міститься праворуч у клубовій ділянці, а ліва – ліворуч. Цей спосіб кращий, якщо для артеріального анастомозу вибирається зовнішня клубова артерія. При цьому, коли нирка «покладена» у потрібну позицію, судини лежать без надлишкового вигину, або кінкінга. При повторних трансплантаціях для виконання доступу звичайно використовується сторона, протилежна стороні попередньої операції. При подальших трансплантаціях питання про доступ стає більше складним, і може бути необхідний трансабдомінальний доступ. У подібних ситуаціях можуть бути використані більше проксимально розташовані судини.

У пацієнтів з цукровим діабетом I типу, які в перспективі можуть бути і реципієнтами підшлункової залози, донорську нирку варто розміщати в лівій клубовій ямці для полегшення трансплантації під-

шлункової залози на праву сторону. Кожного разу нирка звичайно розташовується заочеревинно.

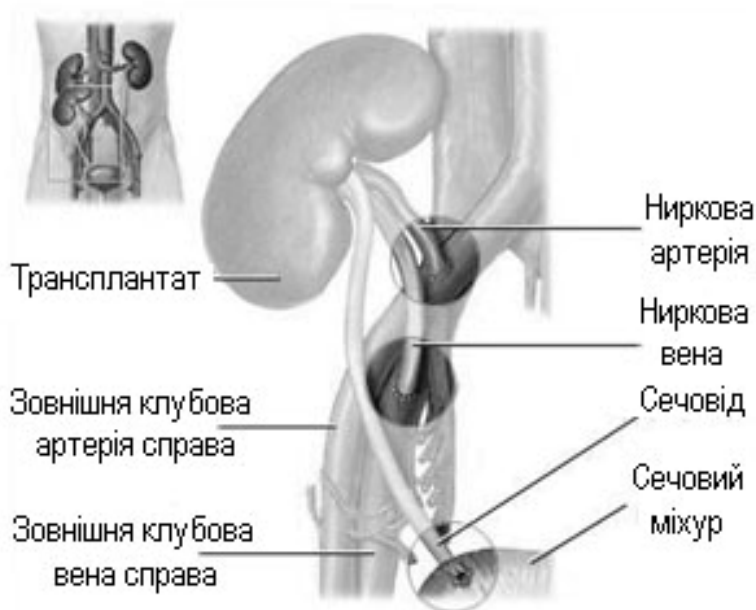


Рис. 5. Схема трансплантації нирки (за F. Netter)

Формування судинних анастомозів

Ниркова артерія. Донорська ниркова артерія може бути анастомозована із зовнішньої клубової артерії з формуванням анастомозу типу «кінець у бік» (рис. 6) або зі внутрішньої клубової артерії за типом «кінець у кінець» (рис. 7). При трупній трансплантації трансплантати з нирковою артерією або артеріями беруться з ділянкою аорти, з так званою ділянкою Карреля, наявність якої робить виконання анастомозу за типом «кінець у бік» легшою і безпечнішою і особливо полегшує анастомозування, якщо артерії множинні. При трансплантаціях від живого донора формування аортальної ділянки неможливе, і до артерії реципієнта пришивається власне ниркова артерія трансплантата. Звичайно для шва використовується монофіламентна нитка, що не розсмоктується. У маленьких дітей або в дорослих при повторній трансплантації на тому ж боці може знадобитися доступ на загальну клубову артерію або навіть аорту. Під час накладення анастомозів нирка повинна бути обгорнена серветкою з крижаною крихтою для мінімізації теплової ішемії.

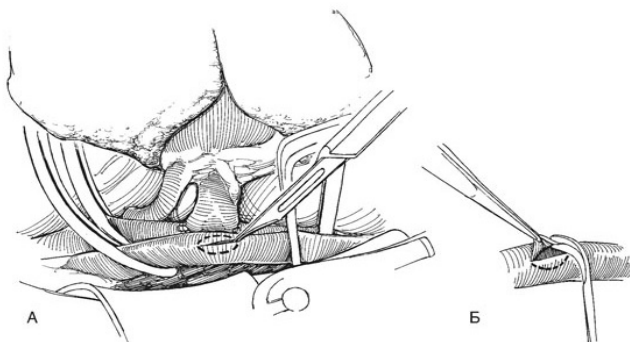


Рис. 6. Анастомоз «кінець у бік» із зовнішньою клубовою артерією (електронний ресурс:

<http://www.medbe.ru/materials/operativnaya-urologiya/transplantatsiya-pochki/>)

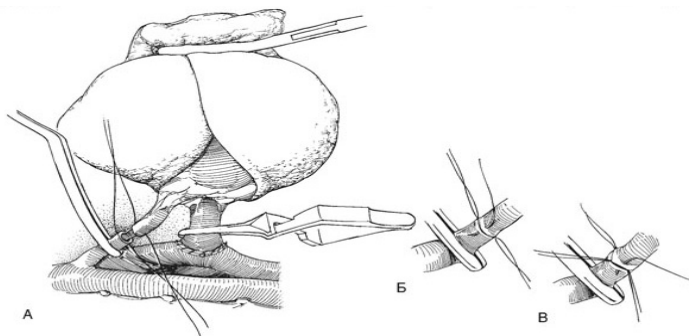


Рис. 7. Анастомоз «кінець у кінець»

із внутрішньою клубовою артерією (електронний ресурс:

<http://www.medbe.ru/materials/operativnaya-urologiya/transplantatsiya-pochki/>)

Множинні артерії. Запропоновано велику кількість способів формування судинних анастомозів при наявності множинних артерій трансплантата (рис. 8). При трупній трансплантації краще формувати анастомоз з єдиною аортальною ділянкою, що мінімізує ймовірність ушкодження маленької нижньополусної артерії. Варто уникати випадків, коли доводиться жертвувати нижньополусною артерією, тому що її перев'язка здатна привести до некрозу сечоводу. Іноді наявні дрібні судини, що живлять невеликі ділянки кіркового шару нирки. Вони можуть бути ліговані, при цьому звичайно виникають незначні ішемічні вогнища на поверхні нирки. Якщо формування загальної ділянки Карреля неможливе (зокрема при трансплантації від живого донора), то артерії трансплантата можуть бути анастомозовані послідовно, роздільно з судинами реципієнта або між собою перед формуванням анастомозу

з судинами реципієнта. У деяких випадках може бути виконано анастомозування за типом «кінець у кінець» між невеликою полюсною нирковою артерією і нижньою надчеревною артерією.

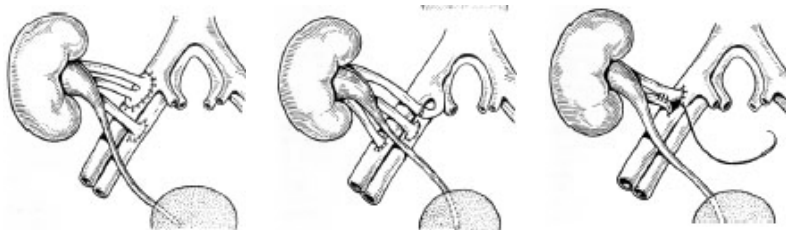


Рис. 8. Способи формування судинних анастомозів при множинних ниркових артеріях (електронний ресурс: <http://www.urolog-site.ru/oper/oper/transplantaciya-pochki.html>)

Ниркова вена пришивається до зовнішньої клубової вени (рис. 9). Шовний матеріал звичайно вибирається такий же, як і для артеріального анастомозу. Якщо в трансплантата є кілька вен, то для анастомозу використовується найбільша, інші можуть бути перев'язані через добре розвинуту внутрішньониркову колатеральну мережу венозного відтоку. При пересадці правої трупної нирки може бути використана донорська нижня порожниста вена для пластики короткої ниркової вени.

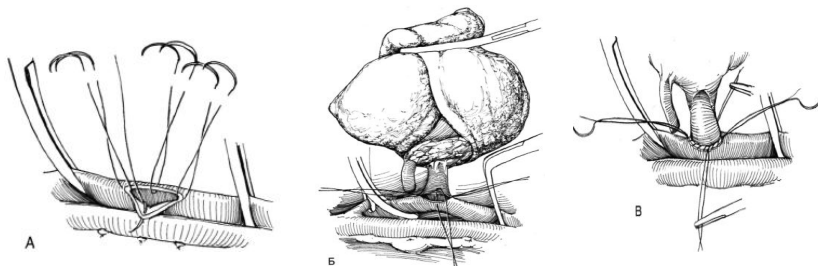


Рис. 9. Анастомоз «кінець у бік» із зовнішньою клубовою веною (електронний ресурс: <http://www.medbe.ru/materials/operativnaya-urologiya/transplantatsiya-pochki/>)

Сечовід. Після відновлення кровотоку в нирці останню укладають у клубову ямку й розпочинають відновлення безперервності сечових шляхів.

Може бути анастомозований із сечовим міхуром реципієнта або з іпсилатеральним власним сечоводом. Також власний сечовід може бути анастомозований із мискою трансплантата. Однак більшість хірургів при можливості надають перевагу формуванню анастомозу сечоводу з сечовим міхуром (рис. 10). Бажано оцінити перед операцією

функціональний стан сечового міхура реципієнта, хоча навіть маленькі, скорочені сечові міхури функціонують добре. Якщо необхідно, сечовід може бути з'єднаний із заздалегідь сформованим кондуїтом із тонкої або товстої кишки.



Рис. 10.Формування уретероцистоанастомозу (електронний ресурс:
<http://www.medbe.ru/materials/operativnaya-urologiya/transplantatsiya-pochki/>)

Створення антирефлюксного механізму важливо для запобігання посттрансплантаційному пієлонефриту. При одному зі способів (інтра-везикальному) по задньобоківій стороні сечового міхура виділяється ділянка його слизової, сечовід проводиться в паховому тунелі стінки міхура, потім через окремих розріз вводиться усередину і фіксується до слизової з середини, а потім міхур ушивається. Ця техніка аналогічна реімплантації власного сечоводу за Leadbetter-Politano.

Інший підхід передбачає виконання невеликого розрізу на сечовому міхурі і формування анастомозу з його слизової зовні (екстравезикальний). При цьому сечовід укривається зверху рядом швів на м'язовому шарі міхура для створення антирефлюксного механізму. Ця техніка близька до реімплантації за Lich. Оскільки цей прийом простіший, більшість хірургів застосовують саме його. Шовний матеріал, який розсмоктується, застосовується для попередження утворення каменів на місці шва. Стентування анастомозу і сечоводу не обов'язкове, але може бути зроблене при виникненні сумнівів відносно герметичності сечового анастомозу. У цій ситуації можна використовувати подвійний J-подібний стент 4,8 мм у діаметрі. Катетер Фолея для дренажу сечового міхура потрібний на 3–5 днів, якщо не виявлено його патології.

ХІРУРГІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ

Клінічні прояви хірургічних і нехірургічних ускладнень трансплантації нирки можуть бути дуже схожі. Дисфункція трансплантата може бути наслідком гострого відторгнення і сечового затікання; лихоманка і болюче збільшення трансплантата можуть бути проявом як ранової інфекції, так і відторгнення. У випадку виникнення посттрансплантаційних ускладнень варто проводити ретельну диференційну діагностику, тому що вони можуть мати як хірургічні, так і імунологічні та інші причини.

Принциповий алгоритм діагностики посттрансплантаційних порушень функцій трансплантата вимагає в першу чергу виключити урологічні або судинні причини цих дисфункцій, щоб далі проводити диференційний діагноз між іншими станами, наприклад, між відторгненням і нефротоксичністю. У диференційному діагнозі неоціненну роль відіграє і доплерівське ультразвукове дослідження.

Інфекція післяопераційної рани

У 60–70-х роках частота виникнення ранової інфекції після трансплантації досягала 25 %. У цей час ранові інфекційні ускладнення зустрічаються не більше ніж в 1 % випадків. Це пов'язане з декількома обставинами: кращий передопераційний стан хворих, використання для профілактики і лікування відторгнення менших доз стероїдів, профілактичне періопераційне призначення антибіотиків. У більшості випадків достатнім є призначення цефалоспоринів першого покоління. Очевидна необхідність дотримання найсуворішої асептики для запобігання рановій інфекції. При нагноєнні рани повинні бути застосовані антибіотики і адекватне дренування для виключення мікробної контамінації анастомозів і попередження формування мікотичної аневризми. Ризик розвитку інфікування та інших ранових проблем значно вище в пацієнтів із надлишковою масою тіла.

Лімфоцеле

Етіологія і клініка

Лімфоцеле утворюється в результаті скупчення лімфи, що витікає з ушкоджених під час операції лімфатичних проток по ходу клубових судин. Воно може виявитися протягом декількох тижнів після трансплантації. За даними літератури частота виникнення лімфоцеле коливається в межах від 1 до 10 %. Деякі лімфоцеле невеликі й безсимптомні, інші – більших розмірів і мають певну симптоматику. Звичайно лікування вимагають лімфоцеле більших розмірів, однак бувають випадки, коли невеликі за розміром скупчення лімфи приводять до обструкції сечоводу. Лімфоцеле можуть проявлятися клінічно, викликаючи об-

струкцію сечоводу, компресію клубової вени, що приводить до тромбозу глибоких вен і набряку ноги і об'ємних утворень черевної порожнини. Іноді внаслідок компресії сечового міхура лімфоцеле може спричиняти нетримання сечі або призводити в результаті відтоку лімфи в мошонку до її збільшення і навіть до обструкції нижньої порожнистої вени. Формуванню лімфоцеле можна запобігти мінімізацією дизсекції клубових судин і обов'язковим лігуванням всіх лімфатичних протоків. Застосування електрокоагуляції при цьому не рекомендується.

Діагноз

Лімфоцеле звичайно діагностують при ультразвуковому дослідженні (рис. 11). Ультразвуковою ознакою є округле, ехонегативне утворення з можливими перегородками. Можуть визначатися розширення сечоводу і супутній цьому гідронефроз. Визначення ехопозитивних включень може вказувати на нагноєння лімфоцеле. Звичайно клінічна і ультразвукова картина відрізняє лімфоцеле від інших типів навколониркових скупчень рідини, таких як гематоми або сечові затікання. Пункційна аспірація рідини в стерильних умовах також дозволяє верифікувати діагноз. При скупченні лімфи отримана рідина прозора і має високий вміст білка, концентрація креатиніну в ній відповідає як такий у сироватці крові хворого.

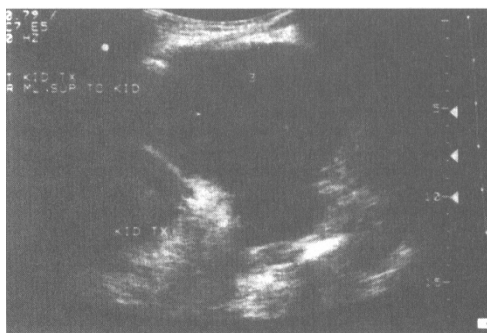


Рис. 11. Сонограма, що демонструє лімфоцеле з перегородками
(за Габриель М. Данович, 2004)

Лікування

Не потрібно спеціальних засобів у випадку, якщо лімфоцеле безсимптомне і невеликих розмірів. Черезшкірна аспірація показана при підозрі на сечове затікання, обструкцію або інфікування. Найбільш частим показанням до втручання є обструкція сечоводу. Якщо причиною обструкції сечоводу є його стиснення, то дренування лімфоцеле буде вирішенням проблеми. Однак часто звужений власне сечовід внаслідок

його залучення в запальну реакцію навколо стінки лімфоцеле. Не рекомендуються повторні перкутанні аспірації, тому що вони не приводять до рішення лімфоцеле, але часто сприяють приєднанню інфекції.

Інфіковане або таке, що приводить до обструкції сечоводу, лімфоцеле може бути дреновано назовні за допомогою відкритої або закритої систем. Закрита система краща, оскільки можливий контроль за відтікаючою рідиною і при цьому менше ймовірність інфікування. Інстиляція в порожнину лімфоцеле склерозуючих агентів, таких як бетадин, тетрациклін або фібриновий клей, може давати гарні результати. Можливо також внутрішнє дренування лімфоцеле шляхом марсупіалізації в черевну порожнину, з якої лімфа резорбується очеревиною. Марсупіалізація може бути виконана як відкритим способом, так і лапароскопічно. Важливо, щоб доступ до порожнини лімфоцеле з боку очеревини був досить широким для запобігання швидкому запаюванню очеревини, що може призвести до рецидивуючих ущемлень петель тонкої кишки в ложі трансплантата. Часто використовується інтерпозиція великого сальника, щоб попередити закриття дренажного отвору в очеревині. Запобіжні заходи повинні бути початі, щоб не пошкодити сечовід, що може бути розпластаний по стінці лімфоцеле або бути частиною всього утворення. У рідкісних випадках під час операції може бути виявлений ушкоджений лімфатичний колектор, що повинен бути перев'язаний.

Кровотеча

Ризик розвитку післяопераційних кровотеч можна зменшити, якщо оцінити показники згортальної системи крові при перед трансплантаційному обстеженні пацієнта. Призначення аспірину і антикоагулянтної терапії слід скасувати перед операцією. У пацієнтів, які отримували адекватний діаліз, може бути досягнута позитивна динаміка тромбоцитарної функції і нормалізація часу згортання крові, порушених через уремію. Післяопераційна кровотеча з судинних анастомозів виникає рідко, за винятком випадків розриву трансплантата або мікотичної аневризми. Клінічні прояви таких кровотеч розвиваються через кілька днів і виявляються загрозливою крововтратою. Ранні післяопераційні кровотечі можуть виникати з невеликих судин у воротах нирки, які могли бути не виявлені через їхній спазм. Після операції, коли поліпшується перфузія нирки, ці судини можуть стати джерелом кровотечі. Ретельний гемостаз протягом операції мінімізує ризик виникнення таких кровотеч. Необхідно постійне спостереження за показниками гемодинаміки і гематокриту протягом перших декількох годин після операції для розпізнавання кровотечі цього типу. Наявність у ложі

трансплантата гематоми може бути підтверджене при ультразвуковому дослідженні. Може знадобитися ревізія трансплантата за екстремними показаннями. При наявності кровотечі необхідна оцінка параметрів згортальної системи крові, щоб виключити наявність коагулопатії. Гемотрансфузії, проведення ефективного діалізу, інфузії естрогенів і вазопресину поліпшують функцію тромбоцитів і редукують час кровотечі в уремичних пацієнтів.

Пізні кровотечі можуть бути результатом розриву мікотичної аневризми. Кровотеча при цьому може бути масивною. Звичайно в цих випадках потрібна нефректомія і реконструкція артерії. У рідких випадках може знадобитися перев'язка зовнішньої клубової артерії з накладенням екстраанатомічного шунта з протилежного боку для забезпечення кровопостачання іпсилатеральної нижньої кінцівки.

Тромбоз судин трансплантата

Артеріальний або венозний тромбоз у більшості випадків виникає в період 2–3 дні після трансплантації, хоча може проявлятися і протягом 2 міс після операції. Це ускладнення звичайно розвивається в 0,5–8 % випадків. Пацієнти, що мають високий рівень тромбоцитів (більше ніж $350 \times 10^9/\text{л}$) і антикардіоліпінових антитіл, можуть бути більш схильні до розвитку тромбозу. Ранні тромбози пов'язані з оперативною технікою, пізні частіше відбивають процес гострого відторгнення. Якщо нирка завжди функціонувала, то тромбоз маніфестує раптовим припиненням сечовиділення зі швидким наростанням сироваткового креатиніну, набряканням трансплантата і появою локального болю. Можуть розвиватися тромбоцитопенія споживання і гіперкаліємія. Венозний тромбоз супроводжується вираженим збільшенням трансплантата, його значною напругою і макрогематурією. Якщо власні нирки пацієнта виділяють достатню кількість сечі, збільшення сироваткового креатиніну може бути єдиною ознакою тромбозу. При нефункціонуючому трансплантаті може і не спостерігатися явних ознак тромбозу. Із цієї причини нефункціонуючий трансплантат рутинно піддається радіоізотопному і доплерівському дослідженню, щоб підтвердити наявність або відсутність кровотока в нирці. Ці дослідження допомагають відрізнити тромбоз від інших причин гостро розвиненої анурії, таких як відторгнення або обструкція. При підтвердженому тромбозі звичайно потрібне виконання нефректомії трансплантата.

Пересаджена нирка не має колатеральних шляхів кровопостачання і її толерантність до теплової ішемії низька. Якщо неможливо швидко поставити діагноз і вжити заходів щодо порятунку трансплантата, він буде загублений. Незважаючи на повідомлення про спроби збереження трансплантата при ранній діагностиці тромбозу,

у більшості випадків відбувається його втрата при тромбозі артерії або вени. Немає відомостей про успішне застосування стрептокінази при тромбозі артерії трансплантата. Однак вона була успішно використана у випадках пізніх тромбозів вени трансплантата, коли вони були наслідком поширення висхідного тромбозу глибоких вен нижньої кінцівки.

Стеноз ниркової артерії

Стеноз ниркової артерії є пізнім ускладненням трансплантації і виникає в 2–12 % випадків. Розглядають два основних типи стенозів. Перший, локальний, – стеноз у ділянці анастомозу, частіше спостерігається при накладенні анастомозу за типом «кінець у кінець». Інший тип, більш розповсюджений, постанастомотичний, може виникати при будь-якому виді анастомозу. Терміном «псевдостеноз ниркової артерії» звичайно позначають ситуацію, при якій наявність атеросклеротичної бляшки в клубовій судині збіднює кровоток по нирковій артерії. Основними причинами виникнення стенозу ниркової артерії є таке:

1. Відторгнення донорської артерії.
2. Атеросклероз артерії реципієнта.
3. Ушкодження судинними затискачами ендотелію судин донора або реципієнта.
4. Ушкодження ендотелію судини донора канюлею під час перфузії.
5. Помилка техніки накладення шва: кисетний ефект звуження анастомозу, зміни потоку крові лінією шва, невідповідний шовний матеріал, фіброзно-запальна реакція на поліпропілен у зоні гемодинамічних порушень.
6. Анастомоз «кінець у кінець» із порушенням гемодинаміки.
7. Вигин внаслідок невідповідності довжини ниркової і клубової артерій.
8. Анастомоз «кінець у кінець» між невідповідними за діаметром судинами.
9. Псевдостеноз ниркової артерії внаслідок критичної атеросклеротичного ураження клубових артерій.
10. Кінкінг ниркової артерії.

Найбільш успішним і безпечним видом лікування стенозів артерій трансплантата є черезшкірна внутрішньосудинна ангіопластика, що часто супроводжується стентуванням, коли це технічно можливо. При спостереженні в строки до 2 років після ангіопластики частота рецидиву стенозу досягає 20 %. Якщо немає технічної можливості виконати ангіопластику, то необхідна хірургічна корекція. Повідомляється про частоту втрати трансплантата при таких втручаннях до 30 %, що відображає труднощі прямого доступу до судинного анастомозу в нирці, позбавленої колатерального кровообігу.

Сечове затікання

Етіологія і діагноз

Сечове затікання може мати джерела на рівні сечового міхура, сечоводу або ниркової миски. Звичайно це ускладнення спостерігається протягом перших декількох днів після трансплантації або відразу після відновлення діурезу в пацієнтів з відстроченою функцією трансплантата. Етіологічно сечові затікання можуть бути обумовлені негерметичною імплантацією сечоводу в сечовий міхур. Вони можуть розвиватися також внаслідок некрозу сечоводу через недостатнє кровопостачання (дистальний відділ сечоводу наражається на найбільшу небезпеку при процедурі заготівлі трансплантата). При великому обсязі сечовиділення можуть виникати супрастенотичні розриви сечоводу.

Якщо рана дренована, то сечове затікання може проявлятися рясним виділенням по дренажу. У будь-якому разі дренажне виділення повинне досліджуватися в терміновому порядку на визначення концентрації креатиніну. Значне перевищення концентрації креатиніну в цій рідині над вмістом його в плазмі підтверджує, що дана рідина є сечею (іноді серозне виділення може мати незначно більш високий рівень креатиніну, ніж плазма у випадках гарної функції трансплантата). Якщо рана не дренована, то сечове затікання маніфестує болями, зростанням рівня сироваткового креатиніну внаслідок резорбції сечі та виявленням наростаючого обсягу рідини при ультразвуковому дослідженні. Ця клінічна картина може вважатися відторгненням, хоча гострий біль при сечовому затіканні значно відрізняється від ниючого болю при гострому відторгненні. При витіканні рідини через рану вона має типовий запах сечі. Якщо визначається периренальне скупчення рідини, то необхідне виконання пункції в стерильних умовах і дослідження аспірата на вміст креатиніну порівняно зі вмістом його в плазмі. Ізотопне сканування ідентифікує сечове затікання за виявленням ізотопної активності поза сечовими шляхами. Цистограма може показати наявність контрасту поза сечовим міхуром.

Лікування

Не можна допускати зволікання щодо застосування установленної програми лікувальних заходів. Постановка катетера Фолея знижує внутрішньоміхуровий тиск і може редукувати або навіть зупиняти сечове затікання. Черезшкірна антеградна нефростомія може бути застосована для остаточного визначення діагнозу затікання і контролю над відтоком сечі. Деякі затікання, джерело яких точно визначене, можуть бути вилікувані із застосуванням зовнішнього дренажу і установки стента. Однак цього може виявитися недостатньо, тому що точне черезшкірне встановлення дренажу досить трудомістке за відсутності пієлокаліоектазії. А у випадку, якщо сечове затікання обумовлений некрозом

стілки сечоводу, виконання черезшкірних маніпуляцій тільки затримує оперативний вид допомоги. Із цих причин сечовий затік звичайно вимагає екстреної ревізії і реконструкції сечовивідних шляхів.

Характер хірургічного втручання залежить від рівня джерела сечового затікання і життєздатності тканин. Первинно повинен бути ліквідований дефект сечового міхура. При виникненні затікання, що виходить із миски або чашечки через обструкцію, лікування полягає в усуненні останньої. Якщо причиною сечового затікання є негерметичність анастомозу, то найпростішим рішенням буде резекція дистальної частини сечоводу і реанастомозування. Якщо сечовід нежиттєздатний у результаті недостатнього кровопостачання, формування уретеропієлоанастомозу з іпсилатеральним або контралатеральним сечоводом є кращим рішенням. При некрозі сечоводу можливе накладення цистопієлостомії. При цьому мобілізується сечовий міхур і підводить до миски трансплантата. Перевага використання власного сечоводу порівняно з накладенням анастомозу між балією і сечовим міхуром полягає в тому, що при цьому зберігається природний пасаж сечі зі збереженням антирефлюксного механізму, що пояснює низьку частоту розвитку пієлонефриту.

При реконструктивних втручаннях на сечових шляхах з приводу сечового затікання загальноприйнято використовувати подвійний J-подібний стент. Нефростомія не є необхідною, однак якщо вона була виконана до операції, варто залишити дренаж на кілька днів після реконструктивного втручання. Внутрішній стент може бути вилучений цистоскопічно через кілька тижнів при впевненості у відсутності збереження або поновлення сечового затікання.

Обструкція сечоводу

Діагноз

Обструкція сечоводу звичайно проявляється погіршенням функції трансплантата. Вона може протікати без болю, тому що відсутня іннервація трансплантата. Очевидною ознакою обструкції є прогресуючий гідронефроз, виявлення якого можливо при ультразвуковому дослідженні. Дилатація чашково-мискової системи трансплантата незначна, часто спостерігається при ранньому ультразвуковому посттрансплантаційному дослідженні, не завжди свідчить про наявність обструкції і може бути результатом набряку. Ідентифікувати місце обструкції можна при внутрішньовенній пієлографії, хоча порушення функції не завжди дозволяє одержати інформативну картину. Діагноз може бути підтверджений і ретроградною пієлографією, якщо вдається катетеризувати устя сечоводу трансплантованої нирки. Сканування нирки на тлі форсованого діурезу є гарним скринінговим тестом, однак не дає точного уявлення про анатомічні деталі. Найбільш ефективним шляхом візуалізації сечовивідної системи є черезшкірна антеградна пієлографія.

Етіологія і лікування

При гострій післяопераційній обструкції сечоводу звичайно потрібне виконання реконструктивного втручання. Згустки крові, технічно невірне накладення анастомозу, некроз стінки сечоводу – причини ранньої обструкції сечових шляхів після трансплантації. Пізні стриктури сечоводу виникають внаслідок ішемії або відторгнення. Так звана зовнішня обструкція може бути обумовлена перегином (кінкінгом) сечоводу або періуретеральним фіброзом, що виник у результаті лімфоцелс або відторгнення трансплантата. Конкременти рідко бувають причиною обструкції трансплантата.

Лікування рубцевого звуження міхурово-сечовідного співустя може бути ефективно з застосуванням ендouroлогічної техніки при антеградному або ретроградному доступах. Якщо дисфункція трансплантата супроводжується прогресуючим гідронефрозом, то обструкція повинна бути підтверджена нефростомаграфією. При підтвердженні обструкції ендоскопічно проводиться струна через стриктуру. Якщо стриктура обмежена (менше 2 см), можливе застосування балонної дилатації, також стриктура може бути розсічена ендоскопічно під контролем зору. Стриктура може бути ліквідована і ретроградно через міхур цистоскопічним доступом. Звичайно залишається стент, що видаляється після нефростомаграфії, що підтверджує прохідність сечоводу. Ендouroлогічна техніка використовується також для видалення каменів, зруйнованих при літотрипсії.

Для неанастомотичних зовнішніх стриктур або для стриктур, довжина яких більше 2 см, черезшкірні методи корекції не застосовуються, і тут потрібне хірургічне втручання. Рішення при реконструктивному втручанні приймаються ті ж, що і при сечових затіканнях: резекція анастомозу і реімплантація сечоводу або формування анастомозу з власним сечоводом або мискою, якщо стриктура розташована високо.

Шлунково-кишкові ускладнення

Шлунково-кишкові ускладнення пересадження нирки – досить часте явище. Безліч препаратів, які змушений приймати пацієнт, можуть викликати нудоту і блювання. Однак можуть спостерігатися й більш серйозні ускладнення, такі як кишкова непрохідність, холецистит, інфекційний гастрит, панкреатит, виразка слизової шлунка і перфорація товстої кишки. Особлива настороженість відносно цих ускладнень обумовлена тим, що в пацієнтів на тлі імуносупресії перитоніт може протікати без типових клінічних проявів. Своєчасний діагноз і хірургічне лікування надзвичайно важливі щодо скорочення смертності від цих ускладнень.

НЕФРЕКТОМІЯ ТРАНСПЛАНТАТА

Показання

Нирки, функція яких за технічними причинами або в результаті відторгнення недостатня або зникла, можуть бути видалені. Показаннями для нефректомії трансплантата є симптоми і ознаки, що розвиваються після скасування імуносупресивної терапії, але іноді вони можуть розвиватися лише через тижні і місяці. Звичайно це субфебрилітет, напруження і набрякання трансплантата, нездужання, тромбозитопенія і гематурія. Можна спробувати зменшити ці симптоми, призначивши повторну терапію малими дозами стероїдів, і тим самим уникнути нефректомії. Варто розпочати спроби уникнути нефректомії, оскільки ця процедура може мати несприятливі наслідки в плані наступних трансплантацій і призводить до різкого підвищення рівня вже існуючих антитіл. Трансплантати, функція яких загублена протягом першого року після трансплантації, мають потребу у видаленні майже в 90 % випадків. Втрата трансплантата в результаті хронічного відторгнення після першого року приводить до необхідності нефректомії в 50 % хворих. Відторгнені невилучені трансплантати звичайно склеюються і стають невеликими ділянками фіброзної тканини. У них може розвиватися кістозне переродження, як це описується при захворюваннях власних нирок.

Техніка операції

Видалення трансплантата може технічно виявитися важчим, ніж сама операція трансплантації внаслідок рубцевого процесу навколо трансплантата, спричиненого відторгненням і запаленням. Звичайно доступ здійснюється по старому рубцю. Увага повинна бути спрямована на збереження цілісності очеревини, яка може покривати поверхню нирки. Якщо нефректомія виконується невдовзі після трансплантації, нирка може бути вилучена анатомічно, тому що не виражений спайковий процес. Якщо наявне хронічне відторгнення, нирка звичайно зрошена з навколишніми тканинами і підлягає субкапсулярному видаленню. Судини у воротах нирки пухкі і ламкі, їх необхідно перев'язати і прошити. Майже завжди виявляється можливим залишити невеликі ділянки судин донорської нирки, що не вимагає реконструкції судин реципієнта.

Гемостаз повинен бути ретельним. Майже завжди залишається деяка порожнина після нефректомії. У ній можливе скупчення крові, формування абсцесу. Незважаючи на застосування вакуумного дренажу, він може не забезпечувати адекватної аспірації і створювати передумови для розвитку інфекції. Необхідна електрокоагуляція всієї поверхні, що кровоточить, капсули і зрошення її тромбіновим спреєм, що може поліпшити гемостаз. Місцево і парентерально призначаються антибіотики.

Ускладнення

Нечисленні повідомлення в літературі свідчать про високий рівень ускладнень нефректомії трансплантата. Потенційні ускладнення включають гостру кровотечу внаслідок ушкодження клубових судин реципієнта в ході операції, ушкодження навколишніх структур, наприклад товстої кишки, інфекції і лімфатичні затікання. Залишені невеликі сегменти артерії і вени трансплантата звичайно не приводять до проблем. Якщо залишається фрагмент донорського сечоводу, це може призводити до гематурії, що майже завжди має тимчасовий характер і не вимагає реоперації.

