

На правах рукописи

ДАЙНЕКО ВАСИЛИЙ СЕРГЕЕВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
И ПОДГОТОВКИ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ
С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ,
ОБУСЛОВЛЕННОЙ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫМ
ПОЛИКИСТОЗОМ ПОЧЕК**

14.01.24 – Трансплантология и искусственные органы

Автореферат диссертация на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург 2019

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Резник Олег Николаевич

Официальные оппоненты:

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич - доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник хирургического отделения трансплантации почки отдела трансплантологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

Шилов Евгений Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «10» сентября 2019 года в 15⁰⁰ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.055.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также на сайте <http://transpl.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета Д 208.055.01

Кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПП) одно из самых распространенных наследственных заболеваний, ведущих к развитию терминальной почечной недостаточности (тХПН). Полиорганное поражение и высокая частота осложнений, обусловленных поликистозом почек, приводят к высокой смертности и значительно ухудшают качество жизни больных [Jasquet A., et al. 2011]. По данным литературы, течение поликистоза почек приводит к развитию терминальной почечной недостаточности (тХПН) у подавляющего большинства пациентов к возрасту 60 лет [Тареев И.Е. с соавт., 2000; Furlano M. et al., 2018]. Среди больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) перитонеальным и гемодиализом, доля этих пациентов составляет 10-15% [Badani K.K. et al., 2004; Torres V.E., et al. 2007].

Хирургическое лечение может потребоваться ещё до начала ЗПТ для уменьшения болевого синдрома, при кровотечениях в кисты, макрогематурии, инфицировании кист и при выявлении злокачественных новообразований поликистозно-измененных почек (ПКП) [Bennett W.M., et al. 1987; Elzinga L.W. et al. 1993; Millar M. et al., 2013; Yu J. et al., 2018].

В настоящее время нет ясности в вопросах своевременности и наиболее эффективной тактики хирургического лечения пациентов с АДПП. Размерами и инфицированностью ПКП обусловлен большой объем повреждения окружающих тканей, высокий риск кровотечения и развития послеоперационных инфекционных осложнений, частота которых может достигать 50% [Guo P., et al. 2015; Patel P., et al. 2011]. Оперативное лечение по экстренным и клиническим показаниям на фоне текущего пиелонефрита, бактериемии, сепсиса, анемии, заместительной почечной терапии, изначального тяжелого статуса пациентов приводит к высокой летальности. Частота смертности прооперированных пациентов с урологическим сепсисом на фоне АДПП может достигать 75% [Pirson Y., et al., 2015; Трушкин Р.Н., с соавт. 2015]. Учитывая эти обстоятельства, выполнение нефрэктомии ПКП по клиническим показаниям имеет худший из возможных результатов.

Трансплантация почки позволяет увеличить продолжительность и радикально улучшить качество жизни пациентов с тХПН. Не являются исключением и больные с АДПП. Среди реципиентов донорской почки 9-10% относятся к данной категории [Neeff H.P., et al. 2013; Budhram B. et al., 2018]. Однако, в связи с отсутствием общепринятой тактики и ясности в вопросах подготовки, включения и сопровождения в листе ожидания пациентов с АДПП, наличие ПКП зачастую становится

относительным, а в некоторых случаях и абсолютным, противопоказанием к трансплантации почки. Высокие же риски оперативного лечения не позволяют рутинно выполнять предтрансплантационную нефрэктомиию. Данная ситуация приводит к снижению доступности для этих больных данного вида помощи.

Специалисты во всем мире дискутируют по вопросу необходимости предтрансплантационной нативной нефрэктомии пациентам с АДПП [Karam G. et al., 2009; Jankowska M. et al., 2018; Grodstein E. I. et al., 2017]. С одной стороны при бессимптомном течении поликистоза в стадии тХПН сохранение собственных почек позволяет избежать ренопривного состояния и связанных с ним осложнений. С другой же наличие несанированного очага инфекции и скрытый инфекционный процесс, который может представлять угрозу жизни реципиента, являются противопоказаниями для трансплантации почки.

В настоящее время в соответствии с национальными и европейскими клиническими рекомендациями по трансплантации почки перечислены следующие показания к нативной нефрэктомии у данной категории больных: недостаточное пространство для трансплантации, наличие осложнений поликистоза (некупируемая артериальная гипертензия, выраженный болевой синдром и т.д.), хронический инфекционный процесс, злокачественные новообразования ПКП [Готье С.В. с соавт. 2016; Karam G. et al., 2014; Chapman A.V. et al., 2015; Ars E. et al., 2014].

