

Зограб'ян Р.О. , Вороняк О.С. ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України,
м. Київ, Україна

Нові підходи до трансплантації нирки в Україні

For citation: *Počki. 2024;13(1):55-59. doi: 10.22141/2307-1257.13.1.2024.441*

Резюме. Кількість хворих на термінальну ниркову недостатність в Україні, як і в усьому світі, має тенденцію до збільшення. Трансплантація нирки залишається найбільш ефективним методом лікування таких пацієнтів. Після виконання першої у світі трансплантації нирки в 1933 році в Україні кількість таких операцій залишалася незначною (до 130 операцій на рік). У 2018–2020 роках через зміну деяких законів почалася реформа трансплантації в Україні. І в результаті кількість таких операцій з кожним роком зростає. Контроль за процесом трансплантації здійснюється ефективним новоствореним органом МОЗ України — Українським центром трансплант-координації. Відбувається створення нових трансплантологічних центрів, поліпшення імунологічного супроводу пар на трансплантацію за допомогою методик полімеразної ланцюгової реакції, потоківих цитометрів і твердофазних методів за рахунок HLA-типуювання донора і реципієнта за локусами A, B, C, DR, DQ, DP, виявлення анти-HLA-антитіл, алель-специфічних анти-HLA-антитіл з застосуванням Single Antigen Beads. Обстеження пацієнтів проводяться на дотрансплантаційному етапі та в рамках моніторингу після трансплантації. З огляду на воєнні дії, відсутність авіації та тривалий час діставання до клініки в деяких центрах з'явилася можливість консервації органів методами гіпотермічної або нормотермічної перфузії. Кількість операцій з трансплантацій органів зростає. У 2023 році було виконано декілька успішних симультанних трансплантацій серця і нирки, нирки і підшлункової залози. Актуальними залишаються проблеми подолання тканинної несумісності, вибір оптимального для даного хворого режиму імуносупресивної терапії, навчання нефрологів, більш широкого й ефективного застосування перфузійних машин, нових методів імуносупресивної терапії, вивчення особливостей трансплантації нирок від маргінальних донорів (кількість яких в Україні переважає), трансплантації нирки у високосенсибілізованих реципієнтів. Надзвичайно важливою є співпраця з нашими європейськими й американськими колегами для поліпшення віддалених результатів таких операцій.

Ключові слова: трансплантація нирки; вилучення і консервація органів; імуносупресивна терапія; ниркова недостатність; проблеми трансплантації нирок

Вступ

Статистика свідчить про те, що кількість хворих на термінальну ниркову недостатність збільшується в усьому світі [1]. У цьому плані Україна не є винятком, тому зростає число пацієнтів, які потребують нирково-замісної терапії. Оптимальним методом такої терапії у світі вважається трансплантація нирки (ТН), оскільки вона не тільки забезпечує кращу якість і тривалість життя, але й має економічні переваги.

Історія

Україна була серед піонерів трансплантації нирки: ще в далекому 1933 році український хірург Ю.Ю. Вороний [2] здійснив першу у світі трансплантацію нирки від померлої людини пацієнці з гострою нирковою недостатністю. Нова ера трансплантології в Україні почалась у 1972 році, коли в Київському НДІ урології була виконана перша успішна ТН від родинного донора командою хірургів-урологів на чолі з директором

© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Зограб'ян Рубен Овакимович, доктор медичних наук, завідувач відділу трансплантації нирки, ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, 03126, Україна; e-mail: 88rubenz@gmail.com; факс: +380(44)4542003, тел.: +380(73)1037250

For correspondence: Ruben Zograbian, MD, PhD, Head of the Department of Kidney Transplantation, State Institution "Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantation" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Heroiv Sevastopolya st., 30, Kyiv, 03126, Ukraine; e-mail: 88rubenz@gmail.com; fax: +380(44)4542003, phone: +380(73)1037250

Full list of authors information is available at the end of the article.