ХІРУРГІЧНІ ВТРУЧАННЯ, НЕ ПОВ'ЯЗАНІ З ТРАНСПЛАНТАТОМ

Пацієнти, що одержують імуносупресивну терапію, можуть потребувати значних хірургічних втручань, прямо не пов'язаних з власне трансплантацією. Це може бути, наприклад, аортокоронарне шунтування, холецистектомія, ендопротезування тазостегнового суглоба. Часто необхідна допомога нефрологів або лікарів відділень трансплантації у веденні таких пацієнтів під час операції або чіткому визначенні застережних заходів.

Ступінь порушення функції трансплантата може значно варіювати в різних пацієнтів. Також може бути знижена здатність трансплантата концентрувати сечу і підтримувати рівень натрію. Щоб попередити подальше зниження функції нирки, особливо важливо забезпечувати підтримку гідратації протягом операції. Якщо пацієнт не може приймати циклоспорин протягом 24 год, то необхідно вводити його внутрішньовенно з розрахунку однієї третини від денної дози, одержуваної раніше перорально протягом 4–8 год. Хоча пригнічення активності надниркових залоз у пацієнтів, що приймають 10 мг преднізолону на день і менше, не є звичайним, 100 мг гідрокортизону звичайно призначається кожні 8 год у післяопераційному періоді доти, поки пацієнт не зможе повернутися до перорального прийому доопераційної дози преднізолону. У пацієнтів, що одержують трикомпонентну схему імуносупресії, азатіоприн, так само як і мофетилу мікофенолат, може бути безпечно виключений на 2–3 дні. Профілактично можуть призначатися антибіотики без нефротоксичного ефекту. Якщо для радіологічного дослідження потрібно внутрішньовенне введення контрасту, то повинен підтримуватися адекватний діурез. У пацієнтів з помітним порушенням функції трансплантата обов'язковий післяопераційний моніторинг рівня калію в плазмі і контроль кислотно-основного стану.

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНЕ ВЕДЕННЯ РЕЦИПІЄНТІВ

Ведення реципієнтів ниркового трансплантата звичайно прийнято поділяти на ранній і пізній післяопераційні періоди. Такий поділ, почасти довільний, виправданий тим, що епізоди гострого відторгнення частіше відзначаються в перші кілька місяців після трансплантації, а також більшою кількістю і різноманітністю імуносупресивних препаратів, які спричиняють ускладнення. У пацієнтів, які пережили декілька перших місяців із функціонуючим трансплантатом, дози імуносупресивних препаратів звичайно зменшуються.

ПЕРШІ ДВА МІСЯЦІ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ

Раннім періодом після трансплантації нирки звичайно вважаються перші два місяці після операції. Має сенс розділити цей період для обговорення різних діагностичних і терапевтичних питань, що зачіпають як стандартне, так і ускладнене ведення пацієнтів після пересадження нирки, і тенденцію до їхньої трансформації з часом. У перші дні після трансплантації переважають хірургічні проблеми, однак із того ж часу досить актуальними стають терапевтичні й імунологічні аспекти. У цей період пацієнт повинен перебувати під наглядом об'єднаної хірургічної і терапевтичної бригади трансплантологів. Найбільша кількість епізодів гострого відторгнення трансплантата спостерігається в перші два місяці. Пацієнти, що успішно перебороли ранній післяопераційний період, можуть розраховувати на сприятливий прогноз відносно тривалого функціонування трансплантата.

Перша доба після операції

Пацієнти повинні бути оглянуті трансплантологами негайно після прибуття з операційної. Завданням цього первинного огляду є стандартні проблеми після хірургічного втручання, такі як стабілізація гемодинаміки і дихання. Більшість пацієнтів екстубуються й опритомнюються відразу після завершення операції. Протокол операції повинен містити інформацію про втрати рідини і крові та їх поповнення, має бути відзначена інтраопераційна імуносупресія (кортикостероїди, ОКТЗ). Хірург зобов'язаний звітувати про всі ускладнення під час операції, а також описати зовнішній вигляд трансплантата після завершення анастомозів і зняття судинних затискачів (пуску кровотока). Часто можливо передбачити ранню функцію трансплантата, базуючись на інтраопераційних перфузійних характеристиках нирки, тургору органа, обсягу діурезу під час операції.

Післяопераційний догляд передбачає пильне спостереження за гемодинамікою і балансом рідини. Це спостереження може проводитися в палаті інтенсивної терапії або в післяопераційній палаті, що залежить від можливостей конкретної медичної установи.

Оцінка гемодинаміки

Підтримка стабільної гемодинаміки в післяопераційному періоді представляє особливо важливу для оптимізації функції трансплантата, для оцінки темпу діурезу (або його відсутності), для вирішення питання про необхідність додаткових терапевтичних заходів.

Післяопераційні лабораторні дослідження включають:

1. Загальний аналіз крові з тромбоцитами, креатинін, електроліти, глюкоза крові, сечовина кожні 6 год протягом доби, потім щоранку.
2. Рівень блокаторів кальциневрину в крові щоранку.
3. Біохімічний аналіз крові, посів сечі й чутливість до антибіотиків двічі на тиждень.

Оцінка гемодинаміки може бути досить складна в пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю з артеріовенозними фістулами. В «уреміків» досить розповсюджений артеріосклероз, особливо у літніх пацієнтів і тих, які страждають на цукровий діабет, у них також часто наявна артеріальна гіпертензія. Лікар палати інтенсивної терапії повинен бути обізнаний про попередні операції, періопераційний артеріальний тиск і застосовувану гіпотензивну терапію.

Хірург може вказати те значення артеріального тиску, при якому тургор трансплантата і діурез були оптимальними. Надмірна післяопераційна гіпертензія може підвищити ризик неспроможності анастомозів і порушення мозкового кровообігу. Зниження артеріального тиску, з іншого боку, підвищує ризик як гострого каналцевого некрозу (ОКН), так і необоротних тромбозів у місцях анастомозів. Ефективним і придатним для лікування гіпертензії є сублінгвальний ніфедипін. У випадку резистентної гіпертензії при значенні систолічного тиску більше 180 мм рт. ст. можуть бути використані внутрішньовенні гіпотензивні засоби.

Внутрішньовенні інфузії

Деякі фактори повинні бути оцінені для визначення темпу і форми поповнення рідини після трансплантації. Загалом, у пацієнтів необхідно підтримувати еуволемію або середню гіперволемію і повторювати оцінку гемодинаміки при необхідності. Втрати рідини, що не визначаються, становлять від 30 до 60 мл/год. Дефіцит судинного об'єму може тривати завдяки «третьому простору» протягом приблизно перших 12–24 год після операції і повинен відновлюватися. Втрати рідини з місця хірургічного втручання необхідно брати до уваги, особливо якщо є супутні зміни в обсязі виділяємої сечі і гемодинамічному статусі. Діурез треба вимірювати щогодини і відповідно поповнювати.

Діурез

Початковий об'єм сечі може коливатися від анурії до олігурії або поліурії і змінюватися залежно від паренхіматозних, урологічних

або перфузійних факторів. Відомості про об'єм власного діурезу пацієнтів до операції допомагають оцінити характер посттрансплантаційного виділення сечі. Також важлива інформація про власне донорську нирку. Якщо трансплантат від живого донора, післяопераційна олігурія виникає рідко через короткий період ішемії; якщо ж вона виникає, то відразу викликає занепокоєння щодо кровопостачання трансплантата або наявності інших технічних проблем, таких як обструкція. З іншого боку, коли пацієнт одержує трупну нирку із тривалим періодом ішемії або вже існуючим гострим канальцевим некрозом (ГКН), післяопераційна олігурія цілком очікувана.

Для стимуляції післяопераційного діурезу були запропоновані різні способи. Деякі протоколи не допускають застосування в ранньому післяопераційному періоді внутрішньовенних інгібіторів кальциневрину. У деяких центрах для поліпшення ниркового кровотоку і запобігання ренальній вазоконстрикції, індукованої інгібіторами кальциневрину, рутинно використовують дози допаміну від 1 до 5 мкг/кг/хв, але його ефективність не доведена. Іноді також періопераційно використовують блокатори кальцієвих каналів.

Пацієнти з анурією і олігурією

Анурія визначається легко, олігурія – поняття відносне, і в посттрансплантаційній ситуації олігурією звичайно вважають виділення сечі зі швидкістю менше 50 мл/год. Перш ніж вживати терапевтичних та діагностичних заходів при низькому діурезі, необхідно оцінити волемічний статус і гідробаланс пацієнта, а також перевірити прохідність катетера Фолея. Якщо є згустки і пов'язаний із ними ефект клапанного закриття внутрішнього отвору сечового катетера, останній варто видалити, застосовуючи невелике розрідження в спробі захопити залишки згустка. Може знадобитися катетер більшого розміру. Якщо катетер Фолея проходить, а пацієнт явно гіперволемічний (набряки, застійні явища в легенях на рентгенограмі грудної клітки або підвищення ЦВТ і тиску заклинювання), варто ввести внутрішньовенно до 200 мг фуросеміду. У випадку гіповолемії вводять болюс ізотонічного розчину хлориду натрію обсягом від 250 до 500 мл, оцінюють реакцію і при необхідності повторюють внутрішньовенну інфузію. Якщо ж пацієнт еуволемічний або достовірна клінічна оцінка волемії не може бути проведена, слідом за волемічним навантаженням варто дати високу дозу фуросеміду.

Якщо ці заходи приводять до появи діурезу, подальше поповнення рідини триває «мл за мл» напівфізіологічним (0,45 %) розчином хлориду натрію. Волемічне навантаження і фуросемід можна повторити, якщо кількість сечі зменшується, але тільки після ретельної оцінки гемодинаміки.

Діагностичні дослідження при персистуючій олігурії і анурії

Якщо навантаження об'ємом, фуросемід і поповнення рідини не мають вираженої дії на посттрансплантаційний діурез, необхідне проведення діагностичних досліджень для з'ясування причин раннього олігуричного статусу. Терміновість їх проведення залежить від клінічних обставин. Якщо діурез очікується, як у випадку трансплантації від живого донора, діагностичні процедури варто виконувати негайно, при необхідності в післяопераційній палаті. Якщо допускається можливість олігурії, то дослідження можна відстрочити на кілька годин.

Мета діагностичного дослідження – визначити наявність кровотока в трансплантаті, відсутність сечового затікання або обструкції. Якщо дані дослідження не демонструють переконливо наявність кровотока, необхідна негайна хірургічна ревізія, щоб виправити будь-які технічні судинні проблеми і діагностувати надгострий криз відторгнення, якщо він має місце. Ці нирки звичайно нежиттєздатні й видаляються на повторній операції.

Якщо адекватний кровоток визначається скінтиграфічно або за доплерографією, варто розглядати можливість обструкції сечоводу або сечового затікання, що може бути діагностовано при тих же ультразвукових дослідженнях. У перші 24 год після трансплантації, коли катетер Фолея забезпечує гарний дренаж сечового міхура, обструкція або затікання зустрічаються, як правило, у місці уретероміхурового анастомозу і створюють технічні проблеми, що вимагають хірургічної корекції.

Пацієнти з поліурією

Зустрічаються пацієнти, зазвичай реципієнти нирок від живих донорів, які виділяють велику кількість сечі (більше 500 мл/год) у ранньому посттрансплантаційному періоді. Як правило, ці пацієнти гіперволемічні, і поповнення рідини в них може бути поступово знижене до рівня менше ніж «мл за мл». Із досягненням негативного балансу волемічний статус повинен переоцінюватися через більш короткі інтервали, а відшкодування рідини поповнюватися до рівня «мл за мл», коли обсяг сечі стає більш керованим або у випадку, якщо в пацієнта з'являється відносна гіпотензія. У пацієнтів із поліурією може виникнути потреба у поповненні калію і кальцію.

Рання післяопераційна кровотеча

Можливість хірургічної післяопераційної кровотечі слід передбачати в пацієнтів із гематокритом, який швидко знижується, і натрій-резистентною гіпотензією. Якщо є дренаж, він може повторно заповнюватися кров'ю, а також може пальпуватися або візуалізуватися навколониркова гематома. Більшість гематом самостійно тампонуються

і не потребують ревізії, поки пацієнт зберігає гемодинамічну стабільність на фоні введення кристалоїдів, колоїдів і крові. Необхідність гемотрансфузії залежить від клінічної картини.

Післяопераційний гемодіаліз

Якщо пацієнтові проводився адекватний діаліз перед операцією і він потрапив до операційної з нормальним рівнем калію, у ранньому післяопераційному діалізі звичайно немає необхідності. У пацієнтів із олігурією, особливо ускладненою кровотечею, імовірний розвиток небезпечної гіперкаліємії, що вимагає ургентного внутрішньовенного введення кальцію, бікарбонату натрію або глюкози в сполученні з інсуліном. При важкій гіперкаліємії пацієнтові варто провести діаліз. При цьому використовується безгепариновий протокол гемодіалізу, бікарбонатний діалітичний розчин, біосумісний діалізатор, але ультрафільтрації варто уникати, щоб запобігти гіпотензії. Як правило, досить 2–3-годинного діалізу.

Якщо перед трансплантацією пацієнт перебуває на хронічному амбулаторному перитонеальному діалізі і катетер Тенкхоффа не вилучений, можливий післяопераційний перитонеальний діаліз. Однак гемодіаліз все-таки кращий через можливість інфікування перитонеального розчину або його витікання через рану.

Перший післяопераційний тиждень

Перший післяопераційний тиждень загалом характеризується прогресивним покращенням стану пацієнта з поступовим стійким поліпшенням функції трансплантата. Більшість пацієнтів можуть бути переведені з палати інтенсивної терапії через 24–48 год. Важливим залишається пильний контроль за діурезом, але режим поповнення рідини перестає бути погодинним, і його необхідність оцінюється кожні 4–8 год відповідно до темпу діурезу. Рівень діурезу є гарним показником функції трансплантата, однак може ввести в оману в пацієнтів зі збереженим значимим діурезом власних нирок. Середні коливання в об'ємі сечі прийнятні, але зниження діурезу більш ніж на 50 % або раптова олігурія або анурія повинні бути негайно досліджені. Пацієнт повинен часто спорожнити сечовий міхур після видалення катетера, щоб уникнути перерозтягнення його стінок. Якщо спостерігається неадекватне спорожнювання сечового міхура, необхідно досліджувати його залишковий об'єм, і, можливо, буде необхідна повторна катетеризація.

Пацієнти протягом 24 год не повинні приймати їжу, потім необхідно дотримуватися рідкої дієти протягом 72 год із подальшим її розширенням. Здуття живота, болі і відсутність перистальтичних шумів є показаннями до рентгенографії черевної порожнини і виключення гострої

хірургічної патології. Біль у ділянці післяопераційної рани може зберігатися протягом першого тижня, але він звичайно не інтенсивний. У випадку сильних болів або зміни їхнього характеру пацієнт повинен бути обстежений для виключення відторгнення, паранефральної гематоми або сечового затікання.

Ведення пацієнтів у перший тиждень після трансплантації в основному визначається якістю функції трансплантата. Післяопераційний період частіше йде по одному із трьох шляхів: відмінна функція трансплантата, повільна функція трансплантата або відстрочена функція трансплантата (ВФТ). Наприкінці першого тижня найбільш достовірним предиктором тривалої функції є рівень креатиніну.

Пацієнти з відмінною функцією трансплантата

Коли функція трансплантата і діурез є відмінними одразу після операції, діаліз не потрібний і рівень креатиніну плазми знижується швидко, тому пацієнти досягають стабільної функції нирки протягом першого післяопераційного тижня (креатинін може знизитися до 2,5 мг/дл). Майже всі реципієнти від живого донора і від 30 до 50 % від трупного донора проходять саме таким шляхом. У пацієнтів із ранньою відмінною функцією пересаженої нирки як рівень креатиніну, так і темп діурезу є корисними маркерами для моніторингу випадків гострого відторгнення, токсичності інгібіторів кальциневрину або інших можливих причин патології трансплантата.

Якщо перебіг раннього періоду залишається спокійним, це не є показанням для припинення проведення рутинних досліджень. Деякі трансплантаційні центри обирають УЗД нирки і сцинтиграфію для одержання вихідних даних (рис. 12).

Пацієнти з повільною функцією трансплантата

Пацієнти зі зниженою функцією трансплантата або з помірною його дисфункцією не олігуричні, і в них спостерігається щоденне повільне зниження концентрації креатиніну плазми. Вони не потребують діалізу, але не мають нормальної функції трансплантата протягом першого тижня після операції. У цих пацієнтів щоденний діурез і рівень креатиніну плазми є найбільш оптимальними маркерами моніторингу розвитку ускладнень. Залежно від темпу зниження рівня концентрації креатиніну доцільно проводити інструментальні дослідження (УЗД, сцинтиграфію), щоб виключити наявність сечового затікання або часткової обструкції сечоводу як причини повільного відновлення функції трансплантата. Вони проводяться у випадку, якщо плато концентрації креатиніну утримується на високому рівні або якщо є підвищення рівня креатиніну.

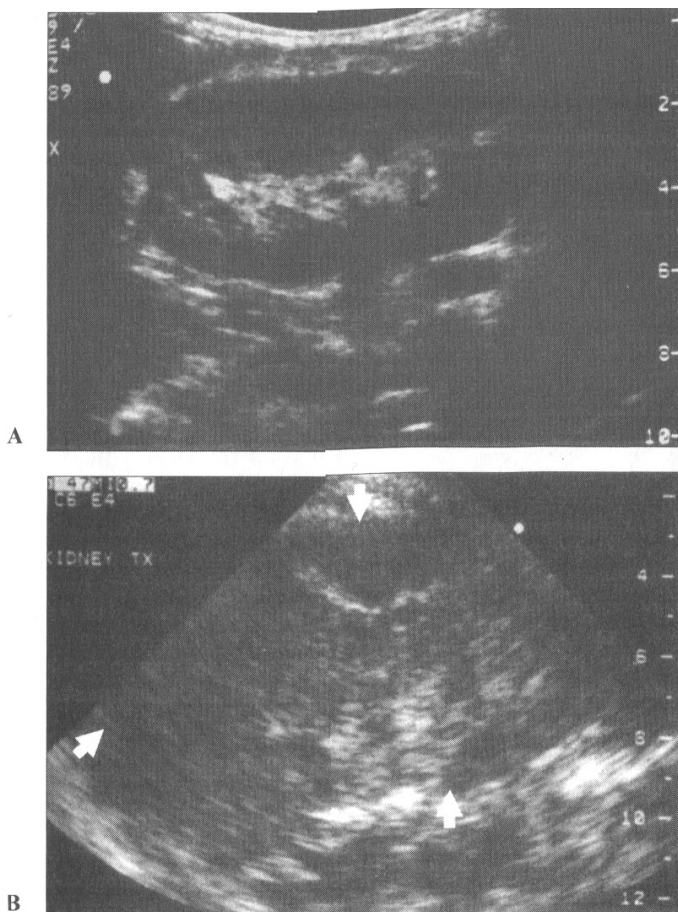


Рис. 12.: А – сонограма нормальної пересадженої нирки;
В – сонограма трансплантата при відторгненні
(за Габриель М. Данович, 2004)

Пацієнти з відстроченою функцією трансплантата

Будь-який пацієнт із недавно пересадженою ниркою, що не має доброї функції, може бути названий таким, що страждає на відстрочену функцію трансплантата (ВФТ). У більшості цих пацієнтів відзначається олігурія. Більшість пацієнтів із ВФТ потребують діалізу, але один тільки факт необхідності діалізу для визначення ВФТ може призводити до помилок у діагностиці, особливо якщо є залишкова функція власних нирок. Частота ВФТ може досягати від 10 до 50 %. У реципієнтів нирок від живих донорів цей варіант є виключенням і майже завжди передбачає серйозне ускладнення.

Потенціальні причини ВФТ:

- гострий каналцевий некроз;
- скорочення внутрішньосудинного об'єму (гіповолемія);
- артеріальна оклюзія;
- венозний тромбоз;
- обструкція сечоводу;
- обструкція катетера;
- сечове затікання;
- надгостре відторгнення;
- нефротоксичність;
- гемолітико-уремічний синдром.

ВФТ погіршує ведення пацієнтів, тому що маскує клінічні ознаки посттрансплантаційних ускладнень. Тромбоз судин трансплантата і гостре відторгнення важко розпізнати в пацієнтів з анурією або олігурією, і сечове затікання ніяк не маніфестується, якщо нирка не виділяє сечу. Тому в такій ситуації більше уваги треба приділяти неінвазивним методам дослідження для оцінки стану трансплантата. Допплерівське ультразвукове дослідження або сцинтиграфія повинні виконуватися регулярно для впевненості в збереженні ниркового кровотоку і відсутності сечового затікання і обструкції. Досягти цього краще тонкоглковою аспіраційною біопсією, тому що її можна повторювати, мінімізувавши інвазивність моніторингу можливих змін стану трансплантата. Критерії для програми діалізу і дієтотерапії в цей період ті ж, що й для будь-якого пацієнта з термінальною нирковою недостатністю.

Відторгнення

Прискорене гостре відторгнення

Прискорене відторгнення відбувається через пресенсибілізацію і обумовлено наявністю антитіл до лейкоцитарних антигенів донора (HLA). Продукується критичний рівень антитіл, що призводить до потенційно необоротного судинного відторгнення. Прискорене відторгнення може відбутися безпосередньо після трансплантації (надгостре відторгнення) і може бути відстрочене на кілька днів. У пацієнтів звичайно відзначаються олігурія або анурія, лихоманка і напруження трансплантата. При сцинтиграфії демонструється незначне поглинання ізотопу або його повна відсутність, а також можуть бути ознаки внутрішньосудинного згортання. Зупинити таке відторгнення вдається рідко при інтенсивному лікуванні: плазмаферез, ОКТЗ, призначення внутрішньовенного імуноглобуліну.

Завдяки пильній увазі до результатів передопераційного кросматча воно трапляється рідко.

Раннє клітинно-опосередковане відторгнення

Класичне клітинно-опосередковане відторгнення може бути виявлене в останній половині першого післяопераційного тижня, але для нього типовий і пізніший прояв. У реципієнтів нирок від живих донорів, що збігаються за одним гаплотипом, або пацієнтів із недавніми гемо-трансфузіями в анамнезі, та які одержували донорспецифічні гемо трансфузії, оборотне клітинно-опосередковане відторгнення може розвиватися рано, на першому післяопераційному тижні.

Неїмунологічні причини дисфункції трансплантата

На першому післяопераційному тижні мають місце різні неїмунологічні причини дисфункції трансплантата. Технічні судинні ускладнення, такі як тромбоз ниркової вени або ниркової артерії, можуть призвести до раптового припинення функції трансплантата. Урологічні ускладнення, такі як обструкція, неспроможність уретеронеоцистоанастомозу або некроз сечоводу, можуть проявлятися погіршенням функції трансплантата, посиленням болю в ділянці пересаженої нирки або підтіканням рідини через рану. Комбінація доплерівського ультразвукового дослідження і сцинтиграфії може бути використана для постановки діагнозу. Використання інгібіторів кальциневрину під час першого тижня після трансплантації може призвести до відхилень функції трансплантата. ГКН може протягом тривалого часу зберігатися навіть у пацієнтів з ідеальним трансплантатом; циклоспорин і такролімус можуть обумовити різке погіршення функції, яке необхідно диференціювати з раннім відторгненням або тромбозом судин трансплантата. Ця реакція найбільш імовірно пов'язана з ренальною вазоконстрикцією і може бути оборотною при зниженні дози інгібіторів кальциневрину.

Як циклоспорин, так і такролімус можуть спричинити розвиток гемолітико-уремічного синдрому (ГУС) або тромботичної мікроангіопатії. Дуже важливо встановити діагноз, тому що поліпшення функції трансплантата може слідити за зниженням дози або припиненням прийому інгібіторів кальциневрину і проведенням сеансів плазмаферезу.

Терапевтичне ведення пацієнтів

Серцево-судинна (гемодинамічна) стабільність залишається надзвичайно важливою під час першого тижня після операції для забезпечення адекватної перфузії трансплантата. Препарати, що знижують ниркову гемодинаміку, такі як інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), або нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), повинні бути виключені. Незважаючи на те що контроль гіпертонії під час першого тижня після операції досить важливий, однак він не повинен бути жорстким, щоб уникнути епізодів гіпотонії. Блокатори кальцієвих

каналів ефективні і добре переносяться, а також мають безліч клінічних і практичних переваг перед іншими гіпотензивними препаратами в ранньому післятрансплантаційному періоді.

Зміни в стратегії імуносупресії під час першого тижня, наскільки це можливо, повинні базуватися на результатах діагностичних тестів. Спільні терапевтичні і діагностичні прийоми можуть бути корисні на короткі періоди; наприклад, зниження функції трансплантата після введення циклоспорину або такролімусу може бути відновлено скасуванням або зниженням дози на 1 або 2 дні. Від біопсії нирки на першому тижні бажано втримуватися, тому що вона може стати причиною кровотечі. На закінчення необхідно зазначити, що особлива увага повинна бути звернена на зміст раціону пацієнтів, що перенесли трансплантацію нирки, з урахуванням їх підвищеного катаболізму; рання активізація і фізична активність хворих повинні заохочуватися.

Догляд за хірургічною раного

Завдяки сучасній хірургічній техніці і профілактичному періопераційному введенню антибіотиків серйозні ранові інфекції і проблеми після трансплантації стали рідкістю. Гладкі пацієнти більше страждають від неспроможності швів і інфекції. Просочування сукровиці через шов – не рідкісне явище після операції, але якщо воно доволі велике, варто зібрати відокремлюване в шприц, для виключення сечового затікання необхідно визначити рівень креатиніну цієї рідини. Скоби або шви видаляються не раніше 12–14-ї доби.

Перші два місяці після операції

Наступний 2-місячний період характеризується переходом від стаціонарного спостереження пацієнтів до амбулаторного. Більшість стабільних пацієнтів виписуються протягом 4–14 днів після операції. Перед випискою дуже важливо проконсультувати пацієнта з приводу прийому ліків. Пацієнти повинні бути інформовані про їхні назви, дози, мету призначення так само добре, як і про побічні ефекти і можливу взаємодію препаратів, особливо з інгібіторами кальциневрину. Обговорюються дієта, вправи, догляд за післяопераційним швом. Заохочується активність пацієнтів, починати можна з легких вправ, таких як ходьба і велосипед. Сексуально активні жінки в передменопаузному періоді повинні одержати консультацію з приводу контрацепції. Пацієнтів необхідно навчити розпізнавати симптоми інфекції і відторгнення. Розумно переконати пацієнтів вести щоденник показників їхнього стану, відділення сечі, прийому ліків, хоча через кілька тижнів його можна перервати. Пацієнти повинні бути попереджені і підготовлені до можливості повернення в стаціонар.

Клінічний перебіг

Через два тижні після операції функція трансплантата в більшості пацієнтів із ВФТ, обумовленої ГКН, починає поліпшуватися. У деяких хворих олігурія зберігається протягом декількох тижнів, і потрібне постійне спостереження і настороженість відносно прихованого відторгнення і урологічних ускладнень. Пацієнти, що довгостроково потребують діалізу, можуть одержувати його амбулаторно.

Оскільки більшість пацієнтів під час цього періоду перебувають вдома, необхідно пильно стежити за появою болю у ділянці трансплантата, підвищенням температури, збільшенням маси тіла, зниженням рівня виділення сечі. Якщо з'являються будь-які з цих симптомів, пацієнтам слід зв'язатися з трансплантаційною бригадою. Пацієнти без ускладнень обстежуються амбулаторно, принаймні двічі на тиждень протягом першого місяця і щотижня у наступному місяці. Під час кожного амбулаторного відвідування необхідне фізикальне обстеження для оцінки волемічного статусу, підбору гіпотензивних препаратів, обстеження трансплантата для виявлення збільшення, напруження і наявності нових аускультативних феноменів (шумів). Стандартні лабораторні дослідження повинні включати аналіз сечі, загальний аналіз крові, рівень креатиніну і сечовини плазми, панель електролітів, куди входить і рівень фосфатів і кальцію. Регулярно необхідно перевіряти рівень печінкових ферментів.

Під час кожного візиту до клініки повинен бути ретельно переглянутий разом список ліків, які приймав пацієнт. Зміни роз'яснюють із обережністю і уважністю, особливо докладно стосовно імунодепресантів. На цьому етапі пацієнти приймають багато медикаментів: імунодепресанти, антигіпертензивні засоби, попереджуючі інфекцію препарати. Кожна зміна повинна мати на меті спростити терапевтичний режим, але необхідно знову акцентувати на важливості суворого дотримання прийому ліків.

Одужавши, пацієнти повинні поступово повертатися до нормальної активності, деякі з них можуть виявити бажання повернутися до роботи через 4–6 тиж. Заохочуються регулярні, поступові фізичні вправи, і повинні бути відновлені нормальні соціальне і сімейне життя.

Диференційний діагноз між інфекцією, відторгненням і токсичністю циклоспорины

Точне розпізнавання і лікування інфекції, відторгнення і токсичності циклоспорины і їх диференціація від хірургічних посттрансплантаційних ускладнень – предмет постійної уваги в ранньому післяопераційному періоді.

Лихоманка

Лихоманка може вказувати як на відторгнення, так і на інфекцію. Інфекція протягом першого місяця рідко буває викликана опортуністичною флорою, а зазвичай виникає через патогенні бактерії операційної рани, сечового тракту або органів дихання. ЦМВ-інфекція може симулювати гострий криз відторгнення. Вона спостерігається в 20–30 % пацієнтів через 1–6 міс після трансплантації і її можлива наявність вимагає постійної уваги, особливо в реципієнтів нирок ЦМВ-позитивних донорів.

Посттрансплантаційну лихоманку варто завжди сприймати серйозно. Гострий криз відторгнення часто протікає з незагрозливими грипоподібними симптомами або як інфекція верхніх дихальних шляхів. І лихоманка, і ці симптоми завжди швидко минають, коли пацієнт з відторгненням одержує пульс стероїдів. Відторгнення в пацієнтів, що одержують інгібітори кальциневрину, часто не супроводжується лихоманкою у зв'язку з гальмуванням цитокінів. Пацієнтам із лихоманкою необхідно зробити рентгенографію грудної клітки і провести повне бактеріологічне дослідження. Ці пацієнти потребують повторної госпіталізації або дуже інтенсивного амбулаторного спостереження.

Підвищений рівень креатиніну

Визначення рівня креатиніну сироватки – простий, недорогий діагностичний тест, що лежить в основі ведення раннього пост трансплантаційного періоду. Велике підвищення концентрації креатиніну плазми (тобто більше ніж на 25 % від вихідного рівня) майже завжди вказує на обставини, небезпечні для трансплантата. Менш виражене підвищення рівня креатиніну може перебувати в межах лабораторної варіабельності, і трактування цього підвищення іноді є більше предметом мистецтва, ніж науки. Якщо все-таки залишається питання щодо невеликого асимптомного підвищення концентрації креатиніну в плазмі, пробу потрібно повторити через 48 год, що полегшить клінічну оцінку.

Анатомічні або хірургічні проблеми повинні бути виключені перед постановкою «терапевтичного» діагнозу, здатного пояснити погіршення функції трансплантата. У цій ситуації неоціненним є доплерівське ультразвукове дослідження, і воно повинне виконуватися перед будь-якими значними терапевтичними втручаннями.

«Золотим стандартом» у діагностиці є результати біопсії нирки або тонкогілкової аспіраційної біопсії. Сприятливий результат лікування підтверджує діагноз, при неадекватній реакції на лікування проводиться гістологічна діагностика.

Більш точний і широко розповсюджений підхід до дисфункції трансплантата – проведення біопсії нирки при збільшенні рівня креатиніну

плазми. При його підвищенні на 25 % клінічний діагноз дисфункції трансплантата ненадійний. Терапія тоді ґрунтується тільки на даних гістології.

Протокольні біопсії

Майже в 30 % клінічно стабільних пацієнтів можуть розвиватися епізоди субклінічного відторгнення, які не приводять до явної дисфункції нирки або підвищення рівня креатиніну плазми. Для розпізнавання субклінічного відторгнення необхідний уніфікований протокол виконання біопсії через певні інтервали післяопераційного періоду. Протокольні біопсії, які виконуються з клінічними цілями, ще не стали стандартною практикою більшості трансплантологічних центрів, хоча вони і представляють потенційно цінний підхід до ведення пацієнтів після трансплантації нирки.

Рівень інгібіторів кальциневрину

Незважаючи на дві декади (20 років) клінічного застосування циклоспорину і одну декаду такролімусу, немає загальної думки щодо оптимального рівня їх у крові при звичайному веденні пацієнтів. Високий рівень у крові цих агентів не виключає діагноз відторгнення і що нефротоксичність може мати місце при відносно низькому їхньому рівні. Відторгнення і нефротоксичність можуть співіснувати. Однак при цьому буде справедливо припустити, що пацієнт із порушеною функцією трансплантата і дуже високим рівнем циклоспорину або такролімусу, можливо, страждає від нефротоксичності, а в пацієнта з порушеною функцією трансплантата і дуже низьким рівнем цих препаратів швидше за все розвивається відторгнення. Якщо відповідна терапія не впливає сприятливо на функцію трансплантата, клінічну концепцію варто переглянути. Гостра нефротоксичність дозволяється протягом 24–48 год після зниження дози. Прогресивне підвищення рівня креатиніну, навіть на тлі високого постійного рівня ліків, більш специфічно для відторгнення. Гостре відторгнення може викликати зниження функції трансплантата, тоді як токсичність інгібіторів кальциневрину рідко приводить до підвищення рівня креатиніну плазми більше ніж на 50 %.