Также необходимо отметить, что в некоторых трансплантационных центрах продолжают выполнять симультанные с трансплантацией нефрэктомии при трансплантации почки [Grodstein E.I. et al., 2017; Jean R.A. et al., 2018]. На наш взгляд такой подход подвергает неприемлемо высокому риску реципиента за счет большого объема, травматичности, длительности оперативного вмешательства.

Далеко не всегда хроническая инфекция ПКП манифестирует на дотрансплантационном этапе. Посевы крови и мочи могут не давать результата для верификации инфекционного процесса. Также далеко не всегда эффективны различные визуализирующие методики (ультразвуковое исследование, спиральная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография) [Pijl, J.P. et al., 2018; Kim H., et al. 2018]. Согласно же данным литературы частота необходимости выполнения нефрэктомии после трансплантации почки колеблется в различных мировых трансплантационных центрах от 20 до 30% [Chebib F.T. et al., 2015; Neeff H.P. et al., 2013].

Проявления инфекции на посттрансплантационном этапе на фоне иммуносупрессивной терапии зачастую приводит к тяжелой системной инфекции,

бактериемии. Лечение таких состояний ассоциировано с высоким риском потери трансплантата на фоне массивной антибактериальной терапии и необходимости редуцирования иммуносупрессии для сохранения жизни реципиента [Delaney V. et al., 1991; Rayner B.L., et al., 1990; Neeff H.P. et al., 2013; Sulikowski T., et al., 2009].

По данным литературы применение лапароскопических технологий для выполнения нефрэктомии позволяет уменьшить частоту послеоперационных осложнений и летальность [Bansal R.K., et al. 2014; Chen K. et al., 2018]. Однако, приводимая авторами частота послеоперационных осложнений колеблется от 9,5 до 50%. Столь значимый разброс можно объяснить различиями в техниках выполнения инструментальном обеспечении тех или иных центров [Verhoest G., et al., 2012; Benhavid Y., et al. 2004; Gill I.S., et al. 2001].

Следует отметить отсутствие в литературе больших рандомизированных исследований по данной тематике. Опыт одного центра составляет, как правило, 30-40 вмешательств. Относительная редкость нефрэктомии ПКП с использованием лапароскопического доступа обусловлена технической сложностью выполнения этих операций [Bansal R.K. et al., 2014].

Таким образом, тактика лечения и подготовки к трансплантации больных с тХПН, обусловленной АДПП является нерешенной проблемой. Необходимость выполнения предтрансплантационной нефрэктомии таким пациентам до сих пор является предметом дискуссии. Причиной этому является сложность и травматичность оперативного вмешательства, высокая частота осложнений и летальность.

Применение лапароскопических технологий в лечении пациентов с АДПП может снизить риски и расширить показания к нефрэктомии, но при этом, данные литературы по частоте осложнений, длительности и травматичности операций сильно разнятся, не давая ясной картины.

Какая же тактика лечения и подготовки к трансплантации пациентов с АДПП будет более эффективной? Инфицированность ПКП и клинические проявления АДПП, возможность внедрения лапароскопических технологий в арсенал рутинной практики хирургического лечения таких больных, разработка методик снижения травматичности оперативного вмешательства, определение показаний к предтрансплантационной нативной нефрэктомии, подготовка и сопровождение в листе ожидания трансплантации данной категории пациентов – всё это является нерешенными задачами, которые определили характер предпринятого исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: Оптимизация тактики хирургического лечения и подготовки к трансплантации почки больных с терминальной почечной недостаточностью, обусловленной аутосомно-доминантным поликистозом почек.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить частоту встречаемости бактериальной инфекции почек у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом, виды возбудителей и их чувствительность к антибактериальной терапии.

2. Разработать и внедрить методики нефрэктомии поликистозно-измененных почек с использованием лапароскопических технологий, и провести сравнительный анализ результатов выполнения открытых и лапароскопических операций, показать преимущества последних.

3. Проанализировать результаты трансплантации больным с аутосомно-доминантным поликистозом почек в зависимости от варианта предтрансплантационной подготовки.

4. Разработать оптимальную тактику и алгоритм хирургической подготовки к трансплантации пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Проведено интраоперационное микробиологическое исследование содержимого кист с макроскопическими признаками инфицирования, что позволило выполнить обоснованный анализ частоты встречаемости инфекции ПКП.