інституту професором В.С. Карпенком, а в 1976 році було створено перше в Україні відділення трансплантації нирки на чолі з професором Є.Я. Бараном. У наступні роки такі ж відділення були відкриті в Донецьку, Львові, Запоріжжі та Дніпрі [3]. Усі вони виконували до 130 ТН на рік, практично всі — від померлого донора, хоча потреба в таких операціях була значно вищою. Головною проблемою був дефіцит донорських органів, викликаний відсутністю чіткої законодавчої бази й небажанням реаніматологів співпрацювати з трансплантологами. У 1999 році Верховною Радою України був прийнятий перший закон про трансплантацію органів і тканин людини, але ситуація докорінно не змінилась. Розвиток трансплантаційної галузі медицини гальмувався: чи то не було запиту суспільства, чи то не було волі й бажання керівництва охорони здоров'я України. Не сприяли розвитку галузі й засоби масової інформації, які писали про трансплантацію органів лише в контексті «чорного бізнесу». У цей час у країні, як і раніше, проводили до 130 ТН на рік, але вже не від померлих, а від живих родинних донорів. Ситуація докорінно змінилась у 2018–2020 рр. з прийняттям нового закону про трансплантацію і цілої низки підзаконних актів, які врегульовують трансплантаційну діяльність. Цим законом в Україні була започаткована служба трансплант-координації на чолі з Українським центром трансплант-координації при МОЗ України. Але головне, на нашу думку, — це зміна ставлення керівних органів країни до проблеми, яка втілилась у створення мотиваційних важелів до розвитку галузі, а саме цільового фінансування закладів охорони здоров'я, які беруть участь у вилученні органів та їх трансплантації, а також проведення разом з громадськими організаціями позитивної пропаганди в суспільстві. Тож сьогодні можна констатувати суттєве збільшення кількості відділень і операцій з трансплантації нирки. Так, за 2023 рік, незважаючи на тяжку жорстоку війну з росією, у країні в понад 20 центрах виконано 394 трансплантації нирки і 2 симультанні трансплантації «нирка — підшлункова залоза» (61,7 % — від померлих і 38,3 % — від живих родинних донорів) [4]. Суттєву роль у поліпшенні якості надання трансплантаційної допомоги відіграє тісна співпраця українських лікарів зі своїми європейськими й американськими колегами.

Вилучення нирок у померлих донорів і їх консервація

Переважає більшість вилучень нирок здійснюється в рамках мультиорганних вилучень у донорів з констатованою смертю мозку [5]. Існує кілька консерваційних рішень, загальним принципом яких є обмеження пошкодження тканин унаслідок ішемічного ушкодження і запобігання йому. Основною формулою є наявність консервуючого розчину для протидії набряку і забезпечення стабільності клітинного скелета, а також буфера зі збалансованим електролітним складом для запобігання накопиченню внутрішньоклітинного ацидозу і мінімізації клітинного набряку. Концентрація натрію та калію в них є змінною, і залежно від того,

який рівень електроліту вищий, вони класифікуються як позаклітинні (кустодіол) і внутрішньоклітинні (Університету Вісконсин (UW)) відповідно.

Безперфузійна холодова консервація заснована на тому принципі, що охолодження органа пригнічує ферментативні процеси і шкідливий вплив анаеробної фази, викликає зниження клітинного метаболізму й уповільнює виснаження АТФ, отже, дозволяє клітині вижити довше поза людським тілом [6]. Проте запаси АТФ в органах виснажуються при холодному зберіганні, і, незважаючи на те, що гіпотермія усуває деякі шкідливі наслідки виснаження АТФ, посилюються пошкодження ендотелію трансплантата й запальні реакції, ступінь яких пов'язаний із тривалістю холодного зберігання (12–18–24 години) [7].

Гіпотермічна машинна перфузія (ГМП) заснована на безперервному потоці розчину консерванту, який циркулює всередині стерильного контуру при температурі між 4 і 7 °С. Розчин, що закачується в пульсуючому режимі безпосередньо в нирку, сприяє повному вимиванню крові й згустків, покращуючи таким чином проникнення компонентів перфузійного розчину в паренхіму, і дає вазопротекторний ефект. Крім того, динаміка перфузії дозволяє оцінити життєздатність у реальному часі й потенційне забезпечення субстратів для підтримки метаболічної активності, таких як фармакологічні агенти або поживні речовини (можлива оксигенація розчину). Крім того, біохімічний аналіз перфузату для виявлення маркерів пошкодження було описано щодо оцінки життєздатності органів і їх придатності до трансплантації. Проведені дослідження показали вірогідний позитивний ефект ГМП на результати ТН від субоптимальних донорів: рідше виникають відстрочена функція трансплантата і первинно нефункціонуючий трансплантат, нижче рівні креатиніну в кінці року після ТН. Крім того, зменшується кількість утилізованих органів, що дуже важливо в умовах дефіциту донорських органів.