Щільність трансплантата

Щільність трансплантата при пальпації в перші дні після операції не має важливого значення і визначається переважно хірургічними втручанням. Однак у стабільних пацієнтів важливо регулярно пальпувати трансплантат, щоб знати клінічний «результат» для оцінки можливих його змін. Ущільнення і безболісність трансплантата в раніше стабільного пацієнта без скарг – важливий симптом, що вимагає клінічної оцінки. Напружений, набряклий трансплантат у пацієнта з підвищеною концентрацією креатиніну і лихоманкою зазвичай вказує на

відторгнення, хоча треба враховувати і можливість гострого пієлонефриту. Токсичність інгібіторів кальциневрину і ЦМВ-інфекція не приведуть до збільшення і болісності трансплантата. Біль, локалізований у ділянці нирки, буває при сечових затіканнях.

Затримка рідини і олігурія

Відторгнення і циклоспоринова токсичність можуть спричиняти збільшення маси тіла і набряки у зв'язку зі зниженням ШКФ і вираженою реабсорбцією натрію в канальцях. Невеликі периферичні набряки, що реагують на оральний прийом фуросеміду, – звичайне явище в стабільних пацієнтів, що одержують циклоспорин. І гостре відторгнення, і циклоспоринова токсичність можуть призвести до ниркової дисфункції і за відсутності олігурії. Олігурія, що часто зустрічається при гострому відторгненні, при лікарській токсичності малоймовірна.

Часті лабораторні відхилення

Аналіз сечі

Дослідження сечі на вміст еритроцитів, лейкоцитів, білка і бактерій повинне бути частиною стандартного амбулаторного обстеження пацієнта. Лейкоцитурія може бути індикатором як відторгнення, так і інфекції – необхідно зробити посів сечі. Протеїнурія може свідчити про ранній рецидив первинного захворювання власних нирок або про наявність хронічного відторгнення; у пацієнтів з більшим ризиком рецидиву фокально-сегментарного гломерулосклерозу виявлення протеїнурії повинне бути показанням до біопсії трансплантата, тому що в цьому випадку може бути показаний плазмаферез. Сліди білка або протеїнурія, менше 500 мг/доб, звичайно не є патологією при одноразовому визначенні. Транзиторна мікрогематурія є звичайною після пересадження нирки, однак вимагає урологічного обстеження, якщо вона постійна.

Гіперкаліємія

Підвищення рівня калію плазми трапляється протягом перших кількох місяців після трансплантації у пацієнтів, що приймають інгібітори кальциневрину. Поки в пацієнта немає олігурії і функція нирки задовільна, гіперкаліємія рідко становить реальну небезпеку і може бути добре керована обмеженням споживання калію з їжею і прийомом діуретиків. Увага повинна бути спрямована на виключення одночасного прийому препаратів, які можуть збільшувати гіперкаліємію, таких, як інгібітори АПФ, бета-блокатори, пероральні фосфатвмісні добавки.

Гіпофосфатемія, гіперкальціємія і гіпомагніємія

Виражена гіпофосфатемія може розвинутиися протягом декількох перших тижнів після операції, особливо в пацієнтів із відмінною функцією трансплантата. Фосфатні добавки в дозі 250–500 мг 3 рази

на день призначаються, якщо рівень фосфору плазми нижче 2 мг/дл. Ці добавки зазвичай підходять для контролювання середнього ступеня посттрансплантаційної гіперкальціємії. Магнієві добавки повинні застосовуватися в пацієнтів із циклоспорин- або такролімус-індукованою гіпомагніємією, якщо рівень магнію плазми падає нижче 1,5 мг/дл.

Анемія, лейкопенія і тромбоцитопенія

Наявність вираженої анемії до моменту трансплантації стало не частим явищем у зв'язку з застосуванням еритропоєтину. Після трансплантації еритропоєтин зазвичай скасовується. Рівень гематокриту після операції може впасти, а потім рости, наближаючись до норми, протягом тижнів і місяців. У багатьох пацієнтів після операції є дефіцит заліза, і оцінка його запасів і при необхідності внутрішньовенне введення можуть бути більш ефективними, ніж тривалий прийом пероральних препаратів заліза. Пацієнт із резистентною анемією потребує обстеження, можлива диференційна діагностика з гастроінтестинальною кровотечею.

Загальний аналіз крові необхідно робити, принаймні, щотижня в ранньому післяопераційному періоді і знижувати його частоту згодом. За відсутності симптомів інфекції тромбоцитопенія і лейкопенія залежать від прийому препаратів. Оскільки інгібітори кальциневрину, як правило, не приводять до гематологічних відхилень, то безпечно буде продовжити їх прийом, але знизити дозу або виключити тимчасово інші препарати імуносупресії до виправлення порушень. У випадку важкої лейкопенії можливе застосування гранулоцит-стимулюючого фактора, що є безпечним у післяопераційному періоді.

Трансамінази

Підвищення рівня трансаміназ печінки, пов'язаний із дискретним ушкодженням печінкової функції, є звичним після трансплантації, як правило, короткочасний і являє собою зворотну маніфестацію лікарської токсичності. Більш серйозні прояви захворювання печінки можуть потребувати додаткового втручання і зміни режиму імуносупресії.

ПІЗНІЙ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦІЙНИЙ ПЕРІОД І ЙОГО УСКЛАДНЕННЯ

Причини втрати функції ниркового трансплантата у віддаленому періоді

Визначення причин втрати функції трансплантата

Втрата ниркового трансплантата звичайно визначається або смертю пацієнта, або необхідністю замісної терапії ТХНН іншими методами (хронічний діаліз або ретрансплантація). Виділення розбіжностей між цими двома результатами має велике значення для розуміння

шляхів профілактики. У складних випадках спробувати зрозуміти патогенез втрати трансплантата можна, сфокусувавши свою увагу на причині, яка призвела до смерті хворого.

Метою трансплантології є збереження задовільної довічної функції трансплантата. На жаль, у більшості випадків смерть із функціонуючим нирковим трансплантатом є передчасною і, принаймні, теоретично може бути відвернена. Більшість передчасних смертей, які реєструються у пізньому післяопераційному періоді, можуть бути так чи інакше пов'язані з вихідною причиною термінальної ниркової недостатності, внаслідок чого розвивається дисфункція ниркового трансплантата, а також з імуносупресією, що застосовується для профілактики або лікування відторгнення. У пізньому післяопераційному періоді три основні причини призводять до смерті: серцево-судинні захворювання (ССЗ), інфекції і малігнізація.

Причини смерті після трансплантації

ССЗ атеросклеротичної природи приводять до смерті хворих внаслідок гострого інфаркту міокарда, застійної серцевої недостатності, інсульту, ішемічного коліту, ураження периферичних судин. У випадку ішемічного коліту і периферичного ураження судин причиною термінального результату можуть бути інфекції (сепсис, що виник внаслідок перфорації кишки, тощо).

Пацієнти з існуючими до трансплантації ССЗ мають більший ризик серцево-судинних ускладнень після операції. Таких хворих слід більш ретельно лікувати з метою ліквідації факторів ризику. Атеросклероз дуже часто дифузно уражає судини, більше того, пацієнти, що мають атеросклероз судин головного мозку (ішемічний інсульт), наражаються на більший ризик розвитку гострого інфаркту міокарда і навпаки. Хоча наявність ССЗ до трансплантації істотно збільшує ризик серцево-судинних ускладнень після пересадження нирки, ризик таких ускладнень у віддалений період підсилюється й іншими факторами.

Цукровий діабет у цей час частіше за інші захворювання призводить до термінальної ниркової недостатності, він же є одним із найбільш значимих факторів ризику розвитку серцево-судинних ускладнень після трансплантації. Діабет як I, так і II типу істотно збільшує ризик ішемічної хвороби серця, атеросклерозу судин головного мозку і периферичних судин після операції. Регулювання перебігу діабету після трансплантації може виявитися більш важким, а пацієнти з діабетом II типу часто стають інсулінозалежними. Кортикостероїди, циклоспорин, такролімус спричиняють порушення толерантності до глюкози.

Різними епідеміологічними дослідженнями в загальній популяції доведене значення паління як зворотного фактора ризику ССЗ. Вияв-

лено перевагу кількості курців серед реципієнтів ниркового трансплантата порівняно із загальною популяцією. Доведено також, що паління у віддаленому періоді після пересадження нирки достовірно впливає на розвиток серцево-судинних ускладнень.

Численні епідеміологічні дослідження великих груп і рандомізовані, контрольовані дослідження загальної популяції доводять, що гіперліпідемія також є причиною ССЗ. Підвищення вмісту ліпопротеїнів низької щільності в крові впливає на розвиток атеросклерозу.

Дані різних епідеміологічних і інтервенційних досліджень показали, що гіпертензія впливає на розвиток ССЗ у загальній популяції, хоча важко довести, що саме гіпертензія специфічно спричиняється ССЗ у пацієнтів після пересадження нирки. Почасти це може бути пов'язане з тим, що лікарі-трансплантологи інтенсивно лікують артеріальну гіпертензію. Варто відзначити, що немає підстав розрізняти взаємозв'язок розвитку ССЗ і артеріальної гіпертензії в загальній популяції і серед хворих після пересадження нирки. Кортикостероїди, циклоспорин, такролімус підвищують артеріальний тиск у пацієнтів після трансплантації нирки. Дисфункція трансплантата також призводить до підвищення артеріального тиску.

Інфекції неминуче супроводжують імуносупресію. На відміну від того, що ССЗ пов'язані з імуносупресією за допомогою побічних ефектів (неімуносупресивних), інфекції прямо пов'язані з надлишковим об'ємом імуносупресії. Лідером серед інфекцій після трансплантації є ЦМВ-інфекція. Ця інфекція частіше проявляється в ранньому післяопераційному періоді, коли обсяг імуносупресії максимальний. На щастя, існування ефективного противірусного лікування ганцикловіром значно зменшує летальний потенціал вірусу. Зрідка в пацієнта розвивається хронічний ЦМВ-ретиніт, але він не представляє небезпеки для життя хворого. Хронічні захворювання печінки, зазвичай спричинені вірусами гепатитів, є важливою причиною посттрансплантаційної летальності. Вірус гепатиту С зараз заміщає вірус гепатиту В як найбільш часта причина формування хронічного гепатиту після трансплантації нирки. Грип залишається важливою причиною захворюваності й смертності після трансплантації. Роль інших вірусів пов'язують із розвитком малігнізації у віддаленому періоді.

Бактеріальні інфекції актуальні і у віддаленому періоді, тому що імуносупресія зберігається. Ішемічна хвороба кишки може також призвести до сепсису і смерті. Дисфункція сечового міхура, викликана діабетом або урологічними захворюваннями, у сполученні з імуносупресією збільшує ризик інфекцій сечового тракту і грамнегативного бактеріального сепсису. Туберкульоз нерідко розвивається в пізньому

післяопераційному періоді, особливо в групах із високим ризиком даного захворювання.

Інфекції, обумовлені опортуністичними мікроорганізмами, спричиняють пневмонію, менінгіт, целюліт, остеомієліт і генералізований сепсис. Діагноз повинен бути встановлений при найменшій підозрі на опортуністичну інфекцію максимально швидко з ідентифікацією збудника.

Малігнізації нерідко зустрічаються в пацієнтів після трансплантації нирки, вони також нерідкі й у діалітичних хворих. Частота нешкірних пухлин у реципієнтів ниркового трансплантата в 3,5–5 разів вище, ніж в аналогічних за віком контрольних групах.

Деякі пухлини, такі як пухлина молочної залози в жінок, рак простати в чоловіків, зустрічаються у хворих після пересадження нирки не частіше, ніж в основній популяції. Розбіжності за частотою виявлення окремих видів пухлин обумовлені тим, що в їхньому розвитку після трансплантації задіяна більша кількість механізмів формування пухлини.

Деякі види пухлин, які частіше зустрічаються у хворих після трансплантації нирки, ніж у загальній популяції, мають вірусну природу. Наприклад, посттрансплантаційні лімфопроліферативні захворювання, пов'язані з наявністю вірусу Епштейна-Барра. Вірус людського герпесу 8 тісно пов'язаний із розвитком саркоми Капоши в реципієнтів ниркового трансплантата. Людський папіломавірус задіяний у патогенезі сквамозноклітинного раку шкіри, вульви, піхви і, можливо, шийки матки. Рак печінки пов'язаний з персистуванням вірусів гепатитів В і С.

Малігнізація сечових шляхів може частіше виявлятися у хворих після пересадження нирки, оскільки до хронічної ниркової недостатності іноді призводять пухлини і передпухлинні стани. Також у цих хворих частіше розвивається рак парацитоподібних залоз, який у край рідко реєструється в загальній популяції. Рак парацитоподібних залоз розвивається на тлі довгостроково існуючої хронічної ниркової недостатності. Імуносупресанти можуть ушкоджувати ДНК клітини, тим самим призводячи до злоякісної трансформації клітин, а також можуть інгібувати нормальний імунний контроль клітинного поділу, що викликає бурхливий злоякісний ріст.

Пухлини можуть розвинути на будь-якому етапі після трансплантації нирки. Однак деякі з них зустрічаються частіше в більш ранні терміни після трансплантації. Це стосується лімфопроліферативних захворювань (частіше) і саркоми Капоши (рідше). Більшість інших пухлин реєструється пізніше. Частота пухлин продовжує збільшуватися у віддаленому післяопераційному періоді. Більшість авторів вважають, що кумулятивні ефекти імуносупресії в цілому швидше, ніж будь-який конкретний агент, відповідальні за збільшення частоти нешкірних

пухлин після трансплантації нирки. З віком ризик розвитку пухлин підвищується, що робить виправданою мінімізацію імуносупресії в реципієнтів старше 60–65 років. Паління також пов'язане з високою частотою малігнізації після трансплантації.

Хронічна трансплантаційна нефропатія

Хронічна трансплантаційна нефропатія – друга причина пізньої втрати трансплантата після смерті хворого з функціонуючим трансплантатом. Терміну «хронічна трансплантаційна нефропатія» (ХТН) слід надати перевагу перед терміном «хронічне відторгнення», що часто використовується, оскільки фактори, що спричиняють пізню функціональну недостатність трансплантата, мають не тільки імунну або алоантигензалежну природу, але можуть бути і неімунного або алоантигеннезалежного походження. Поділ на алоантигензалежні й алоантигеннезалежні фактори зручний, але безліч факторів часто співіснують, і ранні зміни програмуєть розвиток пізніх. Наприклад, ішемічне пошкодження може зробити трансплантат вразливішим щодо гострого відторгнення, а виживаємість трансплантата після кризи відторгнення знижується за наявності артеріальної гіпертензії.

Фактори ризику розвитку хронічної трансплантаційної нефропатії:

1) алоантигензалежні фактори ризику:

- гостре відторгнення;
- тканинна несумісність;
- пресенсибілізація;
- недостатня імуносупресія;
- недотримання медичних рекомендацій;

2) алоантигеннезалежні фактори ризику:

- ішемічне ушкодження і відстрочена функція трансплантата;
- літній донор;
- антропометрична невідповідність донора і реципієнта;
- нефротоксичність інгібіторів кальциневрину;
- гіперліпідемія;
- артеріальна гіпертензія;
- паління;
- гіпергомоцистеїнемія;
- вільні кисневі радикали;
- інфекції (цитомегаловірусна);
- протеїнурія.

Клінічно ХТН зазвичай встановлюється одним з двох способів:

1) за результатами біопсії, виконаної з приводу гострого підвищення креатиніну в сироватці крові або гостро розвиненої протеїнурії; 2) за

результатами біопсії, виконаної на тлі поступового зниження функції ниркового трансплантата або прогресуючої протеїнурії (рис. 13). ХТН можна вважати однією з найбільш частих причин розвитку нефротичного синдрому після трансплантації нирки. Біопсія ниркового трансплантата, яка виконана за протоколом, при відсутності клінічних або лабораторних відхилень нерідко виявляє ХТН. Часто гістологічні зміни, що виявляють при біопсії, є поганим предиктором клінічних симптомів, особливо якщо вони мінімальні. У пацієнтів з трансплантаційною гломерулопатією або важкою артеріопатією (установленими за біопсією) часто прогресивно знижується функція нирки.

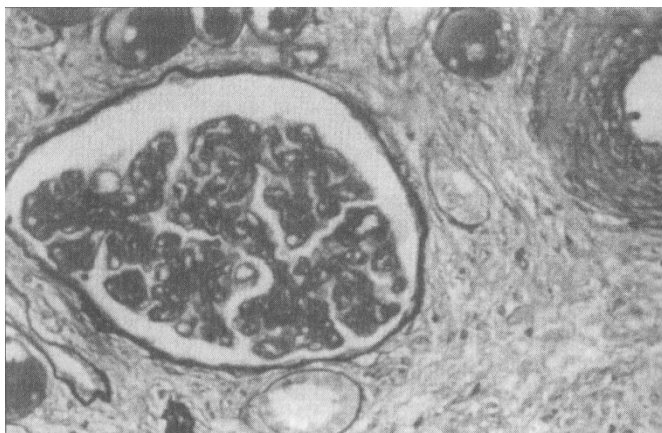


Рис. 13. Хронічне відторгнення з хронічною трансплантаційною гломерулопатією (за Габриель М. Данович, 2004)

Гостре відторгнення у віддаленому післяопераційному періоді

У віддаленому післяопераційному періоді внаслідок гострого відторгнення втрачається невелика кількість трансплантатів. Пізні кризи відторгнення можуть розвиватися навіть при належному дотриманні хворим рекомендованого режиму імуносупресії. Оскільки більшість пацієнтів не зізнаються в порушенні режиму імуносупресії, визначити, як часто невиконання призводить до гострого відторгнення і ниркової недостатності, дуже важко. Трансплантаційні центри часто модифікують режими імуносупресії, знижуючи дози, замінюючи препарати на менш токсичні або дешевші або скасовуючи один із препаратів, переводячи пацієнтів зі стабільною функцією з трикомпонентної схеми імуносупресії на двокомпонентну. Такі зміни потенційно небезпечні для виникнення гострого відторгнення. Якщо за пацієнтом ретельно спостерігають, то криз відторгнення може бути розпізнаний у ранній термін і звичайно

успішно вилікуваний. З іншого боку, криз відторгнення може пройти непоміченим, частіше внаслідок неретельності самого хворого, і це призведе до швидкої втрати трансплантата.

Поверотні і de novo хвороби нирок

Дані про частоту рецидивів у трансплантаті основних захворювань нирок суперечливі. Імовірно, що відносна частота втрат трансплантатів внаслідок рецидивів і хвороб нирок de novo зростає в результаті зниження частоти смертельних наслідків і відторгнення. Також дуже часто важко визначити, що є причиною дисфункції – оборотна хвороба або захворювання de novo.

ФСГС може рецидивувати в 24–50 % трансплантатів; окрім того, у пацієнтів, що втратили перший трансплантат від ФСГС, більший ризик рецидиву після наступної трансплантації нирки. Виявити ФСГС у максимально ранній термін після операції дуже важливо, тому що тільки тоді плазмаферез може виявитися ефективним. МПГН II типу рецидивує в 100 % випадків і дуже часто призводить до втрати трансплантата. МПГН I типу рецидивує в 20–30 % хворих і приводить до втрати функції трансплантата в 50 % випадків. Мембранозна нефропатія може виникати як de novo, так і рецидивувати в 5–10 % випадків. Близько 25 % хворих втрачають трансплантат внаслідок розвитку в ньому мембранозної нефропатії. Гістологічні прояви IgA-нефропатії виявляються часто, і в 25 % випадків рецидиву вони призводять до втрати трансплантата. Анти-ГБМ-нефропатія рецидивує в 10–25 % випадків, але рідко є причиною втрати функції трансплантата. Діабетична нефропатія рецидивує гістологічно в 100 % хворих через кілька років після трансплантації. У 5–10 % хворих діабет призводить до втрати функції трансплантата, але відсоток може збільшуватися внаслідок зменшення кількості необоротних відторгнень.

Недотримання медичних рекомендацій як причина пізньої втрати трансплантата

Дуже важко простежити, як часто пацієнти порушують режим імуносупресії, а це може відбуватися набагато частіше, ніж усі вважають. Можливо, деякі хворі роблять так, бо вважають, що мають шанс одержати інший трансплантат. Близько 50 % реципієнтів, що втратили свій трансплантат більш ніж через 6 міс після трансплантації внаслідок хронічного відторгнення як провідної причини дисфункції мали в анамнезі явні порушення прийому препаратів. Це було викликано як мінімум двома з наведених причин: неретельність самого хворого, порушення графіка оглядів або пропуск більше одного разу визначеної концентрації циклоспорину в крові. Хронічне відторгнення в дисциплінованих хворих виявлялося лише в 19 % випадків пізніх втрат трансплантата.

При сполученні гострого і хронічного відторгнення 35 % усіх втрат трансплантатів за 6 міс після трансплантації були також спричинені порушеннями режиму імуносупресії. Таким чином, доведено, що неретельність хворого є основною причиною пізньої втрати трансплантата.

Пацієнти можуть змінювати кількість або режим прийому препаратів з різних причин. Вони можуть приховувати це, говорячи, що приймають препарати вчасно і регулярно. Порушення можуть закріплюватися протягом декількох сприятливих років після трансплантації. Багато пацієнтів вважають, що ефект імуносупресії зберігається довго навіть при зменшенні доз препаратів. Такі пацієнти з великою ймовірністю не стануть виконувати рекомендації порівняно з тими, хто краще розуміє механізм і тривалість дії препаратів для імуносупресії. Деякі хворі можуть порушувати режим через велике побоювання побічних ефектів препаратів, ніж через страх відторгнення.

Невиконання рекомендацій може привести до втрати трансплантата різними шляхами. У пацієнтів, що одержують неадекватну імуносупресію, внаслідок порушення режиму може розвинутися гостре і хронічне відторгнення, що спричиняє дисфункцію трансплантата. Порушення режиму візитів і лабораторних обстежень також впливають на розвиток дисфункції трансплантата. Кризи відторгнення у віддаленому періоді рідко протікають з яскравими клінічними проявами, симптоми можуть довго залишатися нерозпізнаними. Таким чином, щоб зупинити криз, необхідно виявити його в максимально ранній строк, оскільки лише підвищення креатиніну в сироватці крові може бути його ознакою. Отже, пацієнти, які нерегулярно відвідують лікаря і рідко здають лабораторні аналізи, ризикують пропустити відторгнення на ранній стадії, поки його можна успішно зупинити.

Ведення хворих у віддаленому посттрансплантаційному періоді

І. Зменшення обсягу імуносупресії

Смерть пацієнта є найбільш частою причиною припинення функції ниркового трансплантата у віддаленому періоді. Необхідно було б домогтися довічного функціонування трансплантатів нирки і уникнути передчасної смерті, що є частою на сьогоднішній день. Серцево-судинні захворювання, рак, інфекції вважаються основними причинами смерті у віддаленому періоді після трансплантації, а імуносупресія відіграє ключову роль у патогенезі кожного із цих ускладнень. Кожен імуносупресивний препарат має власну імунну і неімунну токсичність. Імунна токсичність звичайно неспецифічна; вона розвивається в результаті впливу всього об'єму імуносупресії в період її застосування. Її можна уникнути тільки тоді, коли хворий набуде толерантність до пересад-

женої нирки. На жаль, у більшості хворих після повного скасування імуносупресії розвивається гостре відторгнення, тому краще зберегти мінімальну імуносупресію, достатню для запобігання відторгненню. Мінімальний обсяг імуносупресії повинен бути індивідуально підібраний для кожного хворого.

Принциповою небезпекою зменшення загального обсягу імуносупресії є гостре відторгнення. Фактори ризику гострого відторгнення повинні бути прийняті до уваги при визначенні обсягу імуносупресії, що достатній для кожного конкретного хворого у віддаленому післяопераційному періоді. Принципово кращі результати при редукції імуносупресії в реципієнтів, що одержали трансплантат від живого донора. Особливо це стосується хворих, гаплоідентичних із живим родинним донором. Для реципієнтів трупних трансплантатів кількість розбіжностей у головній системі гістосумісності пов'язана з частотою пізніх дисфункцій трансплантата. Важливо зазначити, що пацієнти з повним збігом мають вірогідно більш низький ризик розвитку пізніх дисфункцій трансплантата порівняно з тими, хто має хоча б одну розбіжність.

У хворих молодше 18 років вище ризик гострого відторгнення, відповідно обсяг імуносупресії повинен бути більше, ніж у хворих 30–50 років. З іншого боку, літні хворі мають більше шансів померти від ускладнень імуносупресії, ніж втратити трансплантат у результаті гострого відторгнення. Тому в багатьох трансплантаційних центрах прийнятий зменшений обсяг імуносупресії в літніх хворих.

Гостре відторгнення є строгим предиктором втрати трансплантата, зокрема, внаслідок ХТН. Однак не всі кризи відторгнення приводять до втрати трансплантата. Пізні, важкі, повторні кризи відторгнення спричиняють більш високий ризик втрати функції нирковим трансплантатом, вимагають більшої і тривалої імуносупресії. У пізньому післяопераційному періоді потрібен індивідуальний підхід до кожного хворого при виборі оптимального об'єму імуносупресії з урахуванням перерахованих факторів.

Повинен застосовуватися мінімальний обсяг імуносупресії, достатній, щоб захистити від розвитку гострого відторгнення, лікарі і хворі повинні також вибирати найбільш ефективні і найменш токсичні препарати. Головне, щоб вибір препарату був чітко обґрунтований для кожного хворого, що враховує фактори ризику і побічні ефекти, які можуть бути істотними для конкретного індивідуума. У хворих із важкою гіперліпідемією, особливо при високому ризику серцево-судинних захворювань, треба прагнути звести до мінімуму використання циклоспорину, преднізону і сиролімусу. Кожний з цих препаратів викликає гіперліпідемію. Переведення хворого з циклоспорину на

такролімус, наприклад, може сприяти зниженню вмісту ліпопротеїнів низької щільності такою ж мірою, як і терапія інгібіторами HMG-CoA-редуктази (статинами). Крім того, зменшення дози циклоспорину або преднізону приводить до кращої корекції артеріальної гіпертензії. У хворих із вираженим тремором бажано зменшити дозу або скасувати такролімус чи циклоспорин у віддаленому періоді, якщо це можливо. Хворі з діабетом, що важко контролюється, можуть розглядатися як кандидати на зменшення доз преднізону. Посттрансплантаційний діабет іноді може регресувати після зменшення дози або скасування такролімусу, циклоспорину або навіть преднізону. Пригнічення кісткового мозку є показанням до зменшення дози азатіоприну, мофетилу мікофенолату або сиролімусу. У пацієнтів із залишковою функцією трансплантата іноді можна відстрочити повернення на гемодіаліз шляхом зменшення або скасування інгібіторів кальциневрину. У пацієнтів із важким ураженням печінки доцільно зменшити дозу або скасувати азатіоприн. Алопуринол може істотно збільшити вміст азатіоприну в крові. Таким чином, у хворих із подагрою варто скасувати або істотно знизити дозу азатіоприну.

II. Попередження недотримання медичних рекомендацій

З одного боку, існують рандомізовані контрольовані дослідження, що вказують, як запобігти недотриманню прийому імуносупресивних препаратів. З іншого боку, встановлено, що недотримання є важливою, але попереджувальною причиною втрати трансплантата. Можна виділити заходи, які варто почати для запобігання порушенню режиму прийому препаратів:

1. Зменшити кількість щоденних прийомів препарату. Коли це можливо, прагнути до однократного прийому препарату.

2. Навчати хворих. Важливо переконати хворого, що думка про те, що ефекти імуносупресії зберігаються при перерві в лікуванні, є помилковою, пояснити, що тільки регулярний прийом препаратів дозволить уберегти трансплантат від втрати функції.

3. Необхідно допомогти пацієнтові виробити зручний для нього режим прийому препаратів. Заручатися підтримкою родини, друзів і медперсоналу. Використати спеціальний контейнер для пігулок або інші способи запам'ятовування.

4. Підтримувати повне взаєморозуміння із хворим у віддаленому післяопераційному періоді. Привчити хворого до регулярного обстеження і своєчасного звернення до трансплантаційного центру. Візити до лікаря і обстеження повинні стати важливим нагадуванням про необхідність прийому медикаментів.

5. Виявляти хворих, які з високою ймовірністю можуть порушувати режим імуносупресії. Серед підлітків дуже часто виявляються порушення, оскільки їх хвилюють косметичні ефекти преднізону і циклоспорину. У малоосвічених хворих ризик неретельності теж високий. Мала участь родини веде до невитриманості. Соціально-економічні фактори, що стосуються расових меншостей, спричиняють невитриманість хворих.

6. Хворі з високим ризиком недотримання медичних рекомендацій повинні обстежуватися частіше і ретельніше.

III. Постійний моніторинг ниркової функції

Частий моніторинг ниркової функції в пізньому післяопераційному періоді допомагає виявити порушення режиму імуносупресії, виявити гостре відторгнення, поки воно ще може бути ефективно проліковано. Вказівка хворим про те, що рівень сироваткового креатиніну необхідно визначати регулярно і повідомляти в трансплантаційний центр, також може бути непрямым заходом в обмеженні недотримання режиму. З пацієнтами, які не визначають або нерегулярно повідомляють про рівень креатиніну в сироватці крові в трансплантаційний центр, повинен бути встановлений зв'язок, їм варто роз'яснити важливість обстеження і ризик втрати трансплантата при порушенні режиму. Пацієнти і персонал повинні постійно пам'ятати, що криз відторгнення у віддаленому періоді рідко протікає з яскравими клінічними ознаками. Часом тільки рівень креатиніну може свідчити про його наявність. Як правило, раз на рік, а краще частіше повинна бути визначена екскреція білка з сечею. Персистуюча протеїнурія (більше 1 г/доб протягом 6 міс) визначає високий ризик розвитку дисфункції трансплантата.

IV. Виконання біопсії для виявлення гострого відторгнення у віддаленому періоді

Прийнято вважати, що навіть мінімальний ступінь тубуліту, або гранична гостра реакція відторгнення, збільшує ризик ХТН. Лікування кризи відторгнення, встановленого біопсією за протоколом протягом декількох місяців після трансплантації нирки, приводить до зниження середніх значень креатиніну протягом 2 років порівняно з контрольною групою, де біопсії виконувалися менш часто, тільки при підвищенні креатиніну. Деякі центри включають до протоколу біопсію, що виконують всім хворим у певний термін віддаленого періоду. Необхідно мати високий рівень настороженості щодо гострого відторгнення і низький поріг протипоказань для біопсії.

V. Лікування гіперліпідемії

Гіперліпідемія часто спостерігається у хворих після трансплантації нирки. Підвищення рівня загального холестерину майже завжди супроводжується збільшенням вмісту ліпопротеїнів низької щільності. Часто також підвищений рівень тригліцеридів. Доведено кореляцію між гіперліпідемією і серцево-судинними захворюваннями у хворих після трансплантації нирки. У дослідженнях загальної популяції наведені незаперечні дані про те, що зниження підвищеного рівня ліпопротеїнів низької щільності зменшує ризик ішемічної хвороби серця (ІХС) і знижує смертність. Оскільки підвищення ліпопротеїнів низькою щільності дуже часто відзначається після трансплантації нирки, резонно дотримуватися вказівок National Cholesterol Education Program (NCEP). У Національному нирковому фонді вважають також, що реципієнти нирки повинні бути віднесені до групи найбільшого ризику за NCEP. Відповідно до рекомендацій при підвищенні ліпопротеїнів низької щільності більше 30 мг/дл у хворих після трансплантації нирки потрібно почати медикаментозне лікування, особливо якщо вже є ІХС, діабет або інші фактори ризику.

При протеїнурії нефротичного рівня використання інгібіторів АПФ і антагоністів рецепторів ангіотензину приводить до зниження протеїнурії і зменшення вмісту ліпідів. Зниження до припустимих доз аж до скасування циклоспорину, сиролімусу або преднізону може також зменшити рівень ліпідів. Дієта ефективно знижує рівень холестерину і ліпопротеїнів низької щільності, але ефект звичайно тимчасовий.

VI. Підходи до лікування артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія реєструється в 60–80 % хворих після пересадження нирки. Вона збільшує ризик втрати функції нирковим трансплантатом. Дослідження, проведені в загальній популяції, показали, що ризик серцево-судинних захворювань знижується при лікуванні гіпотензивними препаратами. У реципієнтів ниркового трансплантата всі групи гіпотензивних препаратів можуть використовуватися для зниження артеріального тиску з урахуванням показань і протипоказань для кожного препарату. Також раціонально першим кроком у лікуванні гіпертензії вибрати обмеження аліментарного споживання хлориду натрію. Невеликі дози тiazидних діуретиків доцільно призначати при клубочковій фільтрації більше 25–30 мл/хв. Низькі дози тiazидів (12,5–25 мг/добу) достатні й не ведуть до значних змін метаболізму ліпідів і глюкози. Як обмеження надходження солі, так і прийом тiazидних діуретиків допомагають у лікуванні набряків, які нерідкі після трансплантації нирки. Тiazидні діуретики контролюють гіперка-

ліємію, що виникає в пацієнтів, які приймають циклоспорин. Хворі після трансплантації нирки чутливі до дегідратації, тому діуретики можуть викликати зворотнє підвищення креатиніну в сироватці крові. Тіазидні похідні часто потенціюють дію деяких гіпотензивних препаратів, особливо інгібіторів АПФ. Бета-блокатори придатні для пацієнтів з ІХС, яких чимало серед хворих після трансплантації нирки. Відносні протипоказання до лікування бета-блокаторами (захворювання периферичних судин, обструктивні хвороби легенів, гіпоглікемічні реакції) рідко перешкоджають застосуванню цього найважливішого класу гіпотензивних препаратів.

Лікарі іноді неохоче призначають інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II пацієнтам з пересадженою ниркою, побоюючись гемодинамічних порушень функцій трансплантата. Дослідження, однак, довели, що ці препарати відносно безпечні, ефективні і стабілізують прогресування ниркової недостатності при ХТН, можливо знижуючи рівень TGF-бета. Вони також ефективні для профілактики серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із високим ризиком.