Оценены результаты применения лапароскопических технологий и возможности их использования для улучшения результатов хирургического лечения пациентов с АДПП.

Разработана и внедрена в хирургическую практику новая хирургическая методика, позволяющая уменьшить травматичность оперативного пособия.

В ходе проведенной работы выявлено и доказано значимое положительное влияние предтрансплантационной нефрэктомии на результаты трансплантации почки, определены показания к оперативному лечению поликистоза.

Впервые проведена алгоритмизация обследования, хирургического лечения и подготовки к пересадке пациентов с АДПП. Разрешены сложные вопросы, связанные с разночтениями в подходах к оценке состояния поликистозных почек и необходимости предтрансплантационной нефрэктомии.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

В ходе выполнения исследования доказана высокая частота наличия скрытой инфекции в кистах поликистозно-измененных почек, что позволяет рассматривать их как источник хронической инфекции, требующий санации перед трансплантацией.

Проведен анализ взаимосвязи размеров поликистозно-измененных почек с частотой их инфицированности и количеством посттрансплантационных осложнений. Оценена прогностическая значимость данного параметра для принятия решения о необходимости предтрансплантационной нефрэктомии.

Результаты исследования позволяют рекомендовать использование лапароскопического доступа для нефрэктомии нативных почек у пациентов с тХПН, обусловленной АДПП.

Применение разработанной методики лапароскопии в условиях карбоксиперитонеума низкого давления позволяет выполнять оперативное лечение пациентам с высокими операционными рисками, обусловленными сопутствующей кардио-васкулярной патологией.

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм хирургического лечения и подготовки к трансплантации почки, позволяющий без ухудшения качества жизни, увеличения частоты осложнений и летальности провести санацию инфекционного очага при подготовке больных с АДПП к трансплантации почки.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Поликистозно-измененные почки следует рассматривать как источник хронической инфекции при подготовке к трансплантации почки, так как 80,9% почек инфицировано.

2. Применение лапароскопических технологий в хирургическом лечении и при подготовке к трансплантации пациентов с АДПП позволяет значительно снизить частоту послеоперационных осложнений и летальность.

3. Среди пациентов, которым удалены ПКП, отмечается более благоприятное течение посттрансплантационного периода за счет низкой частоты инфекционных осложнений. Своевременное выполнение нефрэктомии поликистозно-измененных почек позволяет улучшить результаты трансплантации данной категории больных.

4. Поэтапная хирургическая подготовка больных с АДПП к трансплантации почки позволит значительно снизить риск возникновения инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Достоверность результатов определяется репрезентативным объемом проведенных исследований, общей выборкой (81 пациент с АДПП, 46 доноров почечного трансплантата), использованием современных методов исследования и статистической обработки данных.

Тема диссертационного исследования одобрена локальным этическим комитетом (протокол № 8 от 17.10.2018 г.), проблемной комиссией (протокол №4 от 04.10.2018 г.), утверждена на ученом совете Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» 25.10.2018 г.

Апробация работы состоялась 29 ноября 2018 года на заседании объединенной научной конференции сотрудников клинических, экспериментальных отделений и лабораторий Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» и Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на следующих научных конференциях: IX Всероссийский съезд трансплантологов, 17-19 сентября 2018 года в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва; II научно-практическая конференция урологов Северо-Западного федерального округа, 21-22 апреля 2016 года в Федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург; 18-th Congress of the European Society for Organ Transplantation, 24-27 сентября 2017 года, Barselona.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения и выводы диссертации внедрены в клиническую практику следующих учреждений: Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственного бюджетного учреждения «Городская больница №31», Санкт-Петербург.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автор принимал участие в разработке темы, дизайна, целей, задач, проводил все основные этапы настоящего исследования. Автор самостоятельно производил оперативные вмешательства, сбор материалов, статистическую обработку полученных данных и интерпретацию результатов.

ПУБЛИКАЦИИ

По материалам исследования опубликованы 9 научных работ, в том числе 3 научные статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, иллюстрирована 12 таблицами и 33 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, включающего 116 наименований, из них 15 отечественных и 101 зарубежный источник.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика клинических наблюдений и методов исследования

Диссертационное исследование основано на материале, полученном в процессе ретроспективного и проспективного анализа клинических наблюдений этапного хирургического лечения 81 пациента с тХПН на фоне АДПП.

Все включенные в исследование пациенты получали хирургическое лечение в ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, ГБУ «Городская больница №31», г. Санкт-Петербург в период с 2003 по 2018 год.