Нормотермічна машинна перфузія (НМП) спрямована на підтримку фізіологічної температури органа, що дозволяє продовжувати біохімічні процеси, властиві клітинному метаболізму, поза людським тілом. Безперервна перфузія нирки при більш високих температурах (34–37 °С) з доставкою поживних речовин і кисню має перевагу щодо уникнення гіпотермічної травми та гіпоксії, таким чином НМП створює більш фізіологічне середовище, зберігаючи нирку. Щоб відновити повноцінний клітинний метаболізм під час збереження і до того, як трансплантат буде фактично пересаджено й перфузовано кров'ю реципієнта, орган забезпечується поживними речовинами і киснем. Носієм кисню зазвичай є еритроцити, але можуть бути й безклітинні перфузати. НМП надає більші можливості прогнозування функції ниркового трансплантата (НТ; за макроскопічним виглядом, показниками перфузії та маркерів ушкодження). Отже, розвиток технології динамічної перфузії органів значно розширює можливості оцінки й поліпшення метаболізму паренхіматозних клітин під час зберігання, його корекції, сприяючи таким чином розширенню пулу донорських органів і підвищенню їхньої якості.

Останніми роками для консервації донорських органів в Україні використовуються всі три загальноприйняті у світовій практиці методи із застосуванням консервуючих розчинів: кустодіол/плегістор (гістидин, триптофан, кетоглютарат), UW [8].

Імунологічні аспекти ТН

Успіх трансплантації залежить від подолання імунологічного бар'єра, у механізмах якого HLA-антигени є ключовими факторами активації імунної системи і, врешті, розвитку реакцій відторгнення транспланта, тому якісний підбір пар «донор — реципієнт» має велике значення. Для цього в Україні застосовуються: сумісність за ABO, cross match (CDC, FCXM), PRA скринінговий тест для виявлення анти-HLA-антитіл (виявляє наявність антитіл до HLA-антигенів 1-го і 2-го класів). При позитивному результаті тесту (понад 15 %) показано визначення алей-специфічних анти-HLA-антитіл (із застосуванням Single Antigen Beads). HLA-типівання проводиться за локусами A, B, C, DR, DQ, DP. Імунологічні обстеження виконуються за допомогою сучасного обладнання для проведення тестів полімеразної ланцюгової реакції, протокових цитометрів і твердофазних методів. Обстеження пацієнтів проводяться на дотрансплантаційному етапі й у рамках моніторингу після трансплантації. Для діагностики гострого і хронічного відторгнення широко застосовується пункційна біопсія трансплантованої нирки [9].

Шляхи вирішення проблеми дефіциту донорських органів

ТН від живих родинних донорів є ефективним способом лікування хворих з термінальною хронічною нирковою недостатністю (ТХНН) і дає кращі результати порівняно з ТН від трупних донорів (до речі, значна їх частка виконується в додіалізованому варіанті, який вважається найбільш сприятливим) — це нижча частота відстроченої функції НТ, більш швидке відновлення нормального рівня креатиніну крові, легший перебіг епізодів гострого відторгнення, кращі показники виживання НТ. Плановість операцій дозволяє провести ретельне обстеження й підготовку як потенційного донора, так і реципієнта, можлива трансплантація нирки від ABO-несумісного родинного донора. Вилучення нирки в живого донора виконується у вигляді відкритої, лапароскопічної чи робот-асистованої нефректомії. За 2023 рік в Україні було виконано 131 таку операцію, і це допомагає вирішити проблему дефіциту трупних органів.

Трансплантація нирки в дітей

Трансплантація нирки є ефективним методом лікування ТХНН у дітей і має очевидні переваги перед іншими методами нирково-замісної терапії, оскільки не тільки усуває азотемію, але й стимулює інтелектуальний і фізичний розвиток дитини і дозволяє досягти бажаної реабілітації пацієнтів. Трансплантацію нирки як метод лікування слід розглядати вже при появі показань до нирково-замісної терапії. Діаліз перед операцією може бути необхідний лише для поліпшення

нутритивного статусу дитини, досягнення бажаних розмірів: вага не менше за 8–10 кг (досягається зазвичай до 12–24 міс.), очікування відповідного сумісного донорського органа.

Комбінована трансплантація нирки і підшлункової залози

Цукровий діабет (ЦД) посідає важливе місце серед причин розвитку ТХНН. Щорічно одна третина нових випадків ТХНН зумовлена ЦД. Близько 40 % хворих на ТХНН страждає на ЦД, 12 % з них — інсулінзалежний ЦД 1-го типу, а 28 % — ЦД 2-го типу. ЦД посідає друге місце після хронічного гломерулонефриту в переліку нозологічних показань до трансплантації нирки. Патогенетично обґрунтованою для пацієнтів із ЦД 1-го типу є комбінована трансплантація нирки і підшлункової залози. В Україні в 2005–2006 рр. було виконано 3 таких операції від родинного донора з виживаністю реципієнтів і трансплантатів 33 %, у 2023 році — 2 успішні операції від померлого донора.