Більшості пацієнтів показана комбінована терапія різними препаратами. Загальноприйнятими сполученнями можна вважати:

- Діуретики й інгібітори АПФ або антагоністи рецепторів ангіотензину II. Можна додати блокатори кальцієвих каналів.
- Антагоністи кальцію, бета-блокатори, діуретики. Рефлекторні симпатичні реакції на прийом антагоністів кальцію можна усунути сумісним прийомом з бета-блокаторами.
- Сполучення бета-блокаторів, вазодилаторів і діуретиків також дуже ефективно.

VII. Боротьба з палінням

Паління так само поширено серед реципієнтів ниркового трансплантата, як і у загальній популяції. Воно збільшує ризик ССЗ і ракових захворювань. Установлено також, що паління викликає зниження ниркової функції. Це необхідно донести до кожного пацієнта, що палить після трансплантації. Доведено ефективність програм щодо відмови від паління з використанням нікотин-замісної терапії.

VIII. Онкологічний скринінг молочних залоз, шийки матки, передміхурової залози, колоректальної зони, шкіри

Хоча відомо, що рак після трансплантації в багатьох випадках обумовлений вірусами, немає ефективної стратегії профілактики. Успішне лікування раку після трансплантації впливає на виживаємість і залежить від ранньої діагностики. Основні положення щодо скринінгу раку в загальній популяції застосовні до хворих після трансплантації нирки.

Хоча рак молочної залози після трансплантації нирки розвивається не частіше, ніж у загальній популяції, але залишається значимим у жінок старше 50 років – їм варто виконувати маммографію, незважаючи на результати самообстеження, щорічно. Жінки молодше 50 років, але з високим ризиком раку молочної залози (сімейний анамнез раку до настання менопаузи в рідних першої лінії) або які перенесли рак молочної залози до трансплантації, також підлягають маммографії кожні 1–2 року. Рак шийки матки переважає в реципієнток ниркового трансплантата – жінки старше 18 років повинні щорічно обстежуватися в гінеколога.

Хоча рак передміхурової залози в реципієнтів ниркового трансплантата за частотою не перевищує показники в загальній популяції, рекомендоване її пальцеве ректальне дослідження урологом. Чутливість даного методу невисока і залежить від досвіду лікаря. Проба на простатспецифічний антиген (ПСА) у сироватці крові, з іншого боку, специфічна в 70 % випадків. Простатит і аденома передміхурової залози можуть обумовлювати хибнопозитивну відповідь, позитивну реальну відповідь звичайно одержують у 25–50 % випадків. Проте ПСА може використовуватися для скринінгу.

Реципієнти старше 50 років мають високий ризик раку колоректальної зони і повинні оглядатися *per rectum*, здавати аналіз калу на приховану кров щорічно. Кожні 5 років повинна проводитися сигмоскопія або колоноскопія.

Рак шкіри часто зустрічається у хворих після трансплантації нирки. Рекомендуються самообстеження і обстеження лікарем із метою виявлення сквамозно-клітинної карциноми і меланоми шкіри. Підозрілі ділянки шкіри підлягають біопсії. Хворий повинен бути проінформований про небезпеку прямих сонячних променів, необхідно використовувати захисні засоби, хоча їх ефективність сумнівна. Пацієнти з множинними ушкодженнями шкіри повинні регулярно оглядатися дерматологом.

Вибір варіанта імуносупресії для хворого з установленим раком складний, і кожен випадок повинен обговорюватися індивідуально. Клінічними дослідженнями доведено, що високі дози циклоспорину збільшують ризик розвитку раку; в експерименті показано, що циклоспорин прискорює метастазування. Не факт, що цей ефект специфічний тільки для циклоспорину. Таким чином, варто мінімізувати імуносупресію, у деяких випадках продовження імуносупресії неможливо.

IX. Імунізація хворих проти грипу і пневмококової пневмонії

Інфекції часто ускладнюють пізній посттрансплантаційний період. Ці інфекції виникають спорадично, і деякі нескладні заходи можуть ефективно знизити ризик їхнього розвитку. Рутинна профілактика пневмоцистної пневмонії і токсоплазмозу триметопримсульфаметоксазолом

(бісептолом) мало виправдана у віддаленому періоді. Винятком є хворі, що одержують більші дози імуносупресивних препаратів для лікування відторгнення. Це справедливо і для профілактики ЦМВ-інфекції. Не визначена ефективність профілактичного призначення антибактеріальних препаратів при рецидивуючих інфекціях сечових шляхів.

Віруси грипу А і В також часто спричиняють захворювання у хворих після трансплантації нирки, які нерідко протікають більш важко, ніж у загальній популяції. Тому хворі після трансплантації нирки повинні бути вакциновані. Незважаючи на те, що вакцинація безпечна, вона може виявитися недостатньо ефективною у хворих після трансплантації внаслідок неадекватної продукції антитіл, обумовленої дією імуносупресивних препаратів. Проте не менш висока гарантована відповідь на вакцинацію – від 50 до 100 %.

Х. Профілактика аспірином, препаратами кальцію, замісна гормонотерапія

Деякі профілактичні призначення, рекомендовані в загальній популяції, після трансплантації можуть бути також корисні. Аспірин захищає від інфаркту міокарда при вже встановленій ІХС. Для первинної профілактики він менш ефективний. Аспірин після трансплантації нирки може бути призначений хворим з уже виявленими ССЗ або хворим із високим ризиком.

Регулярні дозовані фізичні навантаження можуть бути рекомендовані як лікувальний захід всім хворим з високим ризиком ССЗ. Вони також протидіють негативному впливу кортикостероїдів на кістково-м'язовий апарат. Рівень фізичної активності може бути близький до нормального після пересадження нирки в тих хворих, хто регулярно виконує фізичні вправи.

Хворі зі зниженою мінеральною щільністю кісток повинні розглядатися як кандидати на призначення препаратів кальцію і активних метаболітів вітаміну D. Жінки в постменопаузі повинні одержувати замісну гормонотерапію. Якщо через 6 міс після трансплантації зберігаються кісткові зміни, то потрібне обстеження і оцінка ефективності проведеного лікування.

Інші посттрансплантаційні проблеми у віддаленому періоді

Посттрансплантаційні лімфопроліферативні захворювання

Частота посттрансплантаційних лімфопроліферативних захворювань (ПТЛПЗ) у реципієнтів трансплантатів солідних органів коливається від 0,8 до 20 % і розрізняється залежно від виду трансплантації, віку хворого, обраного режиму імуносупресії. Зазвичай частота ПТЛПЗ у реципієнтів ниркового трансплантата становить 1–2 %.

ПТЛПЗ мають незвичайну клінічну картину після трансплантації, що відрізняє їх від лімфопроліферативних захворювань у загальній популяції:

1. Більшість (96 %) є неходжкінськими В-клітинними лімфомами (у порівнянні за віком у контрольних групах хвороба Ходжкіна більш поширена).

2. Часто відзначається позавузлова локалізація (центральна нервова система, печінка, легені, нирки, кишечник), ураження в основному множинне.

3. Висока частота асоціації з вірусом Епштейна-Барра. Серонегативні пацієнти, що одержали орган від серопозитивного донора, мають більший ризик розвитку ПТЛПЗ.

4. Смертність від ПТЛПЗ набагато вище, ніж від лімфом у загальній популяції. Перебіг може бути блискавичним, що призводить до смерті через кілька місяців після трансплантації.

5. ПТЛПЗ часто представлені тільки дисфункцією транспланта, і їх важко диференціювати з важким гострим відторгненням при оцінці гістологічного препарату.

6. Тривале або повторне призначення антилімфоцитарних антитіл є достовірним чинником ризику розвитку ПТЛПЗ.

7. ПТЛПЗ можуть відповідати на скасування або значну редукцію імуносупресії. Стандартна хіміотерапія і опромінення не завжди успішні і можуть підсилити придушення імунітету.

Вірусна інфекція, особливо ЦМВ, відіграє роль тригера в розвитку ПТЛПЗ. Профілактична антивірусна терапія, спрямована проти ЦМВ-інфекції, може разом із тим знижувати реплікацію вірусу Епштейна-Барра і частоту ПТЛПЗ.

Гематологічні захворювання

Після трансплантації нирки часто виявляється анемія. Дефіцит заліза є найчастішою причиною анемії, коли виключається шлунково-кишкова кровотеча. Анемія, пов'язана з нестачею фолієвої кислоти, вітаміну В₁₂ відзначається нечасто. Гемоліз рідко є причиною анемії. У віддаленому періоді анемія пов'язана з імуносупресією або зниженням функції ниркового транспланта. Причиною анемії може бути прийом азатіоприну, мофетилу мікофенолату, сиролімусу, які, крім того, викликають тромбоцитопенію і лейкопенію, що вимагає зниження дози препарату. Інгібітори АПФ або антагоністи рецепторів ангіотензину II теж можуть викликати анемію. Якщо причина анемії не встановлена, то може бути ефективним підшкірне введення еритропоєтину, особливо якщо функція нирок знижена і немає дефіциту заліза. Ефективність терапії оцінюється за наростанням рівня ретикулоцитів.

Еритроцитоз зустрічається у віддаленому періоді у 20 % хворих. Розвивається він, як правило, у перші два роки після трансплантації. Причина еритроцитозу складається в порушенні зворотної регуляції обміну еритропоєтину (ЕПО), вона безпосередньо пов'язана з рівнем ЕПО, еритроцитоз рідко розвивається, коли вилучені власні нирки. Підвищення рівня гематокриту вище 60 % небезпечно розвитком емболій і тромбозів, лікування повинне починатися, коли рівень гематокриту досягне 55 %. Ефективно знижують рівень гематокриту невеликі дози інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II, але можуть знадобитися повторні ексфузії крові.

Репродуктивна функція після трансплантації

Чоловіки

Після успішної трансплантації нирки приблизно 2/3 чоловіків відзначають підвищення лібідо і сексуальної активності. У деяких хворих зберігається знижена сексуальна функція. Фертильність, як можна свідчити за спермограмою, поліпшується в половини хворих. Нормалізується профіль статевих гормонів, збільшується рівень тестостерону і фолікулостимулюючого гормону в плазмі. Рівень лютеїнізуючого гормону, що звичайно підвищений у хворих на гемодіалізі, стає нормальним або знижується. Циклоспорин може порушувати синтез тестостерону шляхом впливу на клітини Лейдига і зародкові клітини, а також унаслідок впливу на гіпоталамо-гіпофізарну гормональну вісь. Кількість внутрішньоутробних мальформацій у дитини, батьком якої є чоловік з пересадженою ниркою, не вище, ніж у загальній популяції.

На недостатність статевої функції в чоловіків після трансплантації нирки впливають й інші фактори. У деяких ця недостатність може бути обумовлена прийомом гіпотензивних препаратів. Ерекційна функція може порушуватися при полінейропатії, перев'язка обох внутрішніх клубових артерій може приводити до порушення кровопостачання гонад. Чоловіки після пересадження нирки повинні бути оцінені в плані сексуальної функції, і за необхідністю пройти урологічне обстеження. Не виявлено протипоказань для прийому силденафіла (віагра) у звичайній дозі у хворих після пересадження нирки, що не мають коронарної хвороби.

Жінки

У жінок із ТХНН лібідо знижено, нерідкі ановуляторні кровотечі або аменорея, високий рівень пролактину. Досягнення діалізної терапії дозволяють лише невеликій кількості пацієнток відновити сексуальну функцію. Вагітність у жінок, що одержують лікування гемодіалізом, виникає рідко. Протягом першого року після трансплантації нирки менструальний цикл звичайно відновлюється, рівень пролактину наближається до нормального.

Планування вагітності

Усіх жінок дитородного віку треба проконсультувати на предмет можливості і ризиків вагітності після трансплантації нирки. Повинні бути обговорені психосоціальні показники, генетичне консультування дозволить запобігти спадковим хворобам нирок, також необхідно визначити довгостроковий прогноз щодо тривалості життя пацієнтки і ниркового трансплантата. Пацієнтки повинні бути попереджені, що вроджені дефекти не пов'язані з прийомом азатіоприну, циклоспорину і такролімусу під час вагітності, хоча відставання у внутрішньоутробному розвитку і передчасні пологи реєструються часто. Дослідження стабільності функції ниркового трансплантата під час і після вагітності повинне бути обов'язковим. Усі вагітності повинні бути запланованими і підготовленими. Треба планувати вагітність у перші 18–24 міс після пересадження нирки, до цього строку необхідна контрацепція.

Контрацептиви варто призначати відразу після трансплантації нирки, оскільки овуляторний цикл відновлюється через 1–2 міс при гарній функції трансплантата. Кращі низькі дози препаратів, що містять естроген/прогестерон. Користатися ними треба обережно, тому що можуть викликати або погіршувати артеріальну гіпертензію, сприяти тромбоемболіям, особливо з огляду на прийом циклоспорину.

СУЧАСНА ІМУНОСУПРЕССИВНА ТЕРАПІЯ

За винятком, мабуть, випадків трансплантації між однайцевими близнюками, всі реципієнти мають потребу в прийомі імуносупресивних медикаментів для запобігання відторгненню.

Індукційна терапія – це лікування з застосуванням біологічних агентів, або лімфоцитарних агентів, або антагоністів рецепторів інтерлейкіна 2 (IL2-RA), що починається до, під час або відразу після трансплантації. Індукційна терапія призначена для зменшення або модуляції відповіді Т-клітин під час презентації антигену. Індукційна терапія призначена для підвищення ефективності імуносупресивних медикаментів, що проявляється в скороченні гострого відторгнення, або можливості скорочення інших імуносупресивних медикаментів, таких як інгібітори кальциневрину або кортикостероїди.

Підтримуюча імуносупресивна терапія є довгостроковим лікуванням для запобігання гострому відторгненню і погіршенню функції трансплантата. Лікування треба починати до або під час трансплантації, первинний склад ліків може використатися разом з індукційною терапією або без неї.

Агенти використовують у сполученні для досягнення достатньої імуносупресії при мінімізації токсичності, пов'язаної з окремими препаратами. Оскільки ризик гострого відторгнення найвищий протягом перших 3 міс після пересадження, більш високі дози використовують протягом цього періоду і потім скорочують згодом у стабільних пацієнтів для мінімізації токсичності.

Стисла історія трансплантаційної імуносупресії

Розумінню конструкції протоколу імуносупресії і використання імуносупресивних препаратів відповідно до сучасних стандартів трансплантаційної практики допомагає історія розвитку трансплантації органів і особливо трансплантації нирки з 1950-х років. Незважаючи на те що поодинокі спроби пересадження нирки здійснювали протягом усієї першої половини XX століття, сучасна ера трансплантації почалася в середині 50-х років із трансплантації від живих донорів ідентичним близнюкам. Перші досвіди імуносупресії мали на увазі опромінення всього тіла; азатіоприн був представлений на початку 60-х років і незабаром став рутинним компонентом супресії разом із преднізолоном. Препарати поліклональних антитіл, антитимоцитарний глобулін (АТГ) і антилімфоцитарний (АЛГ) стали доступні в середині 70-х років. З азатіоприном і преднізолоном як базова терапія і АТГ або АЛГ як індукційна терапія або лікування стероїдрезистентних відторгнень ступінь

успіху ниркової трансплантації досягав близько 50 % протягом 1-го року, рівень смертності – звичайно 10–20 %.

Ситуація змінилася на початку 80-х років із появою циклоспорино. Через те що результати трансплантації нирки залишали бажати кращого, не складно оцінити вражаючий ефект циклоспорино, застосування якого стало причиною статистично підтвердженого поліпшення виживаності трансплантата (показник виживаності трансплантата перевищив 80 % протягом першого року). Рівень смертності знизився з появою ефективнішої імуносупресії, зменшенням використання кортикостероїдів і удосконаленням хірургічної і терапевтичної допомоги. Стандартний режим імуносупресії включав циклоспорин і преднізолон, який часто комбінувався з азатіоприном, що використався як додатковий засіб у так званій трикомпонентній терапії. Незважаючи на те, що переваги циклоспорино були очевидні, його здатність викликати гостру і хронічну нефротоксичність була незабаром визнана значним недоліком. У 1985 р. ОКТ3 – перше моноклональне антитіло, що знайшло застосування в клінічній медицині, – було представлено на основі його здатності зупиняти перші епізоди гострого відторгнення. Із цим обмеженим медикаментозним арсеналом – циклоспорин, азатіоприн, кортикостероїди і препарати антитіл – трансплантологічне товариство вступило в 90-і роки й досягло успішного рівня річної виживаності трансплантатів – більше 90 % у багатьох центрах і мінімальної смертності. Оскільки вибір доступних імуносупресантів був обмежений, відмінності між різними варіантами протоколів, використаних у різних програмах, були незначні.

Потім відбулися два більших відкриття. У трансплантації печінки і згодом у трансплантації нирки був представлений такролімус як альтернатива циклоспорино з його здатністю забезпечувати еквівалентну виживаність пацієнтів і трансплантатів, а мофетила мікофенолат (ММФ) визнали ефективнішим допоміжним агентом, ніж азатіоприн, завдяки його переважній здатності запобігати інцидентам гострого відторгнення при використанні з циклоспорином (пізніше з такролімусом) і кортикостероїдами. Два нових гуманізованих моноклональних антитіл – базиліксимаб і даклізумаб – були санкціоновані для використання після трансплантації нирки, також завдяки їхній здатності зменшувати частоту епізодів гострих кризів відторгнення. У 1999 р. було почате застосування сиролімуса, сьогодні триває вивчення і оцінка нових хімічних і біологічних агентів.

Терапевтичний вибір для трансплантаційної імуносупресії, таким чином, розширюється і стає складнішим завдяки різноманітності можливих лікарських комбінацій і протоколів.

Імуносупресивні агенти в сучасній клінічній практиці

Інгібітори кальциневрину

Термін «інгібітори кальциневрину» застосовують для того, щоб підкреслити близьку подібність у механізмах дії двох препаратів – циклоспорину і такролімусу, які в цей час є основою імуносупресії при трансплантації солідних органів.

Циклоспорин являє собою невеликий циклічний поліпептид грибового походження. Він складається з 11 амінокислот і має молекулярну вагу 1,203. Він нейтральний і не розчинний у воді, але розчинний в органічних розчинниках і жирах. Амінокислоти у позиціях 11, 1, 2, і 3 утворюють активні зони імуносупресії, циклічна структура препарату необхідна для його імуносупресивної активності. Такролімус є антибіотиком-макролідом, виділеним з *Streptomyces tsukubaensis*.

Механізм дії

Інгібітори кальциневрину відрізняються від своїх попередників перевагою, що полягає в селективності інгібування імунної відповіді. Вони не пригнічують фагоцитарної активності нейтрофілів на відміну від кортикостероїдів, і також не є міелосупресорами, як азатіоприн. Процеси на поверхні клітин і антигенне розпізнавання також залишаються незачепленими. Їх імуносупресивні ефекти залежать від формування комплексу з їх цитоплазматичними рецепторними протеїнами, циклофіліном для циклоспорину і такролімус-зв'язуючим білком (FKBP) для такролімусу. Цей комплекс зв'язується з кальциневрином, нормальною функцією якого є дія фосфатази, яка дефосфорилує певні ядерні регуляторні протеїни, що сприяє їхньому пасажу через ядерну мембрану. Інгібування кальциневрину, таким чином, зменшує експресію деяких генів запальних цитокінів, які сприяють активації Т-клітин. Вони включають такі для інтерлейкіна-2 (ІЛ-2), ІЛ-4, інтерферон-гама (IFN-гамма) і фактора некрозу пухлин альфа (TNF-альфа).

Циклоспорин посилює експресію TGF-бета, що теж інгібує ІЛ-2 і утворення цитотоксичних Т-лімфоцитів і, можливо, відповідає за розвиток інтерстиціального фіброзу – головної ознаки нефротоксичності, яка викликана інгібіторами кальциневрину. TGF-бета також є значимим чинником у процесі проліферації пухлинних клітин, які можуть відігравати істотну роль у ході відомих посттрансплантаційних неопластичних процесів. Ефекти циклоспорину *in vivo* блокуються анти-TGF-бета, вказуючи на те що TGF-бета може бути центральною ланкою в посередництві як корисних, так і небажаних ефектів інгібіторів кальциневрину.

Пацієнти, які одержують ефективну дозу інгібіторів кальциневрину як підтримуючу імуносупресію, зберігають рівень імунної відповіді, усе ще достатній для забезпечення захисту хазяїна. Ця відносна імуносупресія може бути відбиттям факту, що в терапевтичних дозах ці препарати знижують кальциневринову активність тільки приблизно на 50%, дозволяючи потужним сигналам ініціювати експресію цитокінів і генерувати ефективну імунну відповідь. У стабільних пацієнтів, що приймають циклоспорин, CD4+–Т-клітини знижують продукцію ІЛ-2 до рівня, що зворотно пропорційно корелює з рівнем препарату. Ступінь інгібування кальциневринової активності і продукції ІЛ-2 може бути «золотою серединою» тієї тендітної рівноваги, що встановлюється між надмірною імуносупресією і недостатньою супресією.

Форми випуску і фармакокінетика

Оригінальна форма випуску циклоспорину – Сандимун на масляній основі – була переважно заміщена мікроемульсією – Неоралом. Кожна із цих форм існує у двох варіантах: у розчині 100 мг/мл, що набирається пацієнтами в градуйований шприц і розводиться в апельсиновому соку або молоці, або в м'яких желатинових капсулах по 100, 50, 25 мг. Пацієнт зазвичай надає перевагу останнім. Усмоктування циклоспорину зі шлунково-кишкового тракту залежить від жовчі й може бути непередбаченим у пацієнтів із діабетичною гастропатією, діареєю, біліарними відхиленнями, холестазом і мальабсорбцією. Час пікової концентрації Сандимуна циклоспорину варіює, але в середньому становить 4 год.

Біодоступність Неорала краще, ніж Сандимуна, а також фармакокінетика циклоспорину менш мінлива. Пік рівня циклоспорину у Неорала вище, і мінімальна концентрація краще корелює з сумарною системною експозицією, відбиваною площею під кривою.

Деякі дослідження показали зниження випадків гострого відторгнення при прийомі Неорала більш ніж на 15 % порівняно з Сандимун, і доза, необхідна для досягнення мінімально припустимого еквівалентного рівня, може бути зменшена приблизно на 10 %. Хронічні втрати трансплантатів однакові для пацієнтів, що одержують Сандимун і Неорал.

Такролімус (Програф) випускається у формі розчину для внутрішньовенних інфузій у вигляді капсул 5, 1 й 0,5 мг, не існує жодних генериків. Усмоктування в ШКТ не залежить від жовчних солей. Внаслідок ефективності та відносної стабільності його усмоктування рідко потрібно здійснювати внутрішньовенне введення і, якщо необхідно, препарат можна вводити через назогастральний зонд. В основному він

всмоктується в тонкій кишці, і його оральна біодоступність становить близько 25 % із великою варіабельністю як серед пацієнтів, так і у кожному окремому випадку, особливо в пацієнтів із захворюваннями ШКТ. Спорожнювання шлунка від умісту відбувається швидше в пацієнтів, що приймають такролімус, ніж у тих, хто приймає циклоспорин, ця особливість може бути корисна для хворих із порушенням шлункової моторики.

Моніторинг рівня препаратів

Вимір рівня циклоспорина і такролімуса являє собою істотну частину ведення пацієнтів після трансплантації через варіабельність їх метаболізму як серед пацієнтів, так і у кожного окремого хворого. Існує також взаємозв'язок, хоча і суперечливий, між рівнем препаратів у крові та епізодами відторгнення і токсичності.

Із початком застосування циклоспорину виміру мінімального рівня (отриманого відразу перед прийомом наступної дози) стали надавати перевагу перед визначенням пікового рівня, тому що його вимір вірогідніший і, здавалося, краще корелює з токсичними ускладненнями. Були запропоновані вдосконалені техніки моніторингу на основі фармакокінетичного профілю, що являє собою обчислену площу під кривою, а це відображає біодоступність препарату і може теоретично дозволити точніше і більш персоналізоване ведення пацієнтів. Незважаючи на всю привабливість, ці методи не набули поширення через незручність і високу вартість, і більшість центрів продовжують покладатися на нульовий рівень. Із появою Неорала ця тенденція тривала, незважаючи на докази того, що через більш постійну абсорбцію його піковий рівень (2 год після прийому дози) краще корелює з експозицією препарату, ніж мінімальний. Мінімальний рівень такролімусу теж використовують для моніторингу, і цей рівень переконливо наближений до експозиції препарату.

Концентрація циклоспорину вимірюється рутинно в плазмі або цільній крові. Кращим є вимір у цільній крові, тому що плазматична концентрація залежна від температури. Клініцист не може оцінити ступеня значимості рівня циклоспорину без знання використовуваного методу. Високоєфективна рідинна хроматографія (HPLC) – найбільш специфічний метод виміру неметаболізованого вихідного циклоспорину, він є рекомендованим методом. HPLC, однак, має високу вартість, трудомістка і не може бути доступною для кожного центра. Радіоімунний аналіз вимірює вихідні утворення і показує 30 % перехресної реактивності з неактивними метаболітами. Неізотопні методи, зокрема метод імунофлюоресцентної поляризації (FPI), стали широко використовуватися, тому що вони швидкі, технічно прості і дають відтворені результати.

Існують дві форми FPI, дуже важливо їх диференціювати. Поліклональний аналіз застосовує антисироватку, що визначає і вихідне сполучення, і метаболіти. Моноклональний аналіз використовує мишачі моноклональні антитіла, специфічні вихідному сполученню, проте порівняно з HPLC рівень циклоспорину в пацієнтів із пересадженою ниркою виявляється підвищеним до 30 %.

Лікарські взаємодії

Взаємодія інгібіторів кальциневрину з багатьма широко використовуваними препаратами вимагає постійної уваги до режимів прийому ліків і поінформованості про можливий взаємний вплив. Нові препарати треба вводити обережно, а пацієнти мають консультиватися з лікарями, добре ознайомленими з використанням циклоспорину і такролімусу, перед початком будь-якої нової лікарської терапії.

Препарати, що знижують концентрацію циклоспорину і такролімуса за допомогою індукції активності P450

Протитуберкульозні засоби. Рифампін (і меншою мірою рифабутин) помітно знижує рівень циклоспорину і такролімусу, отже, можуть виникнути труднощі з досягненням терапевтичної концентрації в пацієнтів, що приймають рифампін, використання якого треба виключити, якщо це можливо. Ізоніазид можна застосовувати при ретельному моніторингу рівня препарату як засіб вибору профілактики туберкульозу, якщо це виявляється необхідним.

Протисудомні засоби. Барбітурати знижують рівень циклоспорину і такролімусу настільки, що їхнє спільне застосування неможливо. Фенітоїн також треба використовувати обережно. Середня потреба в циклоспорині або такролімусі подвоюється в пацієнтів, що приймають фенітоїн. Карбамазепін може знижувати рівень циклоспорину, але його ефект менше виражений. Бензодіазепіни і вальпроїнова кислота не діють на лікарську концентрацію, але остання викликає гепатотоксичність. Пацієнти, що приймають протисудомні препарати перед трансплантацією, повинні одержати неврологічну оцінку з позиції ризику припинення їхнього прийому, коли це можливо.

Інші препарати. Різні антибіотики, зокрема нафцилін, внутрішньовенний триметоприм, внутрішньовенний сульфадимідин, цефалоспорины і тербінафін, в окремих повідомленнях були описані як ті, які знижують рівень циклоспорину. Збільшення відсотка епізодів гострого відторгнення відзначалося після застосування ципрофлоксацина. Антидепресивний фітопрепарат *Hypericum perforatum* може знижувати рівень циклоспорину шляхом індукції ферментів.

Препарати, що підвищують концентрацію інгібіторів кальциневрину

Блокатори кальцієвих каналів. Верапаміл, дилтіазем, амлодипін і нікардипін можуть значно підвищувати рівень інгібіторів кальциневрину. Дилтіазем і верапаміл іноді додаються рутинно в режимі імуносупресії. Їхнє використання дозволяє безпечно зменшити дозу циклоспорину на 40 %. Необхідний ретельний моніторинг рівня препарату, коли блокатори кальцієвих каналів використовуються для лікування гіпертензії або серцевих захворювань, і пацієнтів треба заздалегідь спеціально попередити про те, що зміна дозування цих ліків еквівалентна зміні дозування інгібіторів кальциневрину.

Противірибкові засоби. Взаємодія з кетоконазолом настільки значима, що може дозволити безпечно знизити дозу циклоспорину або такролімусу на 80 %. Початку і припиненню прийому цього противірибкового препарату треба приділити особливу увагу.

Антибіотики. Еритроміцин, навіть у невеликій дозі, може підвищувати рівень кальциневринових інгібіторів. Через те що цей препарат легкодоступний і широко використовується в лікуванні, лікарі і пацієнти повинні бути попереджені про його властивості. Інші антибіотики макролідового ряду, крім азитроміцина, також можуть впливати на підвищення рівня інгібіторів кальциневрину. Інгібітор протеаз сакванівір підвищує рівень циклоспорину, і нові препарати цього класу треба застосовувати обережно. Хлорамфенікол може підвищувати рівень такролімусу.

Препарати, які можуть підсилювати нефротоксичність інгібіторів кальциневрину

Будь-які потенційно нефротоксичні препарати треба використовувати обережно в комбінації з інгібіторами кальциневрину, тому що їхній судинозвужувальний ефект має тенденцію підсилювати інші механізми нефротоксичності. Прискорене ниркове ушкодження описане після введення амфотерицина і аміноглікозидів, і воно може відбутися раніше, ніж очікується. Нестероїдні протизапальні препарати треба виключити, якщо це можливо. Інгібітори кальциневрину можуть потенціювати гемодинамічні ниркові дисфункції, викликані інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту, і антагоністами ангіотензинових рецепторів. Метоклопрамід підвищує рівень інгібіторів кальциневрину за допомогою посилення їх кишкової реабсорбції. Синдроми діареї, гепатопатії і ренальної дисфункції були приписані взаємодії між циклоспорином і колхіцином, особливо коли їх приймали пацієнти з сімейною середземноморською лихоманкою (амілоїдозом).

Препарати, що знижують рівень ліпідів

Інгібітори HMG-CoA-редуктази (стати́ни) швидко посіли місце в протоколі імуносупресії. Прийом ловастатину пов'язували з декількома випадками гострого ушкодження нирок. Призначення цього препарату в повній дозі в комбінації з циклоспорином може стати причиною рабдоміоліза з підвищенням рівня креатинінової фосфокінази і гострою нирковою недостатністю. До 30 % пацієнтів, що одержували комбінацію циклоспорин–ловастатин, мали симптоми ізольованої міопатії – біль у м'язах і підвищену чутливість через 6 тиж – 16 міс після початку терапії. Синдром міопатії не спостерігався, коли ловастатин застосовували в дозі 20 мг або менше. Проте навіть цю дозу необхідно призначати обережно, і пацієнти повинні бути інформовані про можливі наслідки. Спільний прийом ловастатина з гемфіброзилом ще більше підвищує ймовірність розвитку рабдоміоліза. Холестирамін може перешкоджати усмоктуванню циклоспорину з ШКТ.

Побічні ефекти. Нефротоксичність

Нефротоксичність є важливим побічним ефектом обох інгібіторів кальциневрину і значним недоліком цих видатних препаратів.

Інгібітори кальциневрину викликають дозозалежну, оборотну вазоконстрикцію, особливо виражену в аферентній артеріолі. Коефіцієнт ультрафільтрації в гломерулярних капілярах також зменшується, можливо як результат підвищення скоротливості мезангіальних клітин. Картина нагадує «преренальну» дисфункцію, і в гострій фазі каналцевої функції не страждають. Більшість досліджень механізму цього ефекту ставилося до циклоспорину, ніж до такролімусу.

Синдроми нефротоксичності інгібіторів кальциневрину:

- 1) рання посттрансплантаційна дисфункція трансплантата;
- 2) гостре зворотне зниження ШКФ;
- 3) гостра мікросудинна патологія;
- 4) хронічне непрогресуюче зниження ШКФ;
- 5) хронічне прогресуюче зниження ШКФ;
- 6) гіпертензія і електролітні порушення;
- 7) затримка натрію і набряки;
- 8) гіперкаліємія;
- 9) гіпомагніємія;
- 10) гіперхлоремічний ацидоз;
- 11) гіперурикемія.

Позаниркові прояви токсичності інгібіторів кальциневрину

Гастроінтестинальні. Епізоди печінкової дисфункції звичайно виражені субклінічним, середнім, дозозалежним підвищенням рівня плазмових амінотрансфераз, із середньою білірубінемією можуть тра-

плятися майже в половини реципієнтів ниркового трансплантата, що приймають циклоспорин, і рідше у тих, які приймають такролімус. Циклоспорин самостійно не викликає прогресуючих захворювань печінки; у цьому випадку варто думати про інші захворювання, найчастіше про один із вірусних гепатитів. Терапія циклоспорином пов'язана зі збільшенням випадків холелітіазу, імовірно в результаті підвищення літогенності жовчі, що містить циклоспорин. Різний ступінь анорексії, нудоти, блювання, діареї і дискомфорту зустрічаються в 75 % пацієнтів, що приймають такролімус, і рідше в пацієнтів, що приймають циклоспорин.

Косметичні дефекти. Косметичні проблеми при прийомі циклоспорину також не є важкими в буквальному медичному значенні, але повинні лікуватися серйозно, особливо в жінок і підлітків, через принесені ними страждання і спокуси розв'язати їх шляхом скасування імунодепресанта. Косметичні побічні ефекти часто значно посилені через супутній прийом кортикостероїдів. Вони менш значні в пацієнтів, що приймають такролімус.