В соответствии с целями и задачами исследования, последовательно сформированы и разделены на группы следующие выборки:

1. 21 пациент, которым проведены микробиологические исследования мочи, крови, содержимого кист почек.
2. 61 пациент, которым была выполнена нефрэктомия ПКП.
3. 46 пациентов, которым выполнена аллотрансплантация почки.

С целью решения первой задачи исследования в течение 2013-2017 года 21 пациенту перед выполнением нефрэктомии ПКП проводилось микробиологическое исследование крови и(или) мочи (при сохраненном диурезе). Интраоперационно в этой группе больных выполнялся посев содержимого кист с макроскопическими признаками инфицирования. Материал для микробиологических исследований брался в стерильных условиях операционной сразу после извлечения почки из брюшной полости. Выбирались кисты с макроскопическими признаками инфицирования, затем они вскрывались, оценивался характер содержимого. Часто посев выполнялся из нескольких кист. Использовались стандартные транспортные и питательной среды. Всем больным данной выборки оценивался симптомокомплекс и проявления АДПП. Принимались во внимание следующие клинические проявления и лабораторные показатели: боли в поясничной области в течение последних 5 лет; эпизоды обострения хронического пиелонефрита в течение последних 5 лет; признаки системной воспалительной реакции (ССВР) и сепсиса в течение жизни; бактериемия и(или) бактериурия (при сохраненном диурезе). Если у пациента не было ни одного из перечисленных признаков, то течение поликистоза признавалось бессимптомным. На основании наличия

симптоматики и лабораторных признаков инфицирования выделены две группы больных. Исследуемая группа I включила 7(33,3%) пациентов с бессимптомным течением заболевания. Группу сравнения I составили 14(76,7%) больных, у которых присутствовали симптомы инфицирования почек и мочевыводящих путей.

Для сравнения эффективности различных хирургических методик проанализированы результаты оперативного лечения 61 пациента с АДПП, которым в период с 2008 по 2018 год была выполнена нативная нефрэктомия лапароскопическим или открытым доступом, всего 81 оперативное вмешательство.

В зависимости от доступа и техники выполнения нефрэктомии пациенты были разделены на 2 основные группы: группа сравнения II и исследуемая группа II. Группа сравнения II включала 31 пациента, которым было выполнено 35 операций открытым доступом. Среди больных данной группы сформировано две подгруппы: 15 больных - моностеральная нефрэктомия (МНЭ), 16 пациентов - билатеральная нефрэктомия (БНЭ)

В исследуемую группу II вошли 30 пациентов, у которых для нефрэктомии использовался лапароскопический доступ (46 операции). Всем пациентам выполнена моностеральная лапароскопическая трансперитонеальная нефрэктомия (ЛНЭ).

Следующим этапом исследования проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов трансплантации почки 46 пациентам с АДПП, выполненных с 2008 по 2018 год. В зависимости от наличия или отсутствия нативных почек на момент выполнения трансплантации выборка была разделена на 2 группы. Исследуемую группу III составили 23 пациента, которым по различным причинам на дотрансплантационном этапе была выполнена нефрэктомия ПКП. Группа сравнения III была сформирована из 23 больных, которым выполнена трансплантация без нативной нефрэктомии. Всем больным произведена аллотрансплантация одного почечного трансплантата от иммунологически совместимого посмертного донора на наружные подвздошные сосуды.

В ходе анализа основных характеристик исследуемых групп каждой выборки, значимых различий по возрасту, полу, срокам получения заместительной почечной терапии, размерам ПКП не выявлено.

Статистическая обработка данных.

Математико-статистическая обработка данных осуществлена с помощью пакетов прикладных программ Excel, Statistica for Windows, SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность скрытой инфекции почек и мочевыводящих путей среди пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек

Для решения первой задачи исследования проведен анализ результатов обследования и микробиологических исследований исследуемой группы I и группы сравнения I.

Рост микрофлоры в посевах выявлен у 18 (85,7%) пациентов. Лишь у 1(14,3%) больного с бессимптомным течением поликистоза и 2(14,3%) пациентов группы сравнения I после серии посевов не было выявлено роста возбудителя. Инфицированность кист 6(85,7%) больных исследуемой группы I установлена только после выполнения нефрэктомии, в некоторых случаях после удаления второй почки. Отдельно следует отметить, что диаметр кист с макроскопическими признаками инфицирования, как правило, не превышал 30 мм ($24,1 \pm 13,2$ мм). Посевы из крупных кист обычно роста не давали. Средний максимальный размер удаленных почек в группах не отличался и составил в исследуемой группе I - 213 ± 82 мм, в группе сравнения I - 229 ± 67 мм, абсолютное значение максимального размера варьировало от 160 до 400 мм.