Основні клінічні проблеми трансплантації нирок

Актуальною залишається проблема подолання тканинної несумісності, що веде до гострого або хронічного відторгнення трансплантата. Причому останнє має особливе значення, оскільки є однією з основних причин втрати ниркового трансплантата. Тому важливе значення має призначення адекватної імуносупресивної терапії. Індивідуальний підхід до призначення імуносупресивних препаратів, вибір оптимального для даного хворого режиму імуносупресії може суттєво вплинути на віддалені результати операції.

Основні препарати, що використовуються для імуносупресії в Україні

Для індукційної імуносупресії зазвичай застосовуються: поліклональні антилімфоцитарні антитіла (ти-мглобулін, атгам); блокатори рецептора інтерлейкіну-2 (базиліксимаб/симулект). Вивчається можливість застосування стовбурових клітин кордової крові, уже отримані перші позитивні результати [10]. Для підтримуючої імуносупресії: інгібітори кальциневрину (ІКН) (такролімус, циклоспорин); інгібітори проліферації: препарати мікофенолової кислоти (МФК) (ММФ/селсепт, мікофенолат натрію/міфортин); m-TOR інгібітори (сиролімус/рапаміцин, еверолімус/сертикан); цитостатики: азатіоприн (імуран); глюкокортикоїди (ГК) (метилпреднізолон, преднізолон). Найбільш поширена схема підтримуючої імуносупресивної терапії включає ІКН+МФК+ГК. Її недоліками є нефротоксичність і значна кількість різноманітних інших побічних ефектів, недостатня ефективність у профілактиці хронічного відторгнення, особливо хронічного АТ-опосередкованого варіанта. Для їх усунення застосовують ранню відміну стероїдів, через 3 місяці після операції можливе переведення пацієнтів невисокого імунологічного ризику на застосування m-TOR інгібі-

торів (сиролімум/еверолімум) у поєднанні з низькими концентраціями ІКН і ГК.

Для профілактики й лікування хронічного антитіло-опосередкованого відторгнення в Україні застосовуються плазмаферез, внутрішньовенний імунглобулін, анти-CD20 моноклональні антитіла (ритуксимаб), тимоглобулін з неоднозначними результатами. Для їх поліпшення світова трансплантаційна наука вивчає зараз можливість і доцільність застосування низки новітніх препаратів: антикомплементарних моноклональних антитіл (екулізумаб), блокаторів ІЛ-6 або рецепторів до ІЛ-6 (клазакізумаб, тоцилізумаб), інгібіторів естерази С1 (С1 ІНН — блокада раннього шляху активації комплементу на рівні ключового компонента С1), бєлімумабу (гуманізоване моноклональне антитіло проти стимулятора В-лімфоцитів ВЛyS), даратумумабу (моноклональне антитіло до молекули білка CD38 на плазматичних клітинах). Ці препарати тестуються в різних комбінаціях з іншими, вже відомими імуносупресантами, ми ж чекаємо на результати таких досліджень.

Висновок

Хоча Україна була одним з піонерів ТН у світі, справжній розвиток цієї галузі медицини у нас відбувається тільки зараз завдяки прийняттю нових законів і підзаконних актів, що регламентують трансплантаційну діяльність, створенню мотиваційних важелів до розвитку галузі та позитивній пропаганді в суспільстві. Незважаючи на війну і важкі часи, які переживає Україна, ми не зупинили почату у 2020 році реформу системи трансплантації, що дає можливість забезпечити ТН більшу кількість хворих із ТХНН. Відбувається створення нових трансплантаційних центрів, модернізація їх діагностичного й лікувального обладнання. Навчання трансплантологів відбувається як усередині країни, так і за її межами, у тісній співпраці з європейськими й американськими колегами. Усе це дозволить поліпшити результати проведених операцій. У країні виконуються більшість видів трансплантації нирки дорослим і пацієнтам дитячого віку, а подальше лікування відповідає міжнародним протоколам. Втілення в практику української трансплантології останніх досягнень вітчизняної і закордонної науки дозволить підвищити виживаність ниркових трансплантатів і реципієнтів, поліпшити віддалені результати операцій у наших пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Зограб'ян Р.О., Вороняк О.С. — написання текстів.