Різний ступінь гіпертрихозу зустрічається майже у всіх пацієнтів, які отримували циклоспорин. Огрубіння рис обличчя з ущільненням шкіри і виступаючих брів спостерігається в дітей і молодих людей. У пацієнтів, що приймають такролімус, можливий розвиток алопеції. Гіперплазія ясен, що буває вираженою, може розвиватися в пацієнтів, що приймають циклоспорин, і стає надмірною при нехтуванні гігієною ротової порожнини і, можливо, при супутньому прийомі блокаторів кальцієвих каналів. Азитроміцин – антибіотик макролідового ряду, що не впливає на метаболізм циклоспорину, може зменшувати гіперплазію ясен. Косметичні дефекти мають тенденцію згодом ставати менш вираженими. Необхідний неформальний, співчуваючий підхід до косметичних рекомендацій. Циклоспорин здатний підвищувати рівень пролактину, іноді приводить до гінекомастії в чоловіків і збільшення молочних залоз у жінок.

Гіперліпідемія. Циклоспорин є одним із багатьох факторів, відповідальних за походження посттрансплантаційної гіперхолестеринемії. Механізм цього ефекту може бути пов'язаний із порушенням контролю печінкою обміну ліпопротеїнів низької щільності, порушенням синтезу жовчних кислот або захопленням рецепторів ліпопротеїнів низької щільності циклоспорином. У 2/3 пацієнтів у перший рік після трансплантації розвивається набута гіперліпідемія. У такролімусу такий ефект менше виражений, і рівень ліпідів може знижуватися при конвєрсії циклоспорину на такролімус.

Зниження толерантності до глюкози. Обидва інгібітори кальциневрину токсичні стосовно острівців підшлункової залози, однак такролімус у більшою мірою.

Нейротоксичність. У пацієнтів, що одержують інгібітори кальциневрину, спостерігається спектр неврологічних ускладнень; вони більш характерні для такролімуса. Звичайними є тремор, порушення чутливості та безсоння, вони можуть бути дозозалежними. У пацієнтів, що приймають Неорал, можливе виникнення головного болю через 1–2 год після прийому препарату, імовірно через високий піковий рівень. Пацієнти, що одержують циклоспорин, можуть скаржитися на болі в кістках.

Кардіотоксичність. Мають місце повідомлення про подовження інтервалу QT і потенційно небезпечних аритміях, асоційованих із використанням такролімусу.

Інфекції і малігнізація неминуче супроводжують імуносупресію, але незважаючи на їх імуносупресивний потенціал, випадки виникнення інфекцій і найпоширеніших пухлин *de novo* не мали значного зростання з появою інгібіторів кальциневрину, однак ризик малігнізації може бути прискорений.

Тромбоемболії. *In vitro* циклоспорин підвищує аденозиндифосфат-індуковану агрегацію тромбоцитів, утворення тромбопластину і активацію фактора VII. Він також знижує продукцію ендотеліального простагліну. Ці знахідки, можливо, причинно пов'язані з деяким частішанням випадків тромбоемболічних ускладнень, які спостерігалися в ниркових реципієнтів, що перебувають на циклоспориновій терапії.

Мофетила мікофенолат

ММФ (Селсепт) був уведений у клінічну трансплантацію в 1995 р., після клінічних випробувань, що підтвердили більшу його ефективність порівняно з азатіоприном для попередження гострих кризів відторгнення в реципієнтів трупних ниркових трансплантатів при використанні в комбінації з циклоспорином і преднізолоном. Активною речовиною є мікофенолова кислота (МФК) – ферментативний продукт різних видів *Penicillium*; мофетилловий компонент служить для значного поліпшення її біодоступності.

Механізм дії

МФК є зворотним інгібітором ферменту інозинмонофосфат гідрогепази (ІМФДГ). ІМФДГ – це важливий темп-визначальний фермент у так званому синтезі *de novo* пуринів і каталізує утворення гуанозинових нуклеотидів з інозину. Виснаження гуанозинових нуклеотидів за допомогою МФК має відносно вибіркoву антипроліферативну дію на лімфоцити; лімфоцити залежать від *de novo* пуринового синтезу більше, ніж інші типи клітин, які мають «запасний» шлях утворення гуанозинових нуклеотидів із гуаніну.

У принципі ММФ у такий спосіб є більш селективним антимаєтаболітом. Він відрізняється принципово за механізмом дії від інгібіторів кальциневрину і сиролімуса тим, що не порушує продукцію цитокінів або попередні етапи антигенного розпізнавання. ММФ відрізняється від азатіоприна своєю переважною властивістю селективно впливати на лімфоцити. In vitro ММФ блокує проліферацію Т- і В-клітин, інгібує формування антитіл і утворення цитотоксичних Т-клітин.

Фармакологія і токсичність

ММФ добре переноситься і зручний для використання препарат, що для застосування в клініці існує у формі капсул 250 і 500 мг. Стандартна доза – по 1 г двічі на день. Існує і внутрішньовенна форма, але вона, як правило, не потрібна реципієнтам нирки. Пероральний ММФ швидко всмоктується і гідролізується в печінці до МФК і потім інактивується глюкуроноювою кислотою, перетворюючись на неактивну форму. Може відбуватися кишково-печінкове циркулювання останньої, можливо, це викликає появу деяких побічних ефектів у ШКТ. Біодоступність ММФ у капсульованій формі становить 90 % із періодом напівжиття 12 год. МФК не накопичується при печінковому і нирковому ушкодженні; ні ММФ, ні МФК не діалізуються.

Найпоширеніші побічні ефекти відносяться до ШКТ: вони включають діарею більше ніж у третини пацієнтів, різний ступінь нудоти, метеоризм і блювання в 20 %. Виражені езофагіт і гастрит, що супроводжуються геморагією, мають місце приблизно в 5 % випадків і можуть бути асоційовані з цитомегаловірусною (ЦМВ) інфекцією. Імовірно почастищення випадків ускладнень із боку ШКТ, якщо добова доза перевищує 2 г. Більшість цих симптомів швидко реагує на транзиторне зменшення дози препарату.

Незважаючи на відносну специфічність дії ММФ на лімфоцити, лейкопенія, анемія і тромбоцитопенія з'являються з тією ж частотою, що спостерігалася при прийомі азатіоприна, і можуть спонукати до корекції дози. Також може спостерігатися тривалий лейкоцитоз. Випадки лімфопроліферативних захворювань і опортуністичних інфекцій при всіх різноманітних клінічних дослідженнях ММФ мінімально перевищують такі в контрольних групах і являють собою неспецифічний прояв його імуносупресивного потенціалу. Нефротоксичність, нейротоксичність і гепатотоксичність не спостерігалися при використанні ММФ.

Лікарські взаємодії

ММФ не метаболізується через ферментну систему CYP3A; таким чином, численні взаємодії препаратів, які спостерігаються в інгібіторів кальциневрину, у цьому випадку не відбуваються. ММФ і азатіоприн не повинні прийматися одночасно через потенційну ком-

біновану гематологічну токсичність. Існують дані про взаємодію між ММФ і такролімусом. Мінімальний рівень МФК підвищується, якщо ММФ приймається разом із такролімусом, і денна доза ММФ не повинна перевищувати 2 г і, більше того, може мати потребу в зниженні. Комбінування ММФ і сиролімуса припустиме, але дозування може бути обмежено комбінованою токсичністю. ММФ не повинен прийматися з антацидними препаратами і холестираміном; на противагу азатіоприну може застосовуватися з аллопуринолом без корекції дози.

Азатіоприн

Азатіоприн (Імуран) є антиметаболітом, імідазольним похідним 6-меркаптопурину. Він застосовувався в клінічній трансплантації близько 30 років. Коли був уведений циклоспорин, азатіоприн залишили як додатковий агент у більшості ситуацій, а з появою ММФ його застосування виключили з багатьох програм.

Механізм дії

Азатіоприн являє собою пуриновий аналог, включений у клітинну ДНК, де він інгібує синтез пуринових нуклеотидів і заважає синтезу і метаболізму РНК. На відміну від циклоспорину він не заважає генній активації, але інгібує реплікацію генів і наступну активацію Т-клітин.

Азатіоприн є широким супресором мієлоцитів. Він інгібує проліферацію промієлоцитів у кістковому мозку і у результаті знижує кількість циркулюючих моноцитів, здатних диференціюватися в макрофаги. Таким чином, це потужний інгібітор первинної імунної відповіді і повноцінний агент для запобігання виникненню гострого відторгнення, але він неефективний для лікування епізодів гострого відторгнення.

Побічні ефекти

Найбільш значимі побічні ефекти азатіоприну – гематологічні. Пацієнтам, що вперше одержують препарат, особливо у високих дозах (2 мг/кг і більше), необхідно робити загальний аналіз крові, зокрема підрахунок тромбоцитів, не рідше одного разу на тиждень протягом першого місяця терапії і рідше надалі. Зустрічається відстрочена гематологічна супресія. У випадку значної тромбоцитопенії або лейкопенії препарат може бути виключений на тривалий час без особливої небезпеки спровокувати гостре відторгнення, якщо пацієнт також приймає циклоспорин. Немає необхідності підтримувати низьке число лейкоцитів для забезпечення імуносупресивної ефективності препарату. Особливо ретельно необхідно моніторувати рівень лейкоцитів у крові при зниженні дози або скасуванні кортикостероїдів.

Азатіоприн може зрідка ставати причиною гепатиту або холестазу, представлених звичайно зворотним підвищенням трансаміназ і рівня білірубіну. Доза азатіоприну в цьому випадку, як правило, зни-

жується або скасовується на час епізоду печінкової дисфункції. Панкреатит є рідкісним ускладненням.

Азатіоприн конвертується в неактивну 6-тіосечову кислоту за допомогою ксантиноксидази. Інгібування цього ферменту алопуринолом вимагає виключення спільного застосування цих препаратів або дуже обережного їхнього комбінування. Із початком прийому алопуринолу доза азатіоприну треба зменшити на 25–50 % її вихідного рівня, і необхідний частий контроль лейкоцитів і тромбоцитів.

Дози і прийом препарату

Біля половини прийнятого орально азатіоприну всмоктується; таким чином, внутрішньовенна доза відповідає половині оральної дози. Рівень у крові недостовірний клінічно, тому що ефективність препарату не залежить від концентрації в крові. Ліки відчутно не діалізуються і не екскретуються ниркою. Зменшення дози часто практикується при дисфункції трансплантата, але в цьому може не бути необхідності. Коли препарат використався як основний імуносупресант, денна оральна доза становила 2–3 мг/кг. Як додаткова терапія з інгібіторами кальциневрину використовується доза 1–2 мг/кг.

Кортикостероїди

Кортикостероїди посіли центральне місце в клінічній трансплантації з того часу, коли вперше їх використали для лікування відторгнення в 1960 р. Всупереч цьому тривалому досвіду зберігається загальна типова думка про їх вдале терапевтичне використання, і зміна протоколів часто відображає побоювання із приводу як їхнього застосування, так і їхнього виключення. Існує надія, що нове покоління імуносупресантів врешті-решт дозволить уникнути взагалі або обмежити уживання кортикостероїдів у багатьох пацієнтів, однак ця мета ще не досягнута.

Численні ефекти кортикостероїдів в організмі відбивають той факт, що більша частина тканин ссавців мають рецептори до глюкокортикоїдів усередині клітинної цитоплазми і можуть представляти об'єкти для дії кортикостероїдів. Імуносупресивна їх дія може бути (певною мірою спрощено) розділена на специфічний вплив на макрофаги і Т-клітини і їх широкий неспецифічний імуносупресивний і протизапальний ефект.

Механізм дії

Кортикостероїди реалізують свій найважливіший імуносупресивний ефект через блокування цитокінів, які продукуються Т-клітинами і антигенрепрезентативними клітинами, і експресії цитокінових рецепторів. Вони інгібують функцію дендритних клітин, які найважливіші серед антигенрепрезентативних клітин. Кортикостероїди гідрофобні і можуть дифундувати усередину клітини, де зв'язуються з цитоплазматичними

рецепторами, з'єднуючись із 90-kd теплошокковим протеїном. У результаті теплошокковий протеїн роз'єднується, і комплекс стероїд–рецептор переміщається в ядро, де він зв'язується з ДНК-послідовністю, що являє собою ланки глюкокортикоїдної відповіді (ЛГВ). Послідовність ЛГВ була знайдена на особливих ділянках окремих генів цитокінів, і передбачається, що зв'язування комплексу стероїд–рецептор із ЛГВ інгібує транскрипцію генів цитокінів. Кортикостероїди гальмують транслокацію в ядро ядерного фактора капа-бета, фактора транскрипції, що відіграє основну роль в індукції генів кодування великої розмаїтості цитокінів.

Кортикостероїди інгібують експресію ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-3 і ІЛ-6; TNF-альфа і гамма-інтерферону. У результаті інгібуються всі стадії процесу активації Т-клітин. Вивільнення цитокінів, відповідальних за лихоманку, часто супроводжує гостре відторгнення. Ця лихоманка швидко припиняється при використанні високих доз кортикостероїдів.

Глюкокортикоїди викликають лімфопенію, що є наслідком перерозподілу лімфоцитів із судинного компартменту назад у лімфоїдну тканину. Також інгібується міграція моноцитів у ділянці запалення. Стероїди блокують синтез, вивільнення і дію ряду хемокінів – агентів підвищеної проникності – і вазодилататорів, хоча ці протизапальні ефекти і мають невелике значення в попередженні й лікуванні гострого відторгнення. Загальна кількість лейкоцитів може підвищуватися в кілька разів при прийомі високих доз стероїдів.

Ускладнення

Кортикостероїди мають посилену імуносупресивну, протизапальну і гормональну дію на численні тканини-мішені. Найважливішими ускладненнями є косметичні зміни, погіршення росту, остеонекроз, погане загоєння ран і слабкий опір інфекціям, катаракта, гіперліпідемія, зменшення толерантності до глюкози і психопатологічні ефекти. Існують значні відмінності в індивідуальній реакції на ці препарати, переважно через різну концентрацію тканинних гормональних рецепторів і індивідуальних розходжень у метаболізмі преднізолону. У режимі сучасного дозування несприятливі ускладнення можуть бути мінімізовані, але не можуть бути повністю відвернені.

Застосовувані препарати

У клінічній трансплантації стероїди використовують декількома різними способами: у вигляді пульс-терапії високими дозами, що вводять внутрішньовенно або орально протягом 3 або 5 днів як стероїдні цикли або цикли з поступовим зниженням оральної дози до нуля протягом днів або тижнів як рівномірний щоденний прийом низьких доз або профілактичний прийом через день.

Преднізолон, його 11-кетометаболіт преднізон і метилпреднізолон є кортикостероїдними препаратами, найширше застосовуваними в клінічній трансплантації. Преднізолон – це найбільш активний циркулюючий імуносупресивний кортикостероїд. Метилпреднізолон – це найчастіше використовуваний внутрішньовенний кортикостероїд. Ці препарати мають період напівжиття, обчислювальний годинами, але їхня здатність інгібувати продукцію лімфокінів триває протягом 1 доби; таким чином, одноразовий щоденний прийом є адекватним.

Кортикостероїди метаболізуються системою мікросомальних печінкових ферментів. Такі препарати, як фенітоїн, барбітурати і рифампін, які індукують ці ферменти, можуть знизити плазмовий рівень преднізолону, тоді як оральні контрацептиви і кетоконазол підвищують його рівень. На жаль, не існує легко здійсненої оцінки плазмового рівня преднізолону для використання в клініці, тому при застосуванні препаратів, потенційно взаємодіючих із кортикостероїдами, доцільно емпіричне регулювання дози.

Біологічні імуносупресивні агенти.

Моноклональні і поліклональні антитіла

Поліклональні антитіла виробляються імунізацією коней або кроликів людською лімфоїдною тканиною і потім одержанням імунної сироватки для виділення гама-глобулінових фракцій. Різні поліклональні антитіла – АЛГ, антилімфобластну сироватку і АТГ – застосовують у клінічній трансплантації з 1970-х рр. У наш час винятково широко використовують у клініці поліклональні антитіла – це антитимоцитарні глобуліни, Атгам і Тимоглобулін. Моноклональне мишаче антитіло анти-CD3 (Ортоклон ОКТ3, позначуваний далі як ОКТ3) використовується в клініці з 1987 р., а препарати гуманізованого анти-МАС моноклонального антитіла – даклізумаб і базиліксімаб – стали доступні в 1998 р. Біологічні імуносупресивні агенти можуть бути використані для вступної імуносупресії і для лікування гострого відторгнення; їх не застосовують для базової імуносупресії.

ОКТ3

Механізм дії

ОКТ3 являє собою імуноглобулін G(Ig G) – моноклональне антитіло, яке продукується за допомогою гібридизації мишачих антигілосекретуючих В-лімфоцитів із несекретуючим мієломним клітинним рядом, чий неопластичний потенціал дозволяє секретувати антитіла безперервно. Порівняно з гуманізованими моноклональними антитілами ОКТ3 є екзогенним, тому що ціле антитіло має мишаче поход-

ження. ОКТЗ реагує з людськими Т-клітинами за допомогою зв'язування з однією з 20-kd підгруп комплексу CD3 – внутрішньою частиною Т-клітинного рецептора. Наступна інактивація комплексу CD3 приводить до того, що рецептори Т-клітин зазнають ендоцитозу і зникають із клітинної поверхні. Т-клітини стають неефективними, і протягом 1 год вони опсонізуються і переміщуються з циркуляції в ретикулоендотеліальну систему. ОКТЗ також блокує функцію Т-кілерів, які відіграють важливу роль у генеруванні відторгнення.

Початок виснаження CD3⁺-клітин супроводжує також пригнічення Т-клітин з іншими поверхневими маркерами (CD4, CD8, CD11). Протягом декількох днів у циркулюючій крові знову з'являються Т-клітини, що несуть маркери CD4, CD8 і СВ 11, але вони не містять CD3 і, отже, є неефективними, або так званими модульованими клітинами. CD3⁺-функціональні клітини можуть з'явитися пізніше під час курсу ОКТЗ і під час другого курсу, можливо через продукцію нейтралізуючих антитіл.

Дозування і призначення препарату

Стандартна доза ОКТЗ, що вводиться внутрішньовенно болюсно через ультратонкий фільтр, – 5 мг. Стандартний курс включає щоденну дозу протягом 10 днів, а також іноді проводяться коротші (5–7 днів) і триваліші (14 днів і більше) курси. Протоколи, що використовують зниженні дози ОКТЗ, можливо, теж ефективні, але менше випробувані. Перші кілька доз ОКТЗ треба вводити в стаціонарі, переважно в установі, де добре знайомі з використанням препарату, його побічними ефектами і клінічними показаннями. Перша доза може безпечно вводитися під час операції. Якщо препарат добре переноситься, курс може бути завершений поза клінікою, що економічно значно вигідніше і зручніше для пацієнта.

Моніторинг

Моніторинг ОКТЗ являє собою повторювану оцінку ефективності препарату під час курсу через можливість утворення людських антимишачих антитіл, які здатні анулювати дія препарату і допустити виникнення потужних CD3⁺–Т-клітин.

Під час ефективного курсу ОКТЗ частка CD3⁺–Т-клітин різко знижується протягом 24–48 год із приблизно 60 до 5 % і менше. Зниження може відбуватися трохи повільніше під час ефективного другого курсу. Відсутність зниження частки CD3⁺ або наступне за зниженням їхнє швидке підвищення свідчать про появу блокуючих антитіл. Підрахунок CD3-клітин являє собою рутинний тест у більшості імунологічних лабораторій. Під час повторного лікування рівень CD3 повинен вимірятися як мінімум двічі на тиждень. Якщо рівень CD3 виявився

підвищеним, залежно від загального клінічного статусу пацієнта треба розглянути необхідність у подвоєнні дози ОКТЗ для компенсації імунної відповіді. Протягом 2–3 тиж після курсу ОКТЗ або за той же строк перед наступним курсом антитіла повинні бути детерміновані. Антитільна відповідь із низьким титром (менше ніж 1 на 100) допускає лікування, однак несе значний ризик відповіді з високим титром, що може нівелювати ефективність всіх мишачих білкових моноклональних антитіл. Супутнє використання низьких доз інгібіторів кальциневрину, ММФ або азатіоприну під час курсу ОКТЗ служить мінімізації антигільної відповіді.

Побічні ефекти

Значимі, потенційно загрозливі для життя несприятливі реакції можуть відбуватися в перші дні лікування ОКТЗ. Ці реакції тривають залежно від відсутності дієздатних Т-клітин і звільнення ряду похідних Т-клітин – цитокінів, включаючи TNF, IL-2 і гамма-інтерферон, – у циркулюючу кров. Для опису наступних клінічних подій був використаний термін синдром звільнення цитокінів. Важливу етіологічну роль також може грати негайна активація комплементу. Протокол застосування ОКТЗ складений так, щоб мінімізувати важкість цього синдрому.

Після першого введення ОКТЗ більшість пацієнтів починає лихоманити, багато хто страждає від ознобів. Лихоманка і озноб часто виникають через 45 хв після ін'єкції, але можуть бути відстрочені на години. До другої або третьої дози лихоманка звичайно зменшується, хоча у деяких пацієнтів триває кілька днів і навіть протягом усього курсу. Пацієнти, що одержують ОКТЗ, за визначенням імуносупресивні; отже, завжди треба брати до уваги можливість інфекційної природи лихоманки. Якщо вона триває більше 2–3 днів, треба розпочинати діагностичні міри. Розвиток лихоманки на пізніх строках курсу ОКТЗ після періоду нормотермії вказує на інфекційну етіологію процесу (з ЦМВ-інфекцією в основі диференційної діагностики) і вимагає уважного розгляду можливості продовження курсу.

Після першого або другого введення ОКТЗ у гіпергідратованих пацієнтів можливий швидкий розвиток потенційно загрозливого для життя некардіогенного набряку легенів. Навіть в еуволемічних пацієнтів може виникнути свистячий подих, і вони можуть почати задихатися. Набряк легенів можна відвернути за допомогою профілактичних заходів. Розумним є проведення діалізу або ультрафільтрації пацієнтам перед введенням ОКТЗ, щоб забезпечити видалення необхідного обсягу рідини.

Ниркова функція, що оцінюється за рівнем креатиніну сироватки крові, може погіршитися в перші дні курсу ОКТЗ; пацієнтам із первісним діурезом може навіть знадобитися діаліз. Це погіршення функ-

ції звичайно минуше і за ним треба збільшити діурез. Це може бути навіть провісником успішного курсу, оскільки приблизно є маніфестацією гемодинамічних порушень, що впливають за вивільненням цитокінів, у міру того як ОКТЗ забирає свою частку Т-клітин. Ця транзитрна нефротоксичність, можливо, проявляється в тому, що профілактичне використання ОКТЗ негайно після трансплантації не зменшує чітко частоту відстроченої функції трансплантата порівняно з постоперативним застосуванням інгібіторів кальциневрину, хоча тривалість олігуричного періоду може бути зменшена.

Під час курсу ОКТЗ може відбутися цілий спектр неврологічних ускладнень, що варіюють за важкістю від середньої інтенсивності головного болю до вираженої енцефалопатії. Важкі ускладнення частіші, коли ОКТЗ застосовується для профілактики в пацієнтів із погіршеною функцією трансплантата; також чутливішими можуть бути діабетики.

Інфекції, найчастішою з яких є ЦМВ, можуть бути несприятливими наслідками використання ОКТЗ. Частота інфекцій корелює з числом курсів ОКТЗ і підсумковим ступенем імуносупресивного впливу. Більшість програм використовують рутинну профілактику ЦМВ перед курсом або під час курсу ОКТЗ у реципієнтів ЦМВ-позитивних трансплантатів, що представляють популяцію високого ризику.

Епізоди відторгнення після курсів ОКТЗ можуть досягати 60 % випадків. Ці епізоди, як правило, середньої інтенсивності, можуть звичайно контролюватися низькими дозами пульсів преднізолону. Це відбувається, коли сильнодіючі CD3+–Т-клітини знову з'являються в циркулюючій крові. На завершення курсу ОКТЗ важливо переконатися, що рівень інгібіторів кальциневрину в крові перебуває на високому терапевтичному рівні. І можливо рутинне збільшення дози стероїдів у перші 3–4 дні після курсу.

Розвиток лімфоми в реципієнтів трансплантата добре відомо і, хоча нечасто, є наслідком ефективної імуносупресії. Використання повторних курсів ОКТЗ або поліклональних антитіл може привести до виникнення фульмінантних, зі швидким фатальним результатом В-клітинних лімфом, які розвиваються протягом перших декількох місяців після трансплантації. Негативні за антитілами до вірусу Епштейна-Барра (ЕБВ) реципієнти трансплантатів від ЕБВ-позитивних донорів мають високий ризик. Застосування ОКТЗ може бути пов'язане з коагулопатією, що проявляється рідкісними випадками тромбозу трансплантата, тромботичною мікроангіопатією і тромбоцитопенією.

Поліклональні антитіла: Атгам і тимоглобулін

Механізм дії

Атгам виробляється імунізацією коней лімфоїдним матеріалом людини. Тимоглобулін – імунізацією кроликів людською лімфоїдною тканиною. Гамма-глобулін, який утворюється, потім очищається від стороннього антитільного матеріалу, що, можливо, спричиняє деякі побічні ефекти препарату. Точний механізм дії поліклональних антитіл ще остаточно не визначений, але імуносупресивний продукт являє собою цитотоксичні антитіла, спрямовані проти безлічі Т-клітинних маркерів. Їхнє застосування приводить до виснаження лімфоцитів периферійної крові. Лімфоцити, особливо Т-клітини, або лізуються, або поглинаються ретикулоендотеліальною системою, і їхні поверхневі антигени можуть бути замасковані антитілами. Застосування тимоглобуліну забезпечує тривалу лімфопенію, і підклас CD4 може бути пригнічений на кілька років. Тривалий імуносупресивний ефект цих препаратів може відповідати за відносну рідкість повторних епізодів відторгнення порівняно з ОКТЗ.

Дозування і призначення препарату

Атгам вводиться в дозі 10–15 мг/кг, а Тимоглобулін – у дозі 1,5 мг/кг. Курси обох препаратів звичайно тривають 7–14 днів. Тимоглобулін може також бути ефективно дозований на підставі його впливу на підкласи Т-клітин. Вони змішуються з 500 мл декстрози або фізіологічного розчину і вводяться через центральну вену або артеріовенозну фістулу протягом 4–8 год. Наслідком використання периферійної вени часто є тромбози і тромбофлебіти, хоча цьому можна запобігти додаванням 20 мг гідрокортизону натрію сукцината і гепарину – 1 000 Од в інфузійний розчин.

Для виключення алергічної реакції за 30 хв до введення препарату пацієнт повинен одержати премедикацію, що складається зі введення внутрішньовенно 30 мг метилпреднізолону і 50 мг дифенгідраміна гідрохлориду (бенадріл). Перед введенням і впродовж 4 год повинен бути даний ацетамінофен для запобігання лихоманці. Протягом першої години після введення необхідний моніторинг всіх вітальних показників кожні 15 хв і потім до кінця інфузії щогодини.

Азатіоприн і ММФ повинні бути взагалі виключені на час курсу лікування, щоб не збільшувати гематологічних побічних ефектів. Циклоспорин або такролімус можна виключити під час курсу або давати в низьких дозах; оральний преднізолон замінюють на метилпреднізолон, що вводиться як премедикація.

Побічні ефекти

Більшість побічних ефектів поліклональних антитіл пов'язані

з фактом призначення стороннього білка. Озноб, лихоманка, артралгії трапляються часто, хоча важких реакцій, які ми бачимо при введенні першої дози ОКТЗ, не буває. Спостерігалися рідкісні випадки анафілаксії. Сироваткова хвороба трапляється рідко, тому що імуносупресія після курсу лікування скорочує продукцію антиідіотипових антитіл і наступне депонування імунних комплексів.

Обидва препарати можуть привести до тромбоцитопенії і лейкопенії, що вимагає скорочення дози або виключення препарату. Лейкопенія частіше розвивається при прийомі Тимоглобуліну і відбувається більше ніж у половини пацієнтів. Доза препарату зменшується вдвічі в пацієнтів із числом тромбоцитів від 50 000 до 100 000 у мл або при числі лейкоцитів менш 3 000 у мл. Введення препарату треба припинити у разі подальшого зменшення кількості клітин. Інфекційні ускладнення схожі на описані при застосуванні ОКТЗ. Випадки і важкість ЦМВ-інфекції чітко більше виражені при використанні всіх цих агентів, але можуть бути мінімізовані профілактичними засобами.

Гуманізовані моноклональні антитіла

Механізм дії

Гуманізовані моноклональні антитіла базиліксимаб і даклізумаб спрямовані проти альфа-ланцюгів (також представлені як CD25, або MAC) рецепторів інтерлейкіну-2 (ІЛ-2). Рецептор присутній тільки на активованих Т-клітинах, і в результаті зв'язування з антитілами ІЛ-2-опосередкована відповідь блокується. Ці моноклональні антитіла доповнюють у такий спосіб ефект інгібіторів кальциневрину, які знижують продукцію ІЛ-2. Вони розраховані на попередження, але не на лікування епізодів гострого відторгнення.

Базиліксимаб (Симулект) і даклізумаб (Зенапакс) – це два аналогічних з'єднання, які були впроваджені в клінічну трансплантацію завдяки їх здатності зменшувати кількість випадків гострих відторгнень при їхньому використанні в комбінації з циклоспорином і кортикостероїдами. Обидва препарати являють собою мишачі моноклональні антитіла, потім генетично реконструйовані так, що більшу частину молекули займає людський IgG. Сполуки, які вийшли, мають низьку імуногенність, тому що не приводять до продукції значимої кількості людських антимишачих антитіл. У результаті вони мають пролонгований період напівжиття в периферичній крові і не індукують реакцію на першу дозу. Цим названі препарати відрізняються від ксеногенного ОКТЗ, що має короткий період напівжиття, викликає потужну антитільну відповідь і реакцію на перше введення.

Дозування і прийом препарату

Імуносупресивний потенціал обох препаратів, можливо, стосується їх здатності незворотно зв'язуватися з альфа-ділянками рецепторів ІЛ-2 на Т-клітинах. Обидва препарати мають період напівжиття більш ніж 7 днів, що допускає тривалий інтервал дозування. Протоколи дозування, використані в клінічних дослідженнях і провідні в клінічній трансплантації, були розраховані на зв'язування ділянок рецепторів під час раннього післяопераційного періоду, коли епізоди гострого відторгнення найбільш імовірні. При застосуванні базиліксимабу внутрішньовенно вводиться дві дози по 20 мг: перша – перед операцією, друга – на 4-й день після операції; такий режим приводить до насичення альфа-ділянок рецепторів ІЛ-2 на 30–45 днів. При застосуванні даклізумабу вводиться п'ять доз по 1 мг/кг, починаючи перед операцією і потім з двотижневим інтервалом, що приводить до насичення альфа-ділянок ІЛ-2 більше ніж на 12 тиж. Коротші курси даклізумабу також були використані з ефектом.

Побічні ефекти

Обидва препарати відрізняються відсутністю значних побічних ефектів, здебільшого людське їх походження пояснює відсутність анафілаксії і реакції на першу дозу. У клінічних дослідженнях випадки типових, пов'язаних із трансплантацією побічних ефектів у групі, що одержує лікування, не перевищували подібні в контрольній групі.

Протоколи імуносупресії

Загальні принципи складання протоколу

Розмаїтість препаратів, наявних у вживанні в клінічній трансплантації, дозволяє створювати комбінації, що формують протоколи імуносупресії. Компоненти стандартного протоколу імуносупресії (див. таблицю) стосуються всіх пацієнтів, окрім, можливо, тих, які співпадають за двома гаплотипами з живими родинними донорами.

Компоненти протоколу імуносупресії

Клас агентів	Вибір
Інгібітори кальциневрину	Циклоспорин, такролімус
Кортикостероїди	Доза і режим
Супутні агенти	Азатіоприн, ММФ, сиролімус
Індукція антитілами	ОКТ3, Агтам, Тимоглобулін. Гуманізовані моноклональні антитіла базиліксимаб, даклізумаб
Додаткові агенти	БКК, статини
Профілактика інфекції	Бактрим, антивірусні засоби

Оскільки ризик гострого відторгнення трансплантата є високим у перші тижні і місяці після трансплантації (індукційна фаза), згодом знижуючись (підтримуюча фаза), то імуносупресія в цей ранній період повинна бути найбільш інтенсивною, поступово зменшуючись. Найважчі побічні ефекти – опортуністичні інфекції і малігнізація – є реакцією відповідно на сукупну кількість імуносупресії, ніж на дозу одного препарату. Таким чином, повинна монітуватися і обговорюватися підсумкова величина (ступінь) імуносупресії на всіх стадіях посттрансплантаційного курсу.

Циклоспорин або такролімус?

Інгібітори кальциневрину залишаються основою імуносупресії. Незважаючи на виявлені дискретні розходження між циклоспорином і такролімусом, фактом залишається те, що ці препарати схожі і обидва ефективні. Розходження можуть визначати вибір того або іншого препарату в конкретних пацієнтів. Наприклад, такролімус можна застосовувати переважніше у підлітків і хворих, яких непокоять зв'язані з циклоспорином косметичні дефекти; для деякого циклоспорин кращий через відносно помірні неврологічні побічні ефекти; такролімус більше підходить пацієнтам з одночасно пересадженими ниркою і підшлунковою залозою через його трохи більший імуносупресивний ефект, незважаючи на острівцеву токсичність.

Супутні агенти

Термін додаткові агенти використовується для опису імуносупресивних препаратів, які застосовують у комбінації з інгібіторами кальциневрину для посилення потенціалу протоколу імуносупресії, який виражається в зменшенні числа епізодів гострого відторгнення. Більшість програм використовують додаткові агенти для профілактичних цілей, починаючи відразу після трансплантації; у деяких програмах обирають введення додаткових агентів тільки під час епізодів гострого відторгнення. Азатіоприн у комбінації з циклоспорином і преднізолоном, називаною «трикомпонентною терапією», був замінений на ММФ у більшості центрів завдяки його більшій здатності знижувати число епізодів гострого відторгнення порівняно з азатіоприном.