Выявляемая флора в посевах крови, мочи и содержимого кист отличалась значительным разнообразием. Наиболее частым возбудителем были различные виды стафилококков (55,5%), на втором месте по распространенности *Escherichia coli* (16,6%). Важно, что возбудители инфекции, резистентные более чем к четырём антибактериальным препаратам, были выявлены нами у 6(19,04%) пациентов, в том числе у двух больных группы с бессимптомным течением поликистоза. В указанных случаях чувствительность была сохранена только к карбапенемам (в случаях грамм отрицательных микроорганизмов) и линезолиду (в случаях грамм положительных микроорганизмов).

Разработанная лапароскопическая техника для оперативного лечения аутосомно-доминантного поликистоза почек

Оперативная техника выполнения нефрэктомии разработана на основе данных мировой литературы и собственного опыта выполнения операций. Сопутствующая кардио-васкулярная патология является серьёзным противопоказанием к лапароскопии в условиях напряженного карбоксиперитонеума. Повышенное давление газа в брюшной полости, необходимое для сохранения рабочего

пространства по ходу выполнения нефрэктомии, связано с рядом негативных явлений (компрессия крупных венозных сосудов, ограничение подвижности диафрагмы, адсорбция углекислого газа тканями, специфические осложнения и т.д.). Особенно это актуально для пациентов с АДПП, среди которых частота сопутствующей кардиоваскулярной патологии в популяции достигает 50%.

Для решения этой проблемы нами разработана и внедрена в хирургию АДПП технология лапароскопической нефрэктомии в условиях карбоксиперитонеума низкого давления с использованием лапаролифтинга. Рабочее пространство в брюшной полости создается с помощью тракции брюшной стенки с использованием лапаролифта (Рисунок 1).