References

1. Lentine KL, Smith JM, Miller JM, et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2023 Feb;23(2 Suppl 1):S21-S120. doi: 10.1016/j.ajt.2023.02.004.
2. Voronoy U. Blocking the reticuloendothelial system in man in some forms of mercuric chloride intoxication and the transplantation of the cadaver kidney as a method of treatment for the anuria resulting from the intoxication. *Siglo Medico.* 1937;97:296-297. Spanish.
3. Kobza I, Chopyak V, Zhuk R, Petrov V. Organ transplantation in Ukraine - history in personalities and events. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci.* 2018 Jun 21;52(1):25-32. Ukrainian. doi:10.25040/ntsh2018.01.02.
4. Ukrainian Center for Transplant Coordination. Statistical data. Available from: <https://utcc.gov.ua/statystyka/>. Ukrainian.
5. De Luzan IF, Vormbrock M, Merkel A, Smith-Steinert R. Evidence-Based Practice Guidelines for Organ Procurement. *AANA J.* 2023 Aug;91(4):291-297.
6. Ramos P, Williams P, Salinas J, et al. Abdominal Organ Preservation Solutions in the Age of Machine Perfusion. *Transplantation.* 2023 Feb 1;107(2):326-340. doi: 10.1097/TP.0000000000004269.
7. Cameron AM, Barandiaran Cornejo JF. Organ preservation review: history of organ preservation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2015 Apr;20(2):146-151. doi: 10.1097/MOT.000000000000175.
8. De Sousa SG, Nascimento da Silva GV, Costa Rodrigues AM, et al. Organ Preservation Solutions in Transplantation: A Literature Review. *Exp Clin Transplant.* 2021 Jun;19(6):511-521. doi: 10.6002/ect.2020.0506.
9. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020 Apr;104(4S1 Suppl 1):S11-S103. doi: 10.1097/TP.0000000000003136.
10. Voroniak O, Zograbian R. The first experience of cord blood stem cells application in kidney transplantation: A descriptive study. *Ukr J Nephrol Dial.* 2022;(75):34-42. Ukrainian. doi: 10.31450/ukrjnd.3(75).2022.05.

Отримано/Received 06.02.2024

Рецензовано/Revised 16.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.02.2024 ■

Information about authors

Ruben Zograbian, MD, PhD, Head of the Department of Kidney Transplantation, State Institution "Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: 88rubenz@gmail.com; fax: +380(44)4542003, phone: +380(73)1037250; <https://orcid.org/0000-0003-2979-8290>

Oleksii Voroniak, Surgeon at the Department of Kidney Transplantation, State Institution "Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.voroniak@gmail.com; phone: +380(93)2546474; <https://orcid.org/0000-0001-7188-5596>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. R. Zograbian, O. Voroniak — writing text.

R.O. Zograban, O.S. Voroniak

State Institution "Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

New approaches to kidney transplantation in Ukraine

Abstract. The number of patients with end-stage renal disease in Ukraine, as in the whole world, increases. Kidney transplantation remains the most effective method of treatment for such patients. After 1933, when in Ukraine the world's first kidney transplantation was performed, the number of these surgeries remained insignificant (up to 130 operations per year). In 2018–2020, the reform of transplantation in Ukraine began due to the change of some laws. And as a result, the number of such operations is growing every year. Control over the transplantation process is carried out by a newly created body of the Ministry of Health of Ukraine, the Ukrainian Transplant Coordination Center. New transplant centers are being created, immunological support of transplant couples is being improved using polymerase chain reaction, flow cytometers and solid-phase methods due to HLA typing of the donor and recipient according to A, B, C, DR, DQ, DP loci, detection of anti-HLA antibodies, allele-specific anti-HLA antibodies using single antigen bead assay. Examinations of patients are carried out at the pre-transplantation stage

and as part of monitoring after transplantation. Given the military actions, the lack of aviation and the long time of getting to the clinic, it became possible to preserve organs by methods of hypothermic or normothermic perfusion. The number of organ transplantations is increasing. In 2023, several successful simultaneous heart and kidney, kidney and pancreas transplantations were performed. The problems of overcoming tissue incompatibility, choosing the optimal immunosuppressive therapy regimen for a given patient, training of nephrologists, wider and more effective use of perfusion machines, new protocols of immunosuppressive therapy, studying the peculiarities of kidney transplantation from marginal donors (the number of which in Ukraine prevails), kidney transplantation in highly sensitized recipients are still actual in Ukraine. The cooperation with our European and American colleagues is very important to improve the long-term results of such operations.

Keywords: kidney transplantation; organ procurement; immunosuppressive therapy; renal failure; kidney transplant problems