Індукційне введення антитіл

У цьому обговоренні до індукційної терапії антитілами належить застосування ОКТЗ або поліклональних антитіл у перші 7–10 днів після трансплантації. Інгібітори кальциневрину виключаються, або їхні дози зберігаються мінімальними. За 2–3 дні до закінчення курсу антитіл їх призначають знову. Вступні протоколи з ОКТЗ або поліклональними антитілами являють собою головну альтернативу застосуванню інгібіторів кальциневрину в ранньому післяопераційному періоді і, отже,

відрізняються від індукційного використання гуманізованих моноклональних антитіл, при якому рекомендується одночасний прийом інгібіторів кальциневрину. При послідовній терапії приймаються ОКТ3 або поліклональні антитіла, а інгібітори кальциневрину вводяться тільки коли ренальна функція досягає заданого рівня (наприклад, концентрація креатиніну плазми становить 3 мг/дл). Антитіла виключаються, як тільки досягається достатній рівень циклоспорину в плазмі. Таким чином, пацієнти з задовільною функцією трансплантата можуть одержувати лікування антитілами протягом лише кількох днів.

Ефективність удосконаленої супутньої терапії і використання гуманізованих моноклональних антитіл знизили застосування вступної терапії антитілами в більшості центрів, залишивши її як резервний варіант для пацієнтів із високим імунологічним ризиком.

Групи високого і низького ризику

Всі реципієнти мають розходження щодо ймовірності відторгнень або втрати трансплантатів, і у протоколах треба це враховувати. Пацієнти, які перенесли повторні трансплантації органів, і хворі з високим рівнем вже існуючих антитіл можуть мати потребу в більш інтенсивній терапії. У молодих пацієнтів спостерігається тенденція до більшої імунної агресивності. Люди похилого віку можуть не витримати потужну імуносупресію. Реципієнти трансплантатів від живих родинних донорів, що збігаються за двома гаплотипами, можуть потребувати менше імуносупресії.

Скільки часу триватиме імуносупресія?

Імуносупресія необхідна для функціонального життя трансплантата, навіть якщо він зберігається 20 років і більше, і припинення прийому імуносупресивних препаратів навіть через багато років після трансплантації може привести до пізнього гострого відторгнення або прискорення хронічного відторгнення. У стабільних пацієнтів можна допускати уважно контролюєме зниження або навіть скасування індивідуальних компонентів.

Коли припинити імуносупресію?

Мінімальна смертність, зв'язана цього часу з трансплантацією нирки, більшою мірою є результатом мінімізування або припинення імуносупресії в певних ситуаціях. Припинення імуносупресії може бути необхідним у пацієнтів із резистентними опортуністичними інфекціями або малігнізацією. Пацієнти з погіршеною нирковою функцією, незважаючи на відповідне лікування більше ніж двох або трьох відторгнень, скоріше за все – претенденти на повернення до гемодіалізу і підбору нового трансплантата. З постійним поданням нових іму-

носупресивних агентів у клінічній практиці велика увага і здоровий глузд необхідні для виключення спокуси надмірного додавання або зміни препаратів.

Специфічні рекомендації

Трупні трансплантації

Циклоспорин

Циклоспорин 8–12 мг/кг на день перорально (3–4 мг/кг на добу внутрішньовенно) дається в 1 або 2 прийоми перед трансплантацією. Внутрішньовенна інфузія проводиться протягом як мінімум 4 год або з постійною швидкістю протягом 24 год. У деяких програмах пропускають передопераційну дозу або уникають внутрішньовенного введення циклоспорину. У пацієнтів, яким вводили антибіотики, прийом перорального циклоспорину зазвичай починається за кілька днів до завершення курсу, так щоб його терапевтичний рівень досягався до моменту останньої дози антибіотиків. Дози підбирають таким чином, щоб підтримувати мінімальний рівень циклоспорину. Має сенс продовжувати моніторинг рівня циклоспорину, хоча ступінь довіри до цього рівня варіює від програми до програми. Бажані дози і цільова концентрація перебувають під впливом супутнього використання додаткових агентів і анамнезу відторгнень. Через 3 міс після трансплантації більшість пацієнтів одержують циклоспорин у дозі 3–5 мг/кг на день.

Побоювання перед прогресивною нефротоксичністю змушує багатьох клініцистів допускати низькі рівні циклоспорину, хоча така тактика може виявитися підступною через можливість розвитку хронічного відторгнення. Ретроспективні роботи підтвердили, що тривале застосування циклоспорину сприяє продовженню адекватного функціонування трансплантата і в рекомендованому діапазоні високі дози переважніше низьких.

Такролімус

Початкова доза, рекомендована для прийому такролімусу – 0,15–0,30 мг/кг на день, розділена на прийоми через 12 год. Внутрішньовенний такролімус рідко застосовують при трансплантації нирки. Дозу такролімусу встановлюють так, щоб підтримувалася його концентрація в крові від 10 до 20 нг/мл протягом перших декількох місяців після трансплантації і від 5 до 15 нг/мл надалі. Дози такролімусу, необхідні для досягнення цієї концентрації, підбирають індивідуально: деяким пацієнтам потрібна невелика доза, наприклад, 2 мг на день, іншим – у 10 разів більша. Окремі програми використовують токсичність такролімусу як індикатор при підбиранні доз і дозволяють зростати концентрації препарату доти, поки не з'являться перші ознаки нейротоксичності (головний біль, тремор).

Кортикостероїди

Метилпреднізолон уводять інтраопераційно в дозі до 1 г. Ця доза потім швидко знижується від 150 мг у перший день і до 20–30 мг до 14-го дня. Деякі програми зовсім уникають стероїдного циклу, модифікуючи його до стартової дози 30 мг на день або навіть менше. Максимальна пероральна доза преднізолону наприкінці першого місяця – 20 мг, до кінця 3-го місяця – 15 мг. Через рік у багатьох пацієнтів допускається режим прийому через день. Низькі довгострокові підтримуючі дози, які звичайно одержують пацієнти (5–7,5 мг у день), повинні бути предметом особливої уваги. Епізоди відторгнення можуть траплятися навіть при мінімальному зниженні цих доз. Протокол із високою підтримуючою дозою стероїдів іноді застосовують при васкулітах і колагенових хворобах, він протипоказаний при трансплантації нирки.

Супутні засоби

Доза азатіоприна становить 1–3 мг/кг. Концентрація препарату не вимірюється, і його доза звичайно фіксується з урахуванням гематологічної токсичності. Стандартна доза ММФ у дорослих – 1 000 мг двічі на день. За деяким даними визначення рівня мікофенолової кислоти в крові може бути корисним для прогнозування ефективності ММФ, але концентрація в крові, як правило, не визначається. Доза ММФ може бути без ризику знижена або фіксована на короткі періоди у випадку побічних ефектів, якщо підтримуються ефективні дози інгібіторів кальциневрину і преднізолону.

Гуманізовані моноклональні антитіла бажано призначати зі стандартними дозами циклоспорину і преднізолону. Їх можна призначати і з іншими додатковими засобами для подальшого зменшення епізодів гострого відторгнення. Їхнє призначення не приводить до значного посилення побічних ефектів, однак рішення про їхнє використання часто базується на оцінці, чи буде виправдана їхня висока вартість.

Додаткові агенти

Включення блокаторів кальцієвих каналів – дилтіазему або верапамілу – у стандартну схему імуносупресії має кілька потенційних переваг. Додатково до їх антигіпертензивних властивостей обидва препарати можуть мінімізувати викликану інгібіторами кальциневрину вазоконстрикцію і охороняти трансплантат від ішемічного ушкодження і нефротоксичності.

Блокатори кальцієвих каналів можуть також володіти деякою імуномодуляторною активністю, пов'язаною зі власним впливом на рівень цитозольного кальцію або генну активацію. Рутинне включення блокаторів кальцієвих каналів у посттрансплантаційний протокол може поліпшити однорічну виживаність трансплантата на 5–10 %.

Як було підтверджено, статини знижують рівень холестерину в пацієнтів, що перенесли трансплантацію і, зокрема, зменшують частоту клінічно важких кризів відторгнення в пацієнтів із трансплантованим серцем. Позитивний ефект статинів відзначений у попередніх роботах у пацієнтів із пересадженою ниркою. Механізм цього ефекту може бути пов'язаний з їхньою здатністю зменшувати цитотоксичну активність власних клітин-кілерів. Статини можуть виявитися корисними в схемі імуносупресії, що не зв'язано прямо з їхнім впливом на ліпідний профіль.

Протоколи для трансплантації від живих донорів

Були досягнуті чудові результати в трансплантації від живих родинних донорів, що збігаються за двома гаплотипами, при супресії тільки азатіоприном і преднізолоном перед появою у звичайній практиці циклоспирину. Незважаючи на цей досвід, у більшості трансплантаційних програм використовують інгібітори кальциневрину в базисному протоколі цих пацієнтів для зниження епізодів гострого відторгнення. Реципієнти, які співпадають за двома гаплотипами, одержують інгібітори кальциневрину і можуть бути гарними кандидатами для повного скасування стероїдів. ММФ потенційно можна використовувати для заміни інгібіторів кальциневрину. Для всіх інших реципієнтів нирок від живих донорів протокол, що базується на інгібіторах кальциневрину, треба застосовувати у вигляді, ідентичному використовуваному при трансплантації трупних нирок.

Лікування гострого відторгнення

Перше відторгнення

Пульс стероїдів. Високі дози стероїдів зупиняють близько 75 % перших гострих відторгнень. Існує багато способів пульс-терапії, і немає жодного достовірного свідчення, що пульси високими дозами (500–1 000 мг метилпреднізолону протягом 3 днів) ефективніші, ніж низькодозні пульси (120–250 мг орального преднізолону або метилпреднізолону протягом 3–5 днів). Більшість програм ще надають перевагу застосуванню внутрішньовенного метилпреднізолону, що вводиться протягом 30–60 хв у периферійну вену. Терапія підходить для амбулаторних хворих у випадках клінічної необхідності. Дози преднізолону можуть залишитися на колишньому рівні після закінчення пульсу, хоча деякі програми вибирають рецикл доз преднізолону після завершення пульс-терапії.

Терапія антитілами. ОКТ3 – високоефективний засіб для лікування першого кризу відторгнення, близько 90 % таких кризів вдається зупинити. Подібних результатів можна досягти з Тимоглобуліном, що представляється більш ефективним, аніж Атгам. Незважаючи на більшу

ефективність всіх цих засобів, більшість програм воліє використати пульси стероїдів при лікуванні першого гострого кризу відторгнення через їхню зручність, менший ризик побічних явищ і нижчу вартість. ОКТЗ і Тимоглобулін можуть бути засобом вибору для особливо важких судинних кризів. Гуманізовані моноклональні антитіла не призначені для використання при лікуванні гострих кризів відторгнення.

Повторні або рефрактерні відторгнення

Повторні курси пульсов стероїдів можуть бути ефективні для припинення гострого відторгнення, але, можливо, нерозумно застосовувати більше двох курсів пульс-терапії перед резервними ОКТЗ або поліклональними антитілами. Багато програм застосовують лікування антитілами при всіх других відторгненнях, якщо відторгнення не є клінічно середньовираженим або відділено від першого, принаймні, декількома тижнями. Терапія антитілами особливо повноцінна для епізодів відторгнення, резистентних до стероїдів, і може бути успішною щодо зменшення великого відсотка подібних ситуацій. Деякі програми починають лікування антитілами відразу за відсутності негайної відповіді на пульс-терапію, тоді як інші чекають кілька днів. Якщо ниркова функція швидко погіршується на тлі пульс-терапії, можливо, доцільно раніше почати лікування антитілами.

Термін «рефрактерне відторгнення» звичайно має на увазі відторгнення, яке триває незважаючи на проведену терапію пульсами стероїдів і антитілами. Ведення таких пацієнтів проблематичне. Деяким пацієнтам можна зробити повторний курс ОКТЗ або поліклональних антитіл, і в них може бути досягнута 40–50 % тривала виживаність трансплантата. Вирішуючи питання щодо повторного курсу препарату антитіл, клініцист повинен мати на увазі важкість і потенційну незворотність відторгнення за біопсією; підвищення ризику інфекцій і малігнізації, особливо у випадку короткого проміжку між першим і другим курсами; можливість продукції високого рівня антитіл анти-ОКТЗ, які можуть лімітувати варіанти терапії для майбутньої трансплантації.

Переведення з циклоспорину на такролімус або додавання ММФ пацієнтам, які ніколи його не одержували, виявилися ефективними прийомами при рефрактерному відторгненні. Близько 75 % подібних відторгнень були зупинені таким шляхом. Якщо ухвалене рішення на користь зміни на такролімус, важливо припинити прийом циклоспорину, і загальною рекомендацією є зниження рівня циклоспорину в крові менше ніж 100 нг/мл перед початком застосування такролімусу. Розумним представляється «прикриття» періоду досягнення адекватного рівня циклоспорину і такролімусу в крові підвищенням дози стероїдів.

Пізнє відторгнення

Терміни «раннє і пізнє відторгнення» не мають точного визначення. Розходження між раннім і пізнім відторгненнями несемантичні; відповідь кожного на терапію може бути різною. У практиці пізнім відторгненням вважають таке, що трапляється більше ніж через 3–4 міс після трансплантації і може бути першим або частіше повторним. Пізні відторгнення можуть бути також розділені на ті, які відбуваються на тлі очевидно адекватної імуносупресії, і ті, які розвиваються в результаті явно неадекватної імуносупресивної терапії, звичайно в невіддатливих пацієнтів. Пізні відторгнення часто виникають до хронічного відторгнення і прискорюють втрату трансплантата.

Початкове лікування пізнього відторгнення – пульс стероїдів. Ефективність ОКТЗ у випадку гострого відторгнення має тенденцію знижуватися згодом, отже, через 3–4 міс після трансплантації тільки 40–50 % епізодів відповідають на лікування ОКТЗ. Через 1 рік після трансплантації це число досягає тільки близько 20 %, і на цьому етапі, можливий ризик, пов'язаний із терапією, не виправданий. Існує спостереження, що пізні відторгнення, пов'язані з порушеннями в прийомі імуносупресивних препаратів, більш адекватно відповідають на терапію. Використання поліклональних антитіл при пізніх стероїдрезистентних відторгненнях не вивчалось системно.

Таким чином, існують обмежені терапевтичні варіанти для пізніх стероїдрезистентних відторгнень, які часто відбуваються на тлі хронічного відторгнення. Часто більш розумним є прийняття дисфункції трансплантата або його втрати, ніж застосування високих доз імуносупресивних препаратів у пацієнтів, що вже одержали імуносупресію протягом тривалого часу.

ТАКТИКА КОНТРОЛЮ СТАНУ ЖИВОГО РОДИННОГО ДОНОРА ПІСЛЯ НЕФРЕКТОМІЇ

Живе донорство нирок в останні роки набуває великого значення. Тоді як навіть до середини 90-х років було зроблено кілька операцій живого донорства, у цей час дана форма лікування стала загальноприйнятою в багатьох центрах трансплантації. У багатьох країнах кількість трансплантацій від живих донорів перевищує кількість трансплантацій від померлих донорів.

Питання безпеки живого донорства залишають першочерговими в трансплантології. Сучасні протоколи обстеження дозволяють уже на ранніх етапах виключати донорство пацієнтів із високим ризиком післяопераційних ускладнень і, відповідно, запобігти заподіянню шкоди їхньому здоров'ю. Разом із тим наростання тотального дефіциту донорських органів змушує дослідників розширювати критерії відбору донорів нирки. Особи з так званими «обмеженими медичними відхиленнями!» (коригуєма помірна артеріальна гіпертензія, індекс маси тіла вище 30 кг/м^2 та ін.) все частіше стають донорами і результати трансплантації при цьому досить сприятливі. На цьому фоні особливого значення набуває принцип безпеки донора, неухильне дотримання якого є стратегічно важливим для подальшого поширення і розвитку живого донорства як методу.

Потенційний ризик для живого донора нирки включає наступне:

- психологічний стрес;
- ризик ускладнень при обстеженні донора (ангіографія, екскреторна урографія);
- ризик післяопераційних ускладнень;
- ризик післяопераційної смерті (становить приблизно 1/2000);
- ризик післяопераційних хронічних розладів (протеїнурія, артеріальна гіпертензія).

Післяопераційне ведення донора нирки

У післяопераційній палаті виконується рентгенографія грудної клітки і встановлюється дренаж, якщо є дані про пневмоторакс. Назогастральна інтубація необов'язкова. Якщо виконано бічний доступ, пацієнт може харчуватися через 24–48 год після операції. Заохочується рання активізація пацієнта як профілактика ускладнень із боку легенів. У ранньому післяопераційному періоді (до повної активізації) з обов'язковим засобом профілактики тромбоемболічних ускладнень є призначення низькомолекулярних гепаринів. Для профілактики післяопераційної вентральної грижі обов'язковим є носіння протягом 1 міс стягуючого бандажа і обмеження фізичних навантажень строком на 3 міс.

Середній термін перебування в стаціонарі становить 5–7 днів. Більшість донорів повертаються до нормального життя протягом 3–4 тиж, повне відновлення займає 6–8 тиж, хоча деякі донори скаржаться на біль у ділянці розрізу протягом 2–3 міс. Більшість донорів стають працездатними через 5–7 тиж і повністю реабілітуються через 9–11 тиж. Донори після лапароскопічної нефректомії звичайно перебувають у стаціонарі 1–2 дні й демонструють менший рівень післяопераційного болю і повне відновлення протягом 4–5 тиж.

Післяопераційні ускладнення

Періопераційна летальність мінімальна, але вона існує. Установлено, що післяопераційна смертність донорів становить 0,03 %. Варто підкреслити, що ця цифра отримана при аналізі багатьох тисяч операцій, у тому числі виконаних у ранні роки трансплантації. Більшість смертей було пов'язане з таким ускладненням, як тромбоемболія легеневої артерії, що у цей час може бути відвернене шляхом на значення профілактичної антикоагулянтної терапії.

Частота серйозних ускладнень становить 1,8 %, вони включають інфаркт міокарда, тромбоемболію легеневої артерії, сепсис, пневмонію, раньову інфекцію, панкреатити, ушкодження селезінки і надниркової залози. У цей час ці ускладнення є казуїстичними багато в чому завдяки вдосконалюванню хірургічної техніки, зокрема виконанню лапароскопічних нефректомій. Існує ризик розвитку таких ускладнень при виконанні ангіографії, як псевдоаневризма або тромбоз стегнової артерії. Уважне і обов'язкове обстеження донора чітко за встановленими критеріями є ключем до мінімізації постнефректомічних ускладнень.

Дотепер як у медичному, так і у суспільному середовищі використання живих донорів заперечують через можливий ризик для їхнього здоров'я. На цьому тлі надзвичайно актуальне вивчення ранніх і віддалених наслідків нефректомії. Немає відомостей про серйозний характер віддалених післяопераційних ускладнень у донорів. Однобічна нефректомія в донора значно не впливає на рівень ниркової функції й артеріального тиску в ранньому і віддаленому післяопераційному періоді. Вивчення даних через 45 років (нефректомії, виконані через травматичні ушкодження у воєнний час) підтверджує, що наявність тільки однієї нирки значно не впливає на здоров'я. Є статистично доведений ризик виникнення незначно вираженої протеїнурії. Проте незважаючи на постійно зростаючу кількість живих донорів, немає повідомлень про збільшення випадків артеріальної гіпертензії і порушення функції нирки, що залишилися.

Ряд робіт присвячений вивченню проблеми морфологічних і функціональних змін у нирці, що залишилася. У цей час більшість нефрологів переконані, що видалення однієї нирки в здоровій людини не приведе до ниркової дисфункції і у деяких випадках може супроводжуватися лише мікроальбумінурією і незначним підвищенням артеріального тиску. Ці ускладнення вкрай рідкісні і не є серйозними, хоча їхня можливість вимагає періодичного профілактичного спостереження і обстеження донора в післяопераційному періоді.

Рівень сироваткового креатиніну звичайно залишається приблизно на 20 % вище, а кліренс його на 20 % нижче доопераційних значень. У всіх групах «субоптимальних» донорів зміни швидкості клубочкової фільтрації і систолічного артеріального тиску відбувається аналогічно відповідним контрольним групам. Донори, до яких були застосовані розширені критерії відбору в післяопераційному періоді демонструють деяке зниження ниркової функції, що не досягає клінічно значимого рівня. Багаторічні спостереження за донорами підтверджують, що ймовірність розвитку артеріальної гіпертензії, захворювань нирки *de novo* і смертність порівняні з такими в загальній популяції.

Рідко спостерігалось виникнення хронічної ниркової недостатності в донорів, але в цих випадках не зовсім ясно, чи була неадекватно виконана оцінка цих донорів або це було відбиттям розвитку ниркового захворювання *de novo* після нефректомії. Віддалена смертність не пов'язана з донорством нирки, і більшість страхових компаній не страхують живих донорів. Основний ризик розвитку ниркової недостатності пов'язаний із можливістю травми нирки, що залишилася, і нерозпізнаним спадковим сімейним захворюванням нирок.

Частка пацієнтів, *de novo* у яких розвивається після нефректомії артеріальна гіпертензія, досить мала і становить 5–10 %.

Для донора обов'язковим є щомісячне амбулаторне обстеження за місцем проживання протягом півроку після операції, потім 1 раз на 2 міс, після 1 року – кожні 6 міс. Моніторинг повинен включати загальний і біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, контроль АТ і рівня глікемії. При розвитку або прогресуванні в донорів після нефректомії артеріальної гіпертензії повинна бути підбрана гіпотензивна терапія, препаратами вибору варто вважати блокатори АПФ, блокатори ангіотензин-2 рецепторів, блокатори повільних кальцієвих каналів.

Крім основних післяопераційних показників стану здоров'я (показники ниркової функції, стан серцево-судинної системи та ін.) останнім часом у зону пильного інтересу трансплантологів входять і рівень соціальної – психологічної і трудової реабілітації донорів, рі-

вень суб'єктивного сприйняття власного стану, тобто параметри, які характеризуються поняттям «якості життя».

Критерії якості життя надають можливість проводити деталізований моніторинг суб'єктивних оцінок фізичного і психоемоційного здоров'я донора. У загальній популяції донорів і в окремих групах ці критерії зазнають характерних змін після нефректомії – у ранньому післяопераційному періоді знижується рівень показників фізичного і зростають значення емоційного компонента здоров'я, до 7-го року спостереження показники фізичного компонента не відрізняються від вихідних величин, а показники емоційної складової здоров'я перевершують їх. Зміни в групах «субоптимальних» донорів і у групах порівняння схожі.

Щорічне анкетування і диспансерне клініко-лабораторне обстеження донорів за допомогою спеціального запитальника на базі «SF-36 Health Status Survey» дозволяє лікареві повністю оцінити стан пацієнта на даний момент, вчасно виявити патологію і ефективно її корегувати. Крім того, щорічне анкетування надає пацієнтові додатковий психологічний стимул, формує в нього почуття захищеності, привчає дбати про своє здоров'я. Вивчення якості життя після нефректомії є важливою складовою частиною комплексу заходів щодо курації донорів у ранньому і віддаленому післяопераційному періоді.

ВИСНОВКИ

Сьогодні Україна посідає останнє місце серед країн Європи за показником посмертного донорства – лише 0,15 випадків на один мільйон населення. Про це під час публічної лекції в Харківському національному медичному університеті на тему «Трансплантація в Україні – сьогодення й майбутнє, етичні й нормативно-правові аспекти» повідомила міністр охорони здоров'я України Раїса Богатирьова. За її словами, у сусідній Польщі показник посмертного донорства перевищує 14 випадків на мільйон населення, а в Іспанії, що є лідером за цим показником, таких випадків 35 на мільйон населення.

«На шляху розвитку трансплантації в Україні в останні десятиліття стала «презумпція незгоди» як основа чинного законодавства. Якщо до 1999 року – дати прийняття закону про трансплантацію – переважала пересадка органів, які були вилучені в донора-трупа, то після 1999 року почала стрімко збільшуватися кількість трансплантацій органів від живого родинного донора», – зазначила голова Мінздраву.

Кількість органних трансплантацій в Україні не перевищує 120 на рік, при цьому трансплантація завдяки посмертному донорству становить тільки 15 %. Загалом в Україні показник трансплантацій на один мільйон населення становить лише 1,6, тоді як в Австрії він досягає 81,5, в Іспанії – 85,6, у США – 76,7 на мільйон населення.

«У цей час українські трансплантологи, докладаючи значних професійних й психоемоційних зусиль, протягом року здатні допомогти лише біля сотні хворих із хронічною нирковою недостатністю і 12–15 хворим із патологією печінки», – відзначила Р.В. Богатирьова.

Міністр підкреслила, що перебороти суспільну недовіру до трансплантології і посмертного донорства можна тільки шляхом об'єднання зусиль усіх органів центральної виконавчої влади, місцевих органів самоврядування, правоохоронних органів, громадських організацій і релігійних конфесій.

Прикладом такого співробітництва може бути суспільне широке обговорення змін у діючій редакції Закону «Про трансплантацію». Запропоновані провідними спеціалістами-трансплантологами зміни в зазначений закон, у тому числі і введення «презумпції згоди», були обговорені в усіх регіонах нашої країни на так званих «круглих столах».

У Міністерстві охорони здоров'я розраховують на те, що законопроект, який дозволяє вилучення органів померлого в донорських цілях у випадку, якщо він сам при житті не заборонив цього робити, буде внесений на розгляд у Верховну Раду до кінця 2013 р.

ТЕСТОВІ ЗАДАНИЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ЗНАНЬ

1. Трансплантація – це:

1. Спеціальний метод лікування, що полягає у пересадці реципієнту органа або іншого анатомічного матеріалу, взятих у людини чи у тварини (100).
2. Спеціальний метод лікування, що полягає у пересадці реципієнту органа або іншого анатомічного матеріалу, взятих у людини (50).
3. Спеціальний метод лікування, що полягає у пересадці донору органа або іншого анатомічного матеріалу, взятих у людини чи у тварини (0).
4. Спеціальний метод лікування, що полягає в пересадці реципієнту органа або іншого анатомічного матеріалу, взятих у тварини (0).

2. Закон «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини в Україні» прийнято у:

1. 1992 р. (0).
2. 1996 р. (0).
3. 1999 р. (100).
4. 2001 р. (0).
5. Ще не ухвалено (0).

3. Акредитовані для застосування трансплантації заклади охорони здоров'я та наукові установи повинні мати:

1. Матеріально-технічну базу, ліцензію та кваліфікованих працівників (50).
2. Матеріально-технічну базу, обладнання та кваліфікованих працівників (100).
3. Пацієнтів на листку очікування, дозвіл МОЗУ на виконання трансплантації (0).

4. Державні комунальні заклади охорони здоров'я і державні наукові установи можуть бути акредитовані для застосування трансплантації та здійснення іншої, пов'язаної з нею діяльності:

1. Взяття гомотрансплантатів у живих донорів (25).
2. Взяття анатомічних матеріалів у померлих донорів (25).
3. Зберігання і перевезення анатомічних матеріалів людини (25).
4. Виготовлення біоімплантатів (25).
5. Усе перераховане (100).

5. Перелік органів та інших анатомічних матеріалів, що можна використовувати для трансплантації:

1. Затверджується Міністерством охорони здоров'я України за погодженням з Академією медичних наук України (100).
2. Затверджується Академією медичних наук України за погодженням з Міністерством охорони здоров'я України (50).
3. Затверджується Міністерством юстиції України за погодженням з Академією медичних наук України (0).

6. Автологічне використання – це:

- 1. Коли клітини або тканини вилучають в особи і трансплантують родинному реципієнту (0).*
- 2. Коли клітини або тканини вилучають в особи і трансплантують тій самій особі (100).*

7. Алотрансплантат – це:

- 1. Трансплантат, пересаджений між двома генетично відмінними особами одного біологічного виду (100).*
- 2. Трансплантат, пересаджений між двома генетично спорідненими особами одного біологічного виду (0).*
- 3. Трансплантат, пересаджений між двома генетично відмінними особами різного біологічного виду (0).*
- 4. Трансплантат, пересаджений між двома генетично спорідненими особами різного біологічного виду (0).*

8. Анатомічні матеріали – це:

- 1. Органи, тканини, анатомічні утворення, клітини людини (50).*
- 2. Органи, тканини, анатомічні утворення, клітини людини або тварини (100).*
- 3. Органи, тканини, анатомічні утворення, людини або тварини (0).*
- 4. Органи, тканини, анатомічні утворення, клітини людини (0).*

9. Гомотрансплантати – це:

- 1. Анатомічні матеріали людини, призначені для трансплантації (100).*
- 2. Анатомічні матеріали тварини, призначені для трансплантації (0).*
- 3. Анатомічні матеріали, призначені для трансплантації людині (50).*

10. Біоімплантати – це:

- 1. Засоби медичного призначення, виготовлені з анатомічних матеріалів тварини (0).*
- 2. Засоби медичного призначення, виготовлені з анатомічних матеріалів померлих людей (100).*
- 3. Засоби біологічного призначення, виготовлені з анатомічних матеріалів тварини (0).*

11. Ксенотрансплантати – це:

- 1. Анатомічні матеріали людини, призначені для трансплантації тваринам (0).*
- 2. Анатомічні матеріали тварини, призначені для трансплантації тваринам (0).*
- 3. Анатомічні матеріали людини, призначені для трансплантації людині (0).*
- 4. Анатомічні матеріали тварини, призначені для трансплантації (100).*

- 12.** Трансплантація як метод лікування застосовується виключно за наявності:
- 1. Медичних показань та згоди об'єктивно інформованого дієздатного реципієнта лише у випадках, коли усунення небезпеки для життя або відновлення здоров'я донора іншими методами лікування неможливе (0).*
 - 2. Медичних показань та згоди об'єктивно інформованого дієздатного реципієнта лише у випадках, коли усунення небезпеки для життя або відновлення здоров'я реципієнта можливе шляхом високоспеціалізованої терапевтичної допомоги (0).*
 - 3. Медичних показань та згоди об'єктивно інформованого дієздатного реципієнта лише у випадках, коли усунення небезпеки для життя або відновлення здоров'я реципієнта іншими методами лікування неможливе (100).*
- 13.** Згідно з чинними в Україні нормативно-правовими документами, якщо особистість потенційного донора не встановлена, то вилучення органів:
- 1. Заборонено (100).*
 - 2. Може бути виконано з дозволу прокурора (0).*
 - 3. Може бути виконано з дозволу судмедексперта (0).*
 - 4. Може бути виконано з дозволу адміністрації лікарні (0).*
 - 5. Може бути виконано з дозволу Міністерства охорони здоров'я (0).*
- 14.** Згідно з чинними в Україні нормативно-правовими документами, згоду на вилучення органів після смерті потенційного донора необхідно отримати у:
- 1. Родичів, що мешкають разом з ним (100).*
 - 2. У батьків (0).*
 - 3. У дружини (0).*
 - 4. У всіх родичів (0).*
 - 5. У будь-кого із близьких людей, сусідів, співробітників, друзів, співмешканців (0).*
- 15.** Анатомічні матеріали у донора, померлого від черепно-мозкової травми (ЧМТ) вилучаються:
- 1. З дозволу консилиуму лікарів відповідного медичного закладу (0).*
 - 2. З дозволу та в присутності завідуючого відділенням реанімації (0).*
 - 3. З дозволу та в присутності судово-медичного експерта (0).*
 - 4. За згодою подружжя або родичів, які проживали з ним до смерті (100).*
- 16.** Координаційний центр трансплантації органів повинен забезпечити:
- 1. Пріоритетність розподілення органів з урахуванням HLA-типуювання (100).*
 - 2. Послідовність у роботі на основі уніфікації використаних методів (0).*
 - 3. Корпоративну взаємодопомогу і підтримку (0).*
 - 4. Єдиний інформаційний простір (0).*
 - 5. Формування позитивної громадської думки про трансплантацію (0).*

17. Координаційний центр трансплантації повинен, у першу чергу, використовувати:

1. Конфіденційні базові відомості про трансплантаційних кандидатів (100).
2. Інформацію про основні статистичні показники роботи центрів (0).
3. Дані про атестацію і необхідність у навчанні лікарів трансплантологів (0).
4. Відомості про нові методи діагностики і лікування у трансплантології (0).
5. Дані про графік проведення різноманітних наукових форумів (0).

18. Під час клінічного обстеження пацієнта з метою встановлення смерті мозку його температура повинна бути стабільно вище:

1. 25 °C (0).
2. 28 °C (0).
3. 32 °C (100).
4. 35 °C (0).
5. 36 °C (0).

19. Під час оцінки окуло-вестибулярного рефлексу для діагностики смерті мозку використовується вода, яка має температуру:

1. 10 °C (0).
2. 15 °C (0).
3. 20 °C (100).
4. 25 °C (0).
5. 30 °C (0).

20. Під час оцінки окуло-вестибулярного рефлексу для діагностики смерті мозку зрошення зовнішнього слухового проходу роблять холодною водою протягом:

1. 10 с (100).
2. 20 с (0).
3. 30 с (0).
4. 40 с (0).
5. 50 с (0).

21. Під час оцінки окуло-вестибулярного рефлексу для діагностики смерті мозку зрошення зовнішнього слухового проходу роблять холодною водою у кількості:

1. 50 мл (0).
2. 25 мл (0).
3. 100 мл (100).
4. 150 мл (0).
5. 250 мл (0).

22. У разі встановлення діагнозу смерті мозку тривалість спостереження з використанням обов'язкових клінічних критеріїв повинна бути не менше:

1. 2 год (0).
2. 6 год (20).
3. 12 год (100).
4. 18 год (0).
5. 24 год (0).

23. У разі встановлення діагнозу смерті мозку з використанням тестів, які підтверджують смерть мозку, смерть констатують за відсутності мозкового кровообігу за даними транскраніальної доплерографії:

1. Виконаної тричі з проміжком 30 хв (100).
2. Виконаної двічі з проміжком 10 хв (0).
3. Виконаної тричі з проміжком 60 хв (0).
4. Виконаної тричі з проміжком 120 хв (0).
5. Виконаної один раз (одноразово) (0).

24. У коматозному стані і з ознаками безповоротного ураження головного мозку, потенційними донорами вважають:

1. *Усіх пацієнтів (100).*
2. *Пацієнтів не старше 60 років (0).*
3. *Пацієнтів не старше 65 років (0).*
4. *Пацієнтів не старше 70 років (0).*
5. *Пацієнтів не старше 75 років (0).*

25. Лікар, що лікує пацієнта, якого розглядають як потенційного донора, повинен якомога раніше поінформувати про такого хворого бригаду вилучення донорських органів для:

1. *Координації ведення пацієнта та контактів з його родичами (100).*
2. *Діагностики у пацієнта смерті мозку (0).*
3. *Виключення у пацієнта інфекційних захворювань (0).*
4. *Виключення у пацієнта онкологічних захворювань (0).*

26. Не буде протипоказанням для донорства наявність у потенційного донора:

1. *ВІЛ-інфікованості (0).*
2. *Туберкульозу (0).*
3. *Раку (0).*
4. *Сепсису (0).*
5. *Пухлин головного мозку без метастазу (100).*

27. Органне донорство протипоказано у осіб:

1. *Хворих на наркоманію (100).*
2. *Госпіталізованих у стані алкогольного сп'яніння (0).*
3. *Із раком шкіри (0).*
4. *Із пухлинами головного мозку без метастазу (0).*
5. *Які палять (0).*

28. Органне донорство протипоказано при:

1. *Сепсисі (100).*
2. *Тривалому інсулінозалежному цукровому діабеті (0).*
3. *Віці донора старше 70 років (0).*
4. *Артеріальній гіпертензії (0).*
5. *Тяжких судинних захворюваннях (0).*

29. У разі первинного ураження мозку для встановлення клінічної картини смерті мозку тривалість спостереження повинна бути не менше:

1. *6 год (0).*
3. *18 год (0).*
5. *Не має значення (0).*
2. *12 год (100).*
4. *1 доби (0).*

30. Яке дослідження з виявлення відсутності функції великих півкуль і стовбура головного мозку дозволяє припинити подальше спостереження за донором?

1. *Артеріовенозна різниця парціального тиску кисню в артерії та югулярній вені (100).*

2. За даними реоенцефалографії (0).
 3. За даними електроенцефалографії (0).
 4. За даними клінічного неврологічного спостереження (0).
- 31.** Мінімальний допустимий систолічний артеріальний тиск у разі встановлення діагнозу смерті мозку на підставі клінічних критеріїв дорівнює:
1. 90 мм рт. ст. (100).
 2. 100 мм рт. ст. (0).
 3. 80 мм рт. ст. (0).
 4. 60 мм рт. ст. (0).
 5. Не має значення (0).
- 32.** Укажіть на клінічні критерії, які обов'язкові для встановлення діагнозу смерті мозку:
1. Повна та стійка відсутність свідомості (кома), атонія м'язів (25).
 2. Атонія усіх м'язів, відсутність реакції на біль (25).
 3. Відсутність зіничних, корнеальних, окулоцефалічних, окуловестибулярних рефлексів (25).
 4. Усе перераховане (100).
- 33.** До складу консилиуму зі встановлення діагнозу смерті мозку не входить:
1. Лікар-анестезіолог (0).
 2. Лікар-невропатолог (0).
 3. Лікар-трансплантолог (100).
 4. Лікар-судмедексперт (0).
- 34.** Факт смерті потенційного донора встановлює:
1. Лікар-анестезіолог медичного закладу (0).
 2. Консилиум лікарів відповідного закладу охорони здоров'я або наукової установи (100).
 3. Консилиум лікарів-трансплантологів (0).
 4. Головний лікар медичного закладу або наукової установи (0).
- 35.** Під час встановлення діагнозу смерті мозку з використанням роз'єднувального тесту смерть мозку констатується за відсутності дихальних рухів після відключення пацієнта від дихального апарату і підвищення парціального тиску вуглекислого газу в артеріальній крові кінцівки до:
1. 30 мм рт. ст. (0).
 2. 40 мм рт. ст. (0).
 3. 50 мм рт. ст. (0).
 4. 60 мм рт. ст. (100).
 5. 70 мм рт. ст. (0).
- 36.** Діагноз смерті мозку у потенційного донора з працюючим серцем може бути встановлений під час використання обов'язкових тестів не раніше, ніж через:
1. 2 год спостереження (0).
 2. 6 год спостереження (0).
 3. 12 год спостереження (100).
 4. 18 год спостереження (0).
 5. 24 год спостереження (0).

37. Діагноз смерті мозку у потенційного донора з працюючим серцем може бути встановлений під час використання як додаткового методу дослідження транскраніальної доплерографії через:

1. 30 хв спостереження (0).
2. 1,5 год спостереження (100).
3. 4 год спостереження (0).
4. 6 год спостереження (0).
5. 8 год спостереження (0).

38. Порядок констатації смерті людини на підставі смерті мозку визначається:

1. Законом України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині» (0).
2. Постановою Кабінету Міністрів України від 11.10.2000 р. № 96 (0).
3. Рекомендаціями ВООЗ (0).
4. Інструкцією, затвердженою Наказом МОЗ України від 25.09.2000 р. за № 226 з доповненнями, затвердженими Наказом МОЗ України від 3.07.2003 р. за № 257 (100).

39. У разі констатації смерті людини на підставі смерті мозку оформлюють такі документи:

1. Протокол встановлення смерті мозку (50).
2. Акт констатації смерті на підставі смерті мозку (50).
3. Усі відповіді правильні (100).

40. Тривалість спостереження під час встановлення діагнозу смерті мозку на підставі клінічних критеріїв становить:

1. 12 год (100).
2. 6 год (0).
3. 8 год (0).
4. 24 год (0).

41. У разі діагностики смерті мозку ретельний моніторинг та підтримання функцій інших органів повинно проводитися доти, доки:

1. Не буде реалізовано донорську програму (100).
2. Не будуть поінформовані родичі пацієнта (0).
3. Не буде юридичного вирішення питання щодо припинення реанімації (0).
4. Не буде поінформовано адміністрацію лікувального закладу (0).
5. Не припиниться серцева діяльність (0).

42. Ведення потенційного донора передбачає:

1. Проведення загальноприйнятих в інтенсивній терапії лікувальних заходів (0).
2. Допускає обмеження деяких лікувальних заходів (0).
3. Доповнює загальноприйняті заходи з медикаментозним захистом донорських органів (100).
4. Проведення мінімальних життєво забезпечувальних засобів (0).
5. Цілеспрямовану профілактику інфекційних ускладнень (0).

43. Стандартом ефективного кондиціювання донора з працюючим серцем є величина центрального венозного тиску:

1. 6 см водяного стовпчика (0).
2. 10 см водяного стовпчика (100).
3. 14 см водяного стовпчика (0).
4. 18 см водяного стовпчика (0).
5. 22 см водяного стовпчика (0).

44. Стандартом ефективного кондиціювання донора з працюючим серцем є величина систолічного артеріального тиску не менше за:

1. 140 мм рт. ст. (0).
2. 120 мм рт. ст. (0).
3. 100 мм рт. ст. (100).
4. 80 мм рт. ст. (0).
5. 60 мм рт. ст. (0).

45. Стандартом ефективного кондиціювання донора з працюючим серцем є величина погодинного діурезу не менше за:

1. 100 мл/год (100).
2. 120 мл/год (0).
3. 80 мл/год (0).
4. 60 мл/год (0).
5. 40 мл/год (0).

46. Із метою відновлення внутрішньосудинного об'єму у трупного донора використовується все, крім:

1. Кристалоїдів (0).
2. Колоїдів (0).
3. Мезатону (100).
4. Компонентів крові (0).

47. Які з перерахованих чинників збільшують відсоток здатності відновити функціонування кори головного мозку після зупинки кровообігу?

1. Застосування блокаторів кальцієвих каналів (40).
2. Гіпотермія (40).
3. Поміркована гіпервентиляція (40).
4. Усі попередні відповіді (100).
5. Застосування ноотропних препаратів (0).
6. Поміркована артеріальна гіпотензія (0).
7. Застосування препаратів тіобарбітурової кислоти (0).

48. Під час реанімаційних заходів існує великий ризик ушкодження мозку (за інших рівних умов) у випадках:

1. Зупинки серця у разі асфіксії (100).
2. Первинна зупинка серця (0).

49. Інформативні симптоми ефективності ШВЛ будуть такі, за винятком:

1. Екскурсій грудної клітки, синхронних із диханням (0).
2. Наявність газового потоку з дихальних шляхів пацієнта на видиху (0).
3. Розширення надчеревної ділянки синхронно з вдихом (100).
4. Фізіологічного кольору шкірного покриву і видимих слизових оболонок (0).

50. Який симптом став первинним для постановки діагнозу припинення кровообігу:

1. Відсутність серцевих тонів при аускультції (0).
2. Відсутність пульсації на *a. carotis* (100).
3. Відсутність ритмічного спонтанного дихання (0).
4. Розширені зіниці, які не реагують на світло (0).

51. Субоптимальним у донора з працюючим серцем вважають такий кліренс креатиніну:

1. 40 мл/хв (0).
3. 60 мл/хв (0).
5. 80 мл/хв (0).
2. 50–60 мл/хв (100).
4. 70 мл/хв (0).

52. Несприятливим у донора з працюючим серцем вважають такий кліренс креатиніну:

1. Менше 40 мл/хв (0).
4. Менше 70 мл/хв (0).
2. Менше 50 мл/хв (100).
5. Менше 8 мл/хв (0).
3. Менше 60 мл/хв (0).

53. За умов неприпустимо низького рівня кліренсу креатиніну у донора з працюючим серцем:

1. Можлива трансплантація обох нирок від цього донора одному реципієнту (100).
2. Дається відмова на вилучення нирок для їх трансплантації (0).
3. Нирку від такого донора пересаджують реципієнту з меншою масою тіла (0).
4. Таку нирку пересаджують реципієнту з невідкладними показаннями (0).
5. Рішення про пересадку приймають за результатами біопсії (0).

54. Ідеальним є такий вік ниркового донора:

1. 10–50 років (100).
4. 20–60 років (0).
2. 30–70 років (0).
5. 5–70 років (0).
3. 5–45 років (0).

55. Трансплантацію нирки протипоказано від донора, оперованого з діагнозом пухлини мозку:

1. Гангліоми (0).
2. Епідермоїдної кісти (0).
3. Високо диференційованої тератоми (0).
4. Медулобластоми (100).
5. Епіндіоми (0).

56. Живим донором може бути:

1. Громадянин України (0).
2. Будь-яка дієздатна особа (40).
3. Повнолітня дієздатна особа (100).
4. Лише повнолітній громадянин України (40).

57. У живого донора може бути взятий як гомотрансплантат:
 1. Лише один із парних органів, або частина органа, або частина іншого анатомічного матеріалу (100).
 2. Лише нирка (0).
 3. Лише один із парних органів (0).
 4. Нирка, доля печінки, серце (20).
58. Трансплантація органа від живого донора дозволяється, коли:
 1. Донор є повнолітньою дієздатною особою (0).
 2. Донор і реципієнт перебувають у шлюбі або є близькими родичами (100).
 3. Донор і реципієнт є близькими друзями (0).
 4. На це є згода донора (0).
59. Не допускається взяття гомотрансплантатів у живих осіб, які:
 1. Перенесли у дитинстві кореву інфекцію (0).
 2. Мають вік понад 55 років (0).
 3. Страждають на тяжкі психічні розлади (100).
 4. Хворі на цукровий діабет (0).
60. Під час трансплантації нирок від живих родинних донорів порівняно з трансплантацією нирок від трупного донора:
 1. Немає відмінностей у виживанні трансплантатів (0).
 2. Немає відмінностей у виживанні реципієнтів (0).
 3. Виживання трансплантата вище (0).
 4. Виживання трансплантата і реципієнта вище (100).
 5. Немає відмінностей у виживанні пацієнтів і трансплантатів (0).
61. Віковим обмеженням для живого родинного донора нирки є вік менше:
 1. 18 років (100).
 3. 14 років (0).
 5. 22 років (0).
 2. 16 років (0).
 4. 20 років (0).
62. Не допускається взяття гомотрансплантатів у живих осіб, які:
 1. Похилого віку (0).
 2. Перебувають у місцях відбування покарання (100).
 3. Страждають на гіпертонічну хворобу (0).
 4. Перенесли скарлатину у дитячому віці (0).
63. Не є протипоказанням для живого родинного донорства:
 1. Цукровий діабет (0).
 4. Каміні нирок (0).
 2. Наркоманія (0).
 5. Протеїнурія більше 0,3 г/л (0).
 3. Вживання алкоголю (100).
64. Після всебічного обстеження потенційного живого родинного донора і виключення протипоказань, остаточне рішення про донацію органа приймається тільки після отримання:
 1. Усної згоди донора 0 (0).
 2. Інформованої згоди донора (0).
 3. Юридичного оформлення згоди донора (100).
 4. Згоди донора та його родичів (0).
 5. Юридичного оформлення згоди донора та його родичів (0).

65. Серед проблем, із якими рідко стикаються, у живого родинного донора в післяопераційному періоді найбільш імовірною є:

1. *Хірургічні ускладнення в ранньому післяопераційному періоді (0).*
2. *Пролонгація тимчасових втрат, пов'язаних із донорством (0).*
3. *Фізична шкода, пов'язана з операцією (0).*
4. *Ризик погіршення функцій нирки, яка залишилась (0).*
5. *Жаль щодо рішення стати родинним донором (100).*

66. Імовірність летального кінця у результаті операції у живого родинного донора, за даними мультицентрових досліджень, становить:

1. *0,03 % (100).*
2. *0,1 % (0).*
3. *0,15 % (0).*
4. *0,3 % (0).*
5. *0,5 % (0).*

67. Живий родинний донор, який юридично оформив згоду на нефректомію для подальшої трансплантації видаленої нирки своєму родичу:

1. *Зобов'язаний реалізувати свою згоду (0).*
2. *Може тимчасово утриматись від операції (0).*
3. *У разі відмови повинен компенсувати моральну шкоду реципієнтові (0).*
4. *Має право відмовитись від даної ним згоди (100).*
5. *Може відмовитись від операції тільки у разі виявлення протипоказань (0).*

68. Живе родинне донорство реалізується:

1. *Тільки на альтруїстичній основі (100).*
2. *На основі комерційних відносин між родичами (0).*
3. *На основі комерційних відносин із державою (0).*
4. *На основі комерційних відносин із приватним підприємством (0).*
5. *На основі компенсації накладних витрат (плата за проїзд, помешкання тощо) (0).*

69. Хто з населення України більш прихильно ставиться до трансплантації:

1. *Люди з повною вищою освітою (100).*
2. *Люди з неповною вищою освітою (50).*
3. *Люди з середньою освітою (0).*
4. *Люди з неповною середньою освітою (0).*

70. У випадках, коли реципієнт не досяг п'ятнадцятирічного віку чи визнаний судом недієздатним, трансплантація застосовується:

1. *За вирішенням відповідального трансплантолога відповідного закладу охорони здоров'я чи наукової установи (0).*
2. *За згодою об'єктивно інформованих його батьків або інших законних представників (100).*
3. *За рішенням консилиуму лікарів відповідного закладу охорони здоров'я чи наукової установи (50).*

71. У невідкладних випадках, коли існує реальна загроза життю реципієнта, його згода або згода його законних представників для застосування трансплантації:
1. *Не потрібна (100).*
 2. *Обов'язкова (0).*
 3. *Бажана (50).*
72. Оцінка реципієнта перед трансплантацією повинна включати:
1. *Обов'язкове медичне та психологічне обстеження (100).*
 2. *Додаткові діагностичні процедури (40).*
 3. *Повне соціальне та етичне обстеження (0).*
 4. *Додаткові лікувальні процедури (0).*
73. У черзі на трансплантацію можна вважати пріоритетними такі групи пацієнтів:
1. *Діти або пацієнти з кращим матеріальним становищем (0).*
 2. *Пацієнти, що мають високий соціальний статус (0).*
 3. *Діти або пацієнти, які перебувають у надзвичайно тяжкому стані (100).*
 4. *Пацієнти, які можуть зробити матеріальний внесок до лікарні (0).*
74. Операційні записи під час трансплантації мають містити усе, крім:
1. *Часу теплової та холодової ішемії (0).*
 2. *Типу розчинів, які використовують для перфузії та повторної перфузії (0).*
 3. *Консиліуму для вирішення у необхідності трансплантації (100).*
 4. *Оцінки повторної перфузії органів та інтраопераційної функції трансплантата (0).*
 5. *Описання хірургічного втручання (0).*
75. Чітке відстеження та документування результатів трансплантації є передумовою усього процесу трансплантації:
1. *Це є головним етапом процесу забезпечення якості усієї процедури (100).*
 2. *Із наукових причин (60).*
 3. *Для визначення заходів, які слід вжити для постійного вдосконалення програми трансплантації (80).*
 4. *Для поширення конфіденційної інформації (0).*
76. Догляд за живими донорами органів має здійснюватися протягом усього їх життя з метою:
1. *Діагностики та лікування пізніх ускладнень, пов'язаних із донацією органів (100).*
 2. *Контролю діагностичних методів дослідження (0).*
77. Для чого рекомендують створювати реєстри живих донорів?
1. *Для оцінки рівня смертності донорів і рівня захворюваності після донації (100).*
 2. *Для відстеження донорів і консультування тих, хто планує стати живим донором (90).*
 3. *Для встановлення місць проживання донорів (0).*

78. Свідома згода – це процедура, коли:

1. Інформація про процес донації надається донору або найближчому родичу донора без тиску, з можливістю ставити запитання, після чого отримується задокументована згода (100).
2. Інформація про процес донації надається донору або найближчому родичу донора без тиску, з можливістю ставити запитання, після чого отримується свідомо усна згода (0).

79. Зазначені вище положення дозволяють здійснення платежів, які не є фінансовою вигодою або перевагою, крім:

1. Компенсації живим донорам за втрату прибутків та інші виправдані витрати, що виникли внаслідок вилучення або пов'язаних із ним медичних обстежень (0).
2. Виплати обґрунтованої суми за належні медичні або пов'язані з ними технічні послуги, що надаються у зв'язку з трансплантацією (0).
3. Компенсації у разі нанесення шкоди внаслідок вилучення органів або тканин у живих осіб (0).
4. Виплати за надання організації донації (100).

80. Взяття гомотрансплантата у живого донора дозволяється:

1. На підставі висновку консиліуму лікарів відповідного закладу охорони здоров'я чи наукової установи (30).
2. Після його всебічного медичного обстеження (30).
3. За умови, що завдана здоров'ю донора шкода буде меншою, ніж небезпека для життя, що загрожує реципієнтові (30).
4. Усе перераховане (100).

81. У живого донора може бути взято гомотрансплантат лише за наявності:

1. Його письмової заяви про це, підписаної свідомо і без примушування (30).
2. Після надання йому лікарем, який лікує, об'єктивної інформації про можливі ускладнення для його здоров'я (30).
3. Інформованості про його права у зв'язку з виконанням донорської функції (30).
4. Усе перераховане (100).

82. Регламент живого органного донорства забезпечує все, крім:

1. Донор повинен вказати про свою згоду на взяття у нього гомотрансплантата і про поінформованість стосовно можливих наслідків (0).
2. Донор не повинен надавати документи, що засвідчують спорідненість до реципієнта (100).
3. Підпис донора на заяві засвідчується у встановленому законодавством порядку (0).
4. Заява донора додається до його медичної документації (0).

83. У разі смерті донора, його зараження інфекційною хворобою, виникнення у нього інших хвороб чи розладів здоров'я у зв'язку з виконанням ним донорської функції він підлягає:

1. *Обов'язковому державному страхуванню в порядку, встановленому Кабінетом Міністрів України 100 (0).*
2. *Обов'язковому державному страхуванню та обов'язковому недержавному страхуванню (60).*
3. *Не підлягає страхуванню (0).*

84. Інвалідність донора у зв'язку з виконанням ним донорської функції:

1. *Прирівнюється до інвалідності унаслідок трудового каліцтва або професійного захворювання (100).*
2. *Не береться до уваги, оскільки він дав добровільну інформовану згоду на донорство (0).*

85. Хто, за світовими даними, має матеріальну відповідальність за трансплантацію органів?

1. *Пацієнт (30).*
2. *Страхова компанія (50).*
3. *Держава (100).*
4. *Родичі пацієнта (0).*

86. Яка з мотивацій серед громадян України найбільш поширена?

1. *Родичі дозволяють лікарям пересадити органи близької людини (у разі її загибелі) через усвідомлення, що таким чином вони рятують комусь життя (100).*
2. *Родичі дозволяють лікарям пересадити органи близької людини (у разі її загибелі) через усвідомлення, що таким чином часточка близької людини буде жити і після її смерті (100).*

87. Який страх стосовно трансплантації найбільш поширений у суспільстві?

1. *Спекуляція з боку лікарів (100).*
2. *Штучне продовження життя пацієнта (50).*
3. *Будуть народжуватися мутанти (0).*

88. Де людина може заявити про заповідання на свої органи після смерті?

1. *Водійські права (30).*
2. *Картка соцстрахування (30).*
3. *Страхування життя (30).*
4. *Особисто подати дані до Координаційного центру трансплантації (30).*
5. *Усе перераховане (100).*

89. Тих, хто вважає можливою трансплантацію органів від живого рідинного донора для порятунку його невиліковного родича, більше серед:

1. *Людей старшого віку (0).*
2. *Молоді (100).*
3. *В усіх вікових категоріях (90).*

90. Психологічну оцінку донора органів повинен проводити лікар:

1. *Що лікує (0).*
2. *Завідуючий відділенням (0).*
3. *Анестезіолог (0).*
4. *Не залучений до лікування (100).*
5. *Хірург, що робив операцію (0).*

- 91.** Комп'ютерна система реєстрації в трансплантації органів забезпечує:
1. Автентичність, цілісність і конфіденційність (100).
 2. Повну доступність пацієнтів та персоналу до інформації (0).
 3. Будь-якого допустимого строку зберігання (0).
- 92.** Якщо кандидату на трансплантацію нирки необхідно перелити донорську цільну кров, її кількість має становити не більше, ніж:
1. 400 мл (0).
 3. 800 мл (0).
 5. 1200 мл (100).
 2. 600 мл (0).
 4. 1000 мл (80).
- 93.** Якщо кандидату на трансплантацію нирки необхідно перелити кров, то це треба виконати не пізніше, ніж за:
1. 3 дні до трансплантації (0).
 2. 7 днів до трансплантації (0).
 3. Кілька тижнів до трансплантації (100).
- 94.** Інтраопераційне переливання крові під час трансплантації нирки:
1. Суттєво не впливає на результат пересадки (100).
 2. Погіршує результат пересадки (0).
 3. Покращує результат пересадки (0)
 4. Погіршує результат при високому рівні панель-реактивних антитіл (0)
 5. Покращує результат при низькому рівні панель-реактивних антитіл (0).
- 95.** Кандидатами на трансплантацію нирки можуть бути всі пацієнти з термінальною хронічною нирковою недостатністю, крім тих, у кого є абсолютні протипоказання:
1. Це твердження є недостатньо обґрунтованим (0).
 2. Це правильно (100).
 3. Це твердження неправильне (0).
- 96.** Абсолютним протипоказанням для трансплантації нирок є:
1. Тривалий строк лікування діалізом (0).
 2. Наявність рецидивуючих інфекцій (0).
 3. Наявність пухлин (0).
 4. Наявність шлунково-кишкових захворювань (0).
 5. Наявність ВІЛ-інфекції (100).
- 97.** Абсолютним протипоказанням для трансплантації нирки не буде:
1. Сепсис (0).
 2. Хронічний гепатит (100).
 3. Неконтрольований канцероматоз (0).
 4. Міліарний туберкульоз (0).
 5. Наявність ВІЛ-інфекції (0).
- 98.** Кандидати на трансплантацію нирки повинні пройти скринінгове обстеження з метою виключення пухлин, найбільш частими з яких є:
1. Рак щитоподібної залози (0).
 4. Рак шкіри (0).
 2. Нирковоклітинний рак (100).
 5. Рак печінки (0).
 3. Пухлини головного мозку (0).

99. Пацієнтам після нефректомії у зв'язку з випадково виявленим нирковоклітинним раком без метастазу трансплантація нирки може бути виконана в термін не менше, ніж через:

- | | | |
|----------------|------------------|-----------------|
| 1. 6 міс (0). | 3. 18 міс (70). | 5. 36 міс (80). |
| 2. 12 міс (0). | 4. 24 міс (100). | |

100. Нирки у HCV інфікованих донорів можуть бути пересажені:

1. HCV-інфікованим реципієнтам (0).
2. HCV-інфікованим реципієнтам у разі їхньої згоди (100).
3. HCV-неінфікованим реципієнтам (0).
4. HCV-неінфікованим реципієнтам у разі їхньої згоди (0).
5. Не можуть бути рекомендовані для трансплантації (0).

101. Нирки від HBV-інфікованих донорів можуть бути пересажені:

1. HBsAg-позитивним реципієнтам (0).
2. HBsAg-позитивним реципієнтам у разі їхньої згоди 100 (0).
3. HBV-неінфікованим реципієнтам (0).
4. HBV-неінфікованим реципієнтам у разі їхньої згоди (0).
5. Не можуть бути рекомендовані для трансплантації (0).

102. Фокальний сегментарний гломерулосклероз:

1. Не є протипоказанням для трансплантації нирки (100).
2. Є протипоказанням для трансплантації нирки (0).
3. Є протипоказанням для пересадки нирки від живого донора (0).
4. Є протипоказанням для пересадки нирки від трупного донора (0).
5. Є протипоказанням для пересадки маргінальних нирок (0).

103. Мембранозний гломерулонефрит:

1. Не є протипоказанням для трансплантації нирки (100).
2. Є протипоказанням для трансплантації нирки (0).
3. Є протипоказанням для пересадки нирки від живого донора (0).
4. Є протипоказанням для пересадки нирки від трупного донора (0).
5. Є протипоказанням для пересадки маргінальних нирок (0).

104. IgA гломерулонефрит:

1. Не є протипоказанням для трансплантації нирки 100 (0).
2. Є протипоказанням для трансплантації нирки (0).
3. Є протипоказанням для пересадки нирки від живого донора (0).
4. Є протипоказанням для пересадки нирки від трупного донора (0).
5. Є протипоказанням для пересадки маргінальних нирок (0).

105. Вовчаночний нефрит:

1. Не є протипоказанням до трансплантації нирки (100).
2. Є протипоказанням до трансплантації нирки (0).
3. Є протипоказанням до пересадки нирки від живого донора (0).
4. Є протипоказанням до пересадки нирки від трупного донора (0).
5. Є протипоказанням до пересадки маргінальних нирок (0).

106. Нирковий амілоїдоз:

1. *Не в протипоказанням до трансплантації нирки (100).*
2. *Є протипоказанням до трансплантації нирки (0).*
3. *Є протипоказанням до пересадки нирки від живого донора (0).*
4. *Є протипоказанням до пересадки нирки від трупного донора (0).*
5. *Є протипоказанням до пересадки маргінальних нирок (0).*

107. Рецидив амілоїдозу після трансплантації нирки розвивається:

1. *У 10–40 % реципієнтів (100).*
2. *У 100 % реципієнтів (0).*
3. *Не розвивається (0).*
4. *У 10–15 % реципієнтів (80).*
5. *У 60–80% реципієнтів (0).*

108. Діабетична нефропатія:

1. *Не є протипоказанням до трансплантації нирки (100).*
2. *Є протипоказанням до трансплантації нирки (0).*
3. *Є протипоказанням до пересадки нирки від живого донора (0).*
4. *Є протипоказанням до пересадки нирки від трупного донора (0).*
5. *Є протипоказанням до пересадки маргінальних нирок (0).*

109. Методом вибору лікування реципієнтів, які страждають на термінальну стадію хронічної ниркової недостатності внаслідок первинної гіпероксалатурії, є:

1. *Програмний гемодіаліз (0).*
2. *Трансплантація нирки (0).*
3. *Трансплантація нирки та печінки (100).*
4. *Програмний гемодіаліз і трансплантація печінки (0).*
5. *Консервативне симптоматичне лікування (0).*

110. Після трансплантації нирки профілактика тромбозів:

1. *Необов'язкова, тому що уремія знижує коагуляційний потенціал (0).*
2. *Необов'язкова у зв'язку з низьким гематокритом (0).*
3. *Небажана у зв'язку з загрозою кровотечі (0).*
4. *Небажана у зв'язку з високим артеріальним тиском (0).*
5. *Обов'язкова у зв'язку з високим ризиком тромбоутворення (100).*

111. Цукровий діабет у реципієнтів ниркового трансплантата:

1. *Збільшує ризик тромбоутворення (100).*
2. *Зменшує ризик тромбоутворення (0).*
3. *Не впливає на тромбоутворення (0).*
4. *Посилює ризик кровотечі (0).*
5. *Знижує ризик кровотечі (0).*

112. Атеросклероз у трансплантаційних реципієнтів:

1. *Збільшує ризик тромбоутворення (100).*
2. *Зменшує ризик тромбоутворення (0).*
3. *Не впливає на тромбоутворення (0).*
4. *Посилює ризик кровотечі (0).*
5. *Знижує ризик кровотечі (0).*

113. Відстрочена функція ниркового трансплантата:

1. Збільшує ризик тромбоутворення (100).
2. Зменшує ризик тромбоутворення (0).
3. Не впливає на тромбоутворення (0).
4. Посилює ризик кровотечі (0).
5. Знижує ризик кровотечі (0).
6. Протипоказано у зв'язку з подальшим більш тонким перебігом діабету (0).

114. Найбільш частою причиною технічних проблем під час трансплантації нирки є:

1. Захворювання тазових магістральних судин (100).
2. Захворювання судин ниркових трансплантатів (0).
3. Недостатня довжина судин ниркового трансплантата (0).
4. Недостатні розміри ложа для укладки ниркового трансплантата (0).
5. Наявність асцити у трансплантаційного кандидата (0).

115. Похилий вік:

1. Не є протипоказанням для трансплантації нирки (100).
2. Є протипоказанням для трансплантації нирки (0).
3. Є протипоказанням для пересадки нирки від живого донора (0).
4. Є протипоказанням для пересадки нирки від трупного донора (0).
5. Є протипоказанням для пересадки маргінальних нирок (0).

116. У пацієнтів похилого віку трансплантація нирки:

1. Збільшує тривалість життя порівняно з діалізом (100).
2. Не збільшує тривалості життя порівняно з діалізом (0).
3. Як правило, протипоказана у зв'язку з наявністю супутніх захворювань (0).
4. Протипоказана у зв'язку з загрозою розвитку супутніх захворювань (0).
5. Робиться усім хворим за життєвими показниками (0).

117. Основною причиною летальності після трансплантації нирок є:

1. Серцево-судинні захворювання (100).
2. Шлунково-кишкові захворювання (0).
3. Канцероматоз (0).
4. Інфекційні захворювання (0).
5. Шлунково-кишкові ускладнення (0).

118. У разі повторної трансплантації після ранньої втрати ниркового трансплантата в результаті відторгнення під час попередньої трансплантації, ризик недостатності нового трансплантата:

1. Підвищується (100).
2. Зменшується (0).
3. Не підвищується. (0)
4. Залежить від рівня панель-реактивних антитіл (0).
5. Не залежить від рівня панель-реактивних антитіл (0).

119. У разі повторної трансплантації нефректомія безсимптомного ниркового трансплантата:

- 1. Повинна бути виконана за 1 міс до ретрансплантації (0).*
- 2. Повинна бути виконана за 6 міс до ретрансплантації (0).*
- 3. Повинна бути виконана за 1 рік до ретрансплантації (0).*
- 4. Повинна бути виконана за 6 кварталів до ретрансплантації (0).*
- 5. Не обов'язкова (100).*

120. Трансплантація нирки без попереднього діалізу дає:

- 1. Крайці результати (100).*
- 2. Крайці результати лише у дітей (0).*
- 3. Крайці результати тільки при цукровому діабеті (0).*
- 4. Гірші результати (0).*
- 5. Крайці результати тільки при живому донорі (0).*

121. Під час трансплантації нирки від донорів із непрацюючим серцем порівняно з трансплантацією нирки від класичного трупного донора:

- 1. Немає відмінностей у виживанні трансплантатів (0).*
- 2. Немає відмінностей у концентрації креатиніну в крові (0).*
- 3. Строк життя трансплантата коротший, а рівень креатиніну в крові вищий (100).*
- 4. Немає відмінностей у виживанні нирки і концентрації креатиніну в крові (0).*
- 5. Строк життя трансплантата короткий (0).*

122. Використання нирок від донорів із непрацюючим серцем:

- 1. Є недостатньо обґрунтованим (0).*
- 2. Протипоказано (0).*
- 3. Показане від молодих донорів (100).*
- 4. Показане тільки від донорів із черепно-мозковою травмою (0).*

123. Для оптимізації використання нирок від донорів із непрацюючим серцем необхідні:

- 1. Ефективна робота служби трансплантаційної координації (100).*
- 2. Внесення поправок до «Закону про трансплантацію органів» (0).*
- 3. Формування позитивної громадської думки про трансплантологію (0).*
- 4. Ефективна робота громади трансплантаційних реципієнтів (0).*
- 5. Згода кандидатів на трансплантацію нирки (0).*

124. У живого родинного донора повинна виконуватися нефректомія:

- 1. Праворуч (тому що права нирка розташована нижче за ліву) (0).*
- 2. Ліворуч (тому що довжина судин у лівій нирці більша, ніж у правій) (0).*
- 3. З боку, де нирка має магістральний тип судин (0).*
- 4. Краще (порівняно з контрлатеральною) функціонуючої нирки (0).*
- 5. Гірше (порівняно з контрлатеральною) функціонуючої нирки (100).*

125. Після нефректомії живий родинний донор:

1. *Повинен перебувати на диспансерному обліку, проходити регулярні обстеження (100).*
2. *Може не бути на диспансерному обліку (0).*
3. *Може бути взятий на облік після виявлення супутніх захворювань (0).*
4. *Може бути взятий на облік при захворюванні нирки, що залишилась (0).*
5. *Повинен бути під наглядом лікаря, якщо це дозволяють умови його праці (0).*

126. Сеанс гемодіалізу перед трансплантацією нирки повинен тривати не більше:

1. *2–3 год (100).*
2. *2 год (90).*
3. *4 год (0).*
4. *4,5 год (0).*
5. *5 год (0).*

127. Під час сеансу гемодіалізу перед трансплантацією необхідно:

1. *Досягнення сухої маси шляхом ультрафільтрації (0).*
2. *Уникати гіповолемії з метою профілактики відстроченої функції нирки, видалення рідини більше сухої ваги (100).*
3. *Уникати гіповолемії при передбачуваній первинній функції трансплантата (0).*
4. *Досягнення сухої ваги у разі прогнозу відстроченої функції трансплантата (0).*

128. Застосування після трансплантації нирки потрібної терапії у вигляді комбінації циклоспорину А зі зменшеними дозами преднізолону і азатіоприну порівняно із застосуванням тільки преднізолону та азатіоприну:

1. *Збільшує виживання трансплантата протягом 10 років на 15–20 % (100).*
2. *Збільшує виживання трансплантата протягом 10 років на 10–15 % (90).*
3. *Збільшує виживання трансплантата протягом 10 років на 30–40 % (0).*

129. Застосування циклоспорину після трансплантації нирки:

1. *Супроводжується артеріальною гіпертензією у 70–75 % хворих (100).*
2. *Супроводжується артеріальною гіпертензією у 60–70 % хворих (0).*
3. *Супроводжується артеріальною гіпертензією у 40–70% хворих (0).*
4. *Супроводжується артеріальною гіпертензією у 75–100 % хворих (0).*
5. *Не супроводжується артеріальною гіпертензією (0).*

130. Препаратом вибору в ході лікування артеріальної гіпертензії, яка є наслідком призначення циклоспорину, є:

1. *Блокатори кальцієвих каналів (100).*
2. *Гангліоблокатори (0).*
3. *Спазмолітики (0).*
4. *Інгібітори АПФ (0).*
5. *Адренолітики (0).*

- 131.** Механізм імуносупресивної дії циклоспорину А (сандимуну) зумовлений:
1. Пригніченням синтезу інтерлейкіну-2 через пригнічення кальци-нейрину (100).
 2. Пригніченням синтезу інтерлейкіну-1 через пригнічення кальци-нейрину (0).
 3. Пригніченням синтезу інтерлейкінів-2, 4, 7, 15 через mTOR пригнічення (0).
 4. Блокадою рецепторів до інтерлейкіну-2 (0).
 5. Пригніченням проліферації фібробластів (0).
- 132.** Механізм імуносупресивної дії мікофенолату мофетилу (селлсепту) зумовлений:
1. Пригніченням синтезу інтерлейкіну-2 через пригнічення кальци-нейрину (0).
 2. Пригніченням синтезу інтерлейкіну-1 через пригнічення кальци-нейрину (0).
 3. Пригніченням синтезу інтерлейкінів-2, 4, 7, 15 через mTOR пригнічення блокадою рецепторів до інтерлейкіну-2 (0).
 4. Пригніченням пуринового метаболізму і проліферації T- і В-лімфоцитів (100).
- 133.** Механізм імуносупресивної дії такролімусу (прографа) зумовлений:
1. Пригніченням синтезу інтерлейкіну-2 через пригнічення кальци-нейрину (100).
 2. Пригніченням синтезу інтерлейкіну-1 через інгібування кальци-нейрину (0).
 3. Пригніченням синтезу інтерлейкінів-2, 4, 7, 15 через mTOR інгібування (0).
 4. Блокадою рецепторів до інтерлейкіну-2 (0).
 5. Пригніченням пуринового метаболізму і проліферації T- і В-лімфоцитів (0).
- 134.** Частіше за інші для підтримувальної імуносупресивної терапії після трансплантації нирки застосовується комбінація таких препаратів:
1. Циклоспорин А, азатіоприн, преднізолон (100).
 2. Циклоспорин А, селсепт, преднізолон (0).
 3. Такролімус, рапамун, преднізолон (0).
 4. Такролімус, азатіоприн, преднізолон (0).
 5. Рапамун, азатіоприн, преднізолон (0).
- 135.** Ініціальна імуносупресія при трансплантації нирки повинна розпочинатись:
1. До включення трансплантата у кровотік (100).
 2. Після включення трансплантата у кровотік (0).
 3. Під час включення трансплантата у кровотік (0).
 4. Через добу після включення трансплантата у кровотік (0).
 5. Через дві доби після включення трансплантата у кровотік (0).

136. Трансплантаційний реципієнт повинен отримувати підтримувальні дози імуносупресантів:

1. Один раз на тиждень довічно (0).
2. У вигляді регулярних курсів (0).
3. Щоденно протягом року (0).
4. Щоденно довічно (100).
5. Через день (0).

137. Олігурія, яка розвинулася наприкінці першої доби після періоду адекватної функції пересадженої нирки, найчастіше є результатом:

1. Гіповолемії (100).
2. Медикаментозної нефротоксичності (0).
3. Перегину судин трансплантата (0).
4. Холодової ішемії (0).
5. Відторгнення (0).

138. Найчастіше причиною дисфункції ниркового трансплантата протягом першого року після операції є:

1. Медикаментозна нефротоксичність (0).
2. Перегин судин трансплантата (0).
3. Гострий тубулярний некроз (0).
4. Гостре відторгнення (100).
5. Пієлонефрит трансплантата (0).

139. Найбільш інформативним методом діагностики причини ре-
нальної дисфункції є:

1. Ультразвукова доплерографія (0).
2. Біопсія ниркового трансплантата (100).
3. Біохімічне дослідження крові (0).
4. Комп'ютерна томографія (0).
5. Зіставлення клінічних даних (0).

140. Після трансплантації нирки ЦМВ-позитивному реципієнтові прояви цитомегаловірусної інфекції, як правило, відмічаються через:

1. 1 тиж (0).
3. 2–4 міс (90).
5. 6 міс (0).
2. 5 тиж (0).
4. 3–4 міс (100).

141. Під час трансплантації нирки від ЦМВ-позитивного донора ЦМВ-негативному реципієнтові ганцикловір після операції з профілактичною метою пацієнтові з нормальною функцією трансплантата необхідно призначити перорально у дозі:

1. По 1000 мг×3 р/д протягом 2–12 тиж (100).
2. По 500 мг×2 р/д протяг 3–6 міс (0).
3. По 900 мг×4 р/д протягом 2–14 тиж (90).
4. По 50 мг×3 р/д протягом 1 тиж (0).
5. По 2000 мг×3 р/д протягом 2–3 днів (0).

142. У разі розвитку ЦМВ-інфекції після трансплантації нирки ганцицикловір із профілактичною метою пацієнтові з нормальною функцією трансплантата необхідно призначати внутрішньовенно у дозі:

1. По 5 мг/кг×2 р/д протягом 14 днів (0).
2. По 5 мг/кг×2 р/д протягом 10 днів (0).
3. По 10 мг/кг×2 р/д протягом 14 днів (0).
4. По 60 мг/кг×3 р/д протягом 14 днів (0).
5. По 1 мг/кг×1 р/д протягом 14 днів (0).

143. Якщо пацієнт – носій вірусу гепатиту В, це протягом першого півріччя після трансплантації нирки:

1. Не збільшує ризик розвитку опортуністичних інфекцій (0).
2. Збільшує ризик розвитку опортуністичних інфекцій (100).
3. Зменшує ризик розвитку опортуністичних інфекцій (0).
4. Збільшує ризик розвитку грибкових інфекцій (0).
5. Збільшує ризик розвитку інших вірусних інфекцій (0).

144. У носіїв вірусу гепатиту В потрібно на етапі індукційної імуносупресії уникати призначення:

1. AZ, AT, ОКТ-3 (100).
3. Селлсепту (0).
5. Азатіоприну (0).
2. Сандимуну (0).
4. Преднізолону (0).

145. Протягом першого року після трансплантації нирки серологічні дослідження на наявність гепатиту В, вірусних інфекцій необхідно виконувати:

1. Не менше 1 разу на рік (100).
4. Не менше 3 разів на рік (0).
2. Не менше 2 разів на рік (80).
5. Не менше 6 разів на рік (0).
3. Не менше 4 разів на рік (0).

146. Після трансплантації нирки гепатит С-інфікованому реципієнтові інтерферон необхідно призначати за абсолютними показниками, якщо у реципієнта мають місце:

1. Реплікація вірусу гепатиту С (100).
2. Трикратне підвищення АЛТ протягом трьох різних днів (0).
3. Гіпербілірубінемія (0).
4. Жовтяниця (0).
5. С-фіброзуючий холестатичний гепатит (0).

147. Протягом першого року після трансплантації нирки серологічні дослідження на наявність гепатиту С-вірусних інфекцій необхідно проводити:

1. Не менше 1 разу на рік (100).
4. Не менше 3 разів на рік (30).
2. Не менше 2 разів на рік (70).
5. Не менше 6 разів на рік (0).
3. Не менше 4 разів на рік (0).

148. Ознакою, яка дозволяє запідозрити гостре відторгнення трансплантата, є підвищення концентрації креатиніну в крові протягом 1–2 днів не менше, ніж на:

1. 10–25 % (100).
3. 60–75 % (0).
5. 100–150 % (0).
2. 25–30 % (0).
4. 75–100 % (0).

149. У ході діагностики гострої кризи відтогнення за вихідну точку береться концентрація креатиніну:

1. У нормі (0).
2. Остання (до початку підвищення) (100).
3. Найменша після операції (0).
4. За тиждень до підвищення (0).
5. За місяць до підвищення (0).

151. Під час лікування першого гострого відторгнення імуносупресивними препаратами першого ряду є:

1. Преднізолон (100).
3. Азатіоприн (0).
5. Рапамун (0).
2. Сандимун (0).
4. AZ, AT, OKT-3 (0).

152. У разі ефективної пульс-терапії гострого відторгнення преднізолоном мінімальний період, протягом якого вже не може бути відмічений позитивний клінічний ефект лікування, становить:

1. 1 день (0).
3. 4 дні (80).
5. 10 днів (0).
2. 2–3 дні (100).
4. 1 тиждень (0).

152. У термін більше року після трансплантації нирки регулярні лабораторні обстеження треба проводити:

1. Щомісячно (60).
4. 1 раз на рік (0).
2. 1 раз у 2–3 міс (100).
5. 1 раз у 2–3 тиж (0).
3. 1 раз у 4–6 міс (70).

153. У термін більше року регулярні поліклінічні огляди треба виконувати:

1. Щомісячно (0).
4. 1 раз на рік (60).
2. 1 раз у 2–3 міс (80).
5. 1 раз у 2–3 тиж (0).
3. 1 раз у 4–6 міс (100).

154. У разі наявності артеріальної гіпертензії після трансплантації нирки і за відсутності протеїнурії метою гіпотензивної терапії є зниження артеріального тиску до:

1. 125/75 мм рт. ст. і нижче (90).
2. 130/85 мм рт. ст. і нижче (100).
3. 140/95 мм рт. ст. і нижче (80).
4. 150/95 мм рт. ст. і нижче (0).
5. 160/100 мм рт. ст. і нижче (0).

155. У разі розвитку гострого пієлонефриту ниркового трансплантата введення внутрішньовенно антибактеріального препарату після нормалізації температури тіла повинно тривати:

1. 24 год (0).
3. 72 год (80).
5. 7 діб (0).
2. 48 год (100).
4. 4–5 діб (0).

156. У разі розвитку гострого пієлонефриту ниркового трансплантата антибактеріальна терапія після нормалізації температури тіла повинна тривати:

1. 3–4 тиж (100).
3. 4–7 днів (0).
5. 10–14 днів (90).
2. 2–3 дні (0).
4. 1 тиж (0).

157. У разі рецидиву вовчаночного нефриту після трансплантації нирки додаткове лікування полягає у:

1. Збільшенні дози стероїдів (0).
2. Збільшенні дози цитостатиків (0).
3. Збільшенні дози циклоспорину(0).
4. Збільшенні дози усіх імуносупресантів (0).
5. Немає потреби у додатковому лікуванні (100).

158. Довготривала імуносупресія після трансплантації нирки із застосуванням преднізолону ускладнюється патологічними переломами кісток у:

1. 1 % випадків (0).
3. 5 % випадків (0).
5. 15 % випадків (0).
2. 2 % випадків (100).
4. 10 % випадків (0).

159. Обговорення питання відміни призначеного преднізолону у реципієнтів ниркового трансплантата у термін більше 1 року після операції може бути рекомендовано:

1. Усім хворим (100).
2. У разі стабільної функції трансплантата (80).
3. У разі наявності катаракти (0).
4. У разі наявності артеріальної гіпертензії (0).
5. Не може бути рекомендовано (0).

160. Відміна призначеного преднізолону у реципієнтів ниркового трансплантата у термін понад 1 року після операції може бути рекомендована:

1. Усім хворим (0).
2. У разі стабільної функції трансплантата (100).
3. У разі наявності катаракти (0).
4. У разі наявності артеріальної гіпертензії (0).
5. Не може бути рекомендовано (0).

161. Конверсію імуносупресивної терапії після трансплантації нирки рекомендовано:

1. Усім пацієнтам із метою зменшення токсичності (100).
2. Протипоказано у всіх випадках (0).
3. У разі розвитку ускладнень (0).
4. Тільки через 5 років після операції (0).
5. Тільки через 10 років після операції (0).

162. Діабетогенну дію імуносупресивних препаратів, які застосовуються після трансплантації нирки, в порядку зменшення може бути подано у такий спосіб:

1. Циклоспорин, преднізолон, селлсепт (100).
2. Селлсепт, циклоспорин, преднізолон (0).
3. Преднізолон, циклоспорин, селлсепт (0).
4. Циклоспорин, селлсепт, преднізолон (0).
5. Преднізолон, селлсепт, цик лоспорин (0).

163. Гіперліпідемічний ефект імуносупресивних препаратів, які застосовуються після трансплантації нирки, в порядку зменшення подано у такий спосіб:

1. Циклоспорин, преднізолон, сиролімус (0).
2. Сиролімус, циклоспорин, преднізолон (100).
3. Преднізолон, циклоспорин, сиролімус (0).
4. Циклоспорин, сиролімус, преднізолон (0).
5. Преднізолон, сиролімус, циклоспорин (0).

164. Найчастіше причиною артеріальної гіпертензії після трансплантації нирки у пізньому післяопераційному періоді є:

1. Хронічне відторгнення (0).
2. Прийом імуносупресивних препаратів (100).
3. Хронічний пієлонефрит (0).
4. Стеноз артерії трансплантата (0).

165. Артеріальна гіпертензія після трансплантації трупної нирки порівняно з трансплантацією нирки від живого донора розвивається:

1. Частіше (100).
2. Рідше (0).
3. Частіше у дітей (0).
4. З однаковою частотою (0).
5. Частіше у реципієнтів похилого віку (0).

166. У разі потреби лікування артеріальної гіпертензії шляхом корекції імуносупресивної терапії оптимальним є відміна призначеного:

1. Преднізолону (100).
2. Циклоспорину (0).
3. Азатіоприну (0).
4. Преднізолону і циклоспорину (0).
5. Циклоспорину і азатіоприну (0).

167. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які мають протеїнурію, після трансплантації нирки оптимальним є призначення:

1. Блокаторів кальцієвих каналів (0).
2. Інгібіторів АПФ (100).
3. Гангліоблокаторів (0).
4. Спазмолітиків (0).
5. Бета-адреноблокаторів (0).

168. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією після трансплантації нирки з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, які не мають протеїнурії, оптимальним є призначення:

1. Блокаторів кальцієвих каналів+інгібіторів АПФ (100).
2. Інгібіторів АПФ+гангліоблокаторів (0).
3. Гангліоблокаторів+спазмолітиків (0).
4. Спазмолітиків+інгібіторів АПФ (0).
5. Адреноблокаторів+гангліоблокаторів (0).

168. Уразі наявності гіперліпідемії після трансплантації нирки критерієм ефективності ліпідознижувальної терапії (режим, дієта, конверсія імуносупресії, статини) є рівень загального холестерину, який нижче:

1. 8 ммоль/л (0).
3. 6,2 ммоль/л (100).
5. 4 ммоль/л (0).
2. 7 ммоль/л (80).
4. 5 ммоль/л (80).

170. Побічною дією статинів під час лікування гіперхолестеринемії після трансплантації нирки у хворих, які отримують циклоспорин, є:

1. Міопатія (100).
4. Гіперплазія ясен (0).
2. Гіпертрихоз (0).
5. Тромбоцитопенія (0).
3. Артеріальна гіпертензія (0).

171. Цукровий діабет після трансплантації нирки діагностують при концентрації глюкози у крові вище:

1. 6 ммоль/л (80).
3. 7,5 ммоль/л (0).
5. 8 ммоль/л (80).
2. 6,5 ммоль/л (0).
4. 7 ммоль/л (100).

172. Критерієм ефективності і метою лікування цукрового діабету після трансплантації нирки є:

1. Зниження цукру крові до 6–7 ммоль/л (80).
2. Зниження цукру крові до 7–8 ммоль/л (0).
3. Зниження цукру крові до 8–10 ммоль/л (0).
4. Зниження цукру крові до 10–12 ммоль/л (0).
5. Забезпечення нормоглікемії (100).

173. Поширеність тютюнопаління після трансплантації нирки становить:

1. 25–40 % (100).
3. 5–10 % (80).
5. 2–5 % (0).
2. 1–2 % (0).
4. 50–70 % (0).

174. Ожиріння після трансплантації нирки діагностують при індексі маси тіла вище:

1. 30 кг/м² (100).
3. 20 кг/м² (0).
5. 50 кг/м² (0).
2. 35 кг/м² (90).
4. 40 кг/м² (0).

175. Найчастіше причиною розвитку лімфопроліферативних захворювань після трансплантації нирки є:

1. Вірус Епіштейна-Бара (100).
4. Herpes Zoster (0).
2. Цитомегаловірус (0).
5. Поліомавірус (0).
3. Вірус звичайного герпесу (0).

176. У разі встановлення діагнозу лімфопроліферативного захворювання і на початку противірусної терапії доза циклоспорину у реципієнтів ниркового алотрансплантата повинна бути:

1. Збільшена (0).
4. Зменшена на 50 % (100).
2. Залишена попередньою (0).
5. Відмінена (0).
3. Зменшена на 25 % (0).

177. У разі встановлення діагнозу лімфопроліферативного захворювання і на початку протівірусної терапії тривалість відміни або зниження дози імуносупресивних препаратів повинна становити:

1. 2–3 дні (0).
2. 1 тиждень (70).
3. Від кількох тижнів до кількох місяців (100).
4. 1 рік (0).
5. 2 роки (0).

178. Найчастішою причиною смерті у пізньому післяопераційному періоді після трансплантації нирки є (розташувати у порядку зменшення):

1. Інфекції, серцево-судинні захворювання (0).
2. Пухлини, інфекції, серцево-судинні захворювання (0).
3. Інфекції, пухлини, серцево-судинні захворювання (0).
4. Серцево-судинні захворювання, пухлини, інфекції (100).

179. Ризик розвитку пухлин після трансплантації нирки у реципієнта ниркового трансплантата порівняно з населенням такої самої вікової групи:

1. Однаковий (0).
2. Менший (0).
3. Вищий у 2 рази (70).
4. Вищий у 3–5 разів (100).
5. Вищий у 10–15 разів (0).

180. Серед імуносупресивних препаратів найбільшою мірою збільшує ризик розвитку пухлин після трансплантації нирки застосування:

1. Циклоспорину (0).
2. Преднізолону (0).
3. Азатіоприну (0).
4. Антилімфоцитарних антитіл (100).
5. Рапамуну (0).

181. Лікування туберкульозу у реципієнтів ниркового трансплантата порівняно із загальною популяцією повинно проводитись:

1. Триваліше (0).
2. Більшими дозами протитуберкульозних препаратів (0).
3. Меншими дозами протитуберкульозних препаратів (0).
4. Такими самими дозами протитуберкульозних препаратів і у такі ж терміни з урахуванням функції пересадженої нирки (100).

182. Із метою профілактики захворювань кісток пацієнтам, яким після трансплантації нирки проводиться імуносупресія, яка включає кортикостероїди, щоденне надходження кальцію в організм повинно бути не менше:

1. 100 мг (100).
2. 150 мг (90).
3. 1000 мг (0).
4. 1500 мг (0).
5. 3000 мг (0).

183. Найчастіше причиною анемії у пізньому періоді після трансплантації нирки є:

1. Погана функція ниркового трансплантата (100).
2. Використання інгібіторів пуринового синтезу (0).
3. Використання інгібіторів АПФ (0).
4. Використання антагоністів рецепторів до ангіотензину II (0).
5. Резистентність до еритропоетину (0).

184. При нормальній функції ниркового трансплантата настання вагітності після трансплантації нирки не протипоказане через:

1. 3 міс (0).
2. 6 міс (0).
3. 12 міс (60).
4. 18 міс (90).
5. 24 міс (100).

185. Вагітність при нормальній функції ниркового трансплантата:

1. Погіршує виживання ниркового трансплантат (0) а.
2. Погіршує виживання реципієнтів ниркового трансплантата (0).
3. Не впливає на виживання ниркового трансплантатаі реципієнта (100).
4. Збільшує виживання ниркового трансплантата реципієнта (0).
5. Збільшує виживання реципієнта (0).

186. Пологи вагітних, що перенесли трансплантацію нирки, рекомендується проводити:

1. Шляхом кесарева розтину (0).
2. Через природні родові шляхи (100).
3. Із застосуванням вакуум-екстракції (0).
4. Із застосуванням щипців (0).

187. Найбільш поширеним методом оцінки результатів трансплантації нирки є розрахунок актуріального виживання за методом:

1. Каплана-Маєра (100).
2. Фішера (0).
3. Стьюдента (0).
4. Вілкоксана (0).
5. Холмогорова (0).

188. Виживання пацієнта після трансплантації нирки розраховується:

1. Від дати пересадки до дати смерті або останнього огляду (обстеження) (100).
2. Від дати пересадки до повернення на лікування діалізом (0).
3. Від дати пересадки до дати видалення пересадженої нирки (0).
4. Від дати пересадки до повної втрати функції пересадженої нирки (0).
5. Від дати пересадки до дати смерті (0).

189. Виживання ниркового трансплантата після трансплантації нирки розраховується:

1. Від дати пересадки до дати смерті або останнього огляду (0).
2. Від дати пересадки до повернення на лікування діалізом (100).
3. Від дати пересадки до дати видалення пересадженої нирки (0).
4. Від дати пересадки до дати повної втрати функції пересадженої нирки (0).
5. Від дати пересадки до дати смерті. (0).

190. Виживання ниркового трансплантата при смерті з функціонуючим трансплантатом після трансплантації нирки розраховується:

1. Від дати пересадки до дати смерті або останнього огляду (0).
2. Від дати пересадки до дати видалення пересадженої нирки (0).
3. Від дати пересадки до дати повної втрати функції пересадженої нирки (0).
4. Від дати пересадки до дати смерті, якщо трансплантат не було вилучено (100).

191. Протягом першого місяця після трансплантації нирки або у процесі лікування гострого відторгнення надходження білка з їжею повинно становити:

- | | |
|----------------------------|-------------------------|
| 1. 1,3–1,5 г/кг/доб (100). | 4. 1–1,3 г/кг/доб (90). |
| 2. 0,9–1,3 г/кг/доб (80). | 5. 1,8–2 г/кг/доб (0). |
| 3. 1,5–1,8 г/кг/доб (80). | |

192. Калорійність харчування протягом першого місяця після трансплантації нирки або у процесі лікування гострого відторгнення трансплантата повинна становити:

- | | |
|-----------------------------|---------------------------|
| 1. 30–35 ккал/кг/доб (100). | 4. 45–55 ккал/кг/доб (0). |
| 2. 20–30 ккал/кг/доб (80). | 5. 55–60 ккал/кг/доб (0). |
| 3. 35–45 ккал/кг/доб (90). | |

193. Після трансплантації нирки на вуглеводи у раціоні харчування повинно припадати:

- | | |
|-----------------------------|---------------------------|
| 1. 30 % калорійності (100). | 4. 60 % калорійності (0). |
| 2. 40 % калорійності (80). | 5. 70 % калорійності (0). |
| 3. 25 % калорійності (90). | |

194. Після трансплантації нирки добова кількість вживаної кухонної солі у пацієнтів, що отримують циклоспорин, становить не більше:

- | | |
|---------------------|--------------------|
| 1. 3–4 г/доб (100). | 4. 8–10 г/доб (0). |
| 2. 1–2 г/доб (80). | 5. 6–8 г/доб (0). |
| 3. 4 г/доб (90). | |

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Багненко С.Ф. Асистолические доноры – полноценный ресурс ренальной трансплантации. Оптимальный протокол мероприятий / С.Ф. Багненко, Я.Г. Мойсюк, О.Н. Резник // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2003. – № 4. – С. 3–12.
2. Беляев А.Ю. Клинические аспекты проблемы первично нефункционирующего трансплантата почки / А.Ю. Беляев, Я.Г. Мойсюк // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2000. – № 1. – С. 18–26.
3. Введение в клиническую трансплантологию : труды Научного центра хирургии РАМН / под ред. Б.А. Константинова, С.А. Дзмишкевича. – М. : Медицина, 1993. – 350 с.
4. Вознесенская Т.С. Эффективность и токсичность циклоспорина А. Мониторинг концентрации (обзор литературы) / Т.С. Вознесенская // Нефрология и диализ. – 2005. – № 2. – С. 135–139.
5. Горбунов В.В. Зенапакс и селлсепт: оптимальная индукционная иммуносупрессия после трансплантации почки / В.В. Горбунов, Я.Г. Мойсюк, И.А. Милосердов / Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2003. – № 2. – С. 25–52.
6. Денисов В.К. Трансплантология/ В.К. Денисов. – К. : Наукова думка, 1998. – 248 с.
7. Державна цільова соціальна програма «Трансплантація» на період до 2012 року, затверджена постановою Кабінету Міністрів України від 08.10.2008 № 894. – Режим доступу: www.rada.gov.ua
8. Закон України від 16.07.1999 № 1007–XIV «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини» // Відомості Верховної Ради України (ВВР). – 1999. – № 41. – С. 377.
9. Збірник питань і тестових завдань, призначених для атестації лікарів та навчання лікарів-інтернів за фахом «Трансплантологія» / В.Ф. Саєнко, А.А. Костенко, В.К. Денісов [та ін.] ; за наук. ред. В.Ф. Саєнка та А.А. Костенка. – К. : Ніка-Центр, 2006. – 164 с.
10. Калачик О.В. Оптимизация иммунодепрессивного лечения после аллотрансплантации почки / О.В. Калачик // Нефрология и диализ. – 2000. – № 1–2. – С. 44–48.
11. Крисько З.О. Нормативно-правовий огляд основ здійснення трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині / З.О. Крисько // Європейські перспективи. – 2011. – № 1. – 65–71.
12. Урологические осложнения при трансплантации почки / Н.А. Лопаткин, М.Ф. Трапезникова, Д.В. Перлин, С.Б. Уренков. – М. : «ГЭОТАР-МЕД», 2004. – 224 с.

13. Мойсюк Я.Г. Роль микофенолатов в иммунодепрессивной терапии: вопросы эффективности и переносимости (обзор литературы) / Я.Г. Мойсюк // Нефрология и диализ. – 2004. – № 4. – С. 297–300.

14. Мойсюк Я.Г. Современные методы и перспективы изъятия и консервации почечных трансплантатов от асистолических доноров / Я.Г. Мойсюк, С.Ф. Багненко, О.Н. Резник, А.Ю. Беляев // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2003. – № 2. – С. 32–41.

15. Мойсюк Я.Г. Трансплантация почки от живого родственного донора – новый взгляд и подходы к проблеме / Я.Г. Мойсюк // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2001. – № 3–4. – С. 56–62.

16. Мойсюк Я.Г. Трансплантация почки от живого родственного донора / Я.Г. Мойсюк // Нефрология и диализ. – 2001. – № 3. – С. 328–334.

17. Підготовка до трансплантації нирки та диспансерне спостереження пацієнтів з трансплантованою ниркою : метод. реком. / М.О. Колесник, Р.А. Зограб'ян, М.В. Кулизький. – К., 2006. – 39 с.

18. Полушин Ю.С. Кризис в органном донорстве: роль образовательных программ в его преодолении / Ю.С. Полушин, О.Н. Резник, С.К. Сергиенко, И.В. Логинов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2009. – Т. 6, № 2. – С. 17–25.

19. Филиппев П.Я. Анализ донорского потенциала отделения общей реанимации: проблемы и перспективы его использования / П.Я. Филиппев, Ю.Я. Романовский, Р.Б. Ахметшин // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – Т. XI, № 4. – С. 86–91.

20. Актуальные проблемы пересадки органов / под ред. акад. Ю.М. Лопухина. – М. : Медицина, 1974. – 318 с.

21. Прокопенко Е.И. Вирусные инфекции и трансплантация почки (обзор литературы) / Е.И. Прокопенко // Нефрология и диализ. – 2003. – № 2. – С. 108–116.

22. Райниене Т. Трансплантация почки от живых доноров в возрасте старше 60 лет и ее отдаленные результаты / Т. Райниене // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 67–69.

23. Руководство по диализу / под ред. Д. Даугирдас, П. Блейк, Т. Инг ; пер. с англ. ; под ред. А.Ю. Денисова и В.Ю. Шило. – 3-е изд. – М. : Центр диализа. – Тверь : ООО «Издательство «Триада», 2003. – 744 с.

24. Руководство по трансплантации почки / под ред. Габриель М. Данович ; пер. с англ. ; под ред. Я.Г. Мойсюка. – 3-е изд. – Тверь : ООО «Издательство «Триада», 2004. – 472 с.

25. Сандриков В.А. Клиническая физиология трансплантированной почки / В.А. Сандриков, В.И. Садовников. – М. : МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 288 с.

26. Семенова Е.В. Трансплантация почки : учеб. пособие для врачей / Е.В. Семенова. – Ч. 2. – СПб. : МАПО, 2010. – 24 с.

27. Стеценко С.Г. Медичне право України : підручник / С.Г. Стеценко, В.Ю. Стеценко, І.Я. Сенюта. – К. : Всеукраїнська асоціація видавців «Правова єдність», 2008. – 507 с.

28. Столяревич Е.С. К вопросу о значении специфических факторов в патогенезе хронической трансплантационной нефропатии / Е.С. Столяревич, И.Г. Ким, И.М. Ильинский // Нефрология и диализ. – 2001. – № 3. – С. 335–344.

29. Тарабарко Н.В. Проблема трансплантации почек у больных с диабетической нефропатией // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2001. – № 3–4. – С. 23–28.

30. Томилина Н.А. Факторы риска позднего прекращения функции трансплантата / Н.А. Томилина, И.Г. Ким // Нефрология и диализ – 2000. – № 4. – С. 260–273.

31. Трансплантація нирки. Підготовка, донорське забезпечення, інтра- і післяопераційне ведення реципієнтів : метод. реком. / В.К. Денісов, В.В. Захаров, І.І. Деменкова. – Донецьк, 2006. – 52 с.

32. Трансплантология : рук-во / под ред. акад. В.И. Шумакова. – М. : Медицина, 1995. – 391 с.

33. Филиппев П.Я. Значение ранних дисфункций трансплантированной почки / П.Я. Филиппев, И.Б. Обух, А.С. Сокольский // Терапевтический архив. – 1989. – № 7. – С. 78–82.

ЗМІСТ

Передмова	3
Історія розвитку трансплантації нирки	4
Специфіка біоетики в трансплантології	14
Нормативно-правовий огляд основ здійснення трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині	18
Органна трансплантація. Органне донорство.	
Служба трансплант-координації	27
Підготовка до трансплантації нирки.	
Донорське забезпечення	37
Хірургічні аспекти пересадки нирки	33
Післяопераційне ведення реципієнтів	85
Сучасна імуносупресивна терапія	117
Тактика контролю стану живого родинного донора після нефректомії	145
Висновки	149
Тестові завдання для контролю знань	150
Список використаної літератури	180

Навчальне видання

В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ

***Навчальний посібник
для лікарів-інтернів***

Відповідальний за випуск

Н.М. Андон'єва



Редактор Є.В. Рубцов, М.В. Тарасенко
Комп'ютерна верстка О.Ю. Лавриненко

Формат А5. Ризографія. Ум. друк. арк. 11,5.
Тираж 200 прим. Зам. № 13-3099.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022
izdatknmu@mail.ru, izdat@knmu.kharkov.ua**

Свідцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.