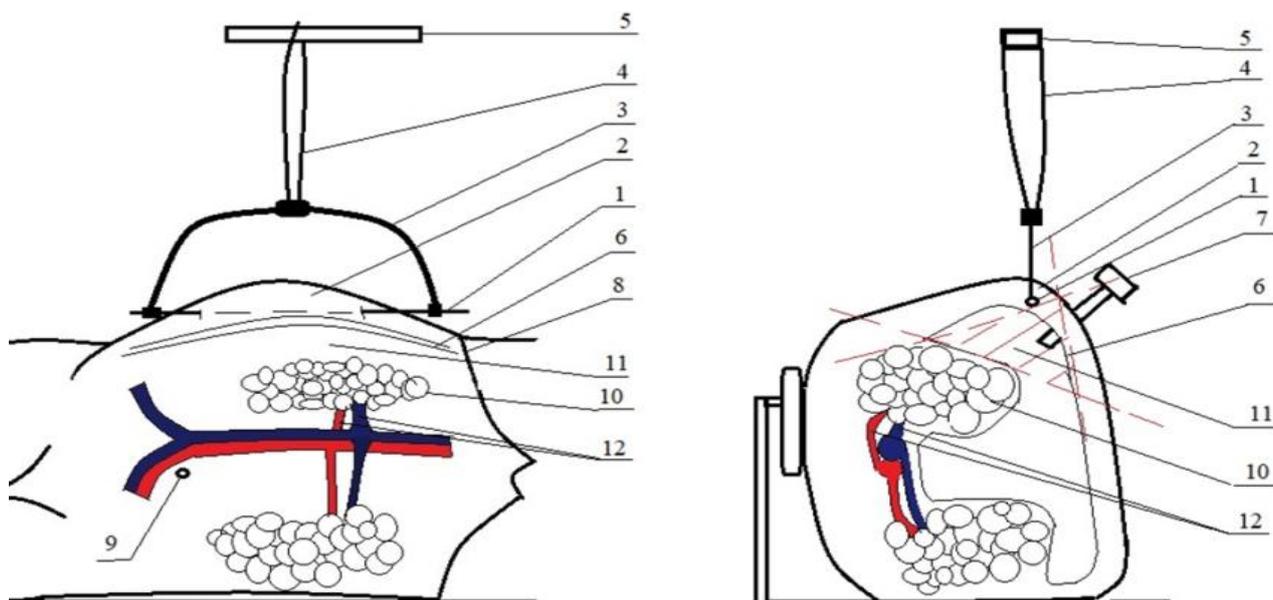


Рисунок 1. Схема расположения лапаролифта при лапароскопии в условиях карбоксиперитонеума низкого давления. (1 – спица лапаролифта; 2 – брюшная стенка; 3 – дугообразная скоба лапаролифта; 4 - нитевая тяга; 5 – колено операционной лампы; 6 – брюшина; 7 – эндопорт для установки лапароскопа; 8 – реберная дуга; 9 – пупок; 10 – поликистозно-измененная почка; 11 – рабочее пространство; 12 – почечная ножка).

Лапаролифт включает спицу, заостренную с обоих концов и проведенную через проколы с захватом кожи и подкожной клетчатки в боковой области живота в продольном направлении, концы которой прикреплены к ножкам дугообразной жесткой штанги. Жесткая штанга соединена с подвязанной в ее средней части

нитевой тягой, перекинутой через горизонтальное колено операционной лампы и выполненной с возможностью регулировки ее длины. Треугольная форма рабочего пространства с наивысшей точкой в проекции лапаролифта и максимальным объемом в области почечной ножки позволяет создать достаточную визуализацию и свободу смещения инструментов. Минимальное (до 3 мм ртутного столба) нагнетание углекислого газа показано для предотвращения формирования вакуума в брюшной полости. На данный способ оформлена патентная документация в Федеральной службе интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам (РОСПАТЕНТ), получена приоритетная справка №2018139245 от 08.11.2018 года.

Результаты сравнительного анализа применения различных вариантов нефрэктомии поликистозно-измененных почек

С целью решения второй задачи исследования проведен ретроспективный анализ 2-х групп пациентов, которым выполнена нефрэктомия ПКП в период с 2012 по 2017 год (n=61).

В группе сравнения II (n=31), нефрэктомия ПКП выполнялась с использованием открытых доступов. Всего 35 оперативных вмешательств. В рамках данной группы в зависимости от объема операции выделено 2 подгруппы пациентов: 16(45,7%) больных, которым выполнена билатеральная нефрэктомия; 15 пациентов, которым выполнены 19 молатеральных операций (54,3%).

В исследуемую группу II вошли 30 больных, которым была выполнена лапароскопическая трансабдоминальная молатеральная нефрэктомия (ЛНЭ). Оперативное лечение больные получили в период с 2014 по 2018 год. 5-ти пациентам с сопутствующей кардио-васкулярной патологией ПКП поэтапно удалены лапароскопически в условиях карбоксиперитонеума низкого давления. Значимых отличий в длительности оперативного лечения в группах выявлено не было. Лапароскопические оперативные вмешательства значимо отличались короткими сроками активизации и пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии и стационаре (Таблица 1). В группе пациентов прооперированных лапароскопически частота развития послеоперационных осложнений была значимо ниже и не превысила 13,02% (Таблица 2).

Таким образом, можно видеть, что лапароскопический доступ открывает большие перспективы в лечении пациентов с поликистозом почек, позволяя значимо сократить частоту послеоперационных осложнений.

Таблица 1 – Сводная таблица результатов оперативного лечения

Параметры	БНЭ n=16	МНЭ n=19	ЛНЭ n=46	p
Средняя длительность операции (минут)	145±22	116±18	124±11	p>0,05
Время пребывания в реанимации (сутки)	2-3 суток (2,5±0,76)	2-3 суток (2,0±0,4)	1-2 суток (1,3±0,23)	p<0,05
Сроки активизации пациентов (сутки)	4-5 (4,6±0,56)	4-5 (4,13±0,39)	2-3 (2,63±0,23)	p<0,05
Срок пребывания в стационаре (сутки)	15-16 (15,4±3,1)	12-13 (12,7±1,3)	7-8 (7,7±0,5)	p<0,05
Хирургические осложнения	43,17%(7)	42,1%(8)	13,02%(6)	p<0,05
Летальность	12,5%(2)	-	2,17%(1)	p>0,05

Таблица 2 - Послеоперационные осложнения

Параметр	БНЭ n=16	МНЭ n=19	ЛНЭ n=46	p
Частота осложнений	43,17%(7)	42,1%(8)	13,02%(6)	p<0,05
Тромбоз артерио-венозной фистулы	-	5,2%(1)	2,17%(1)	p>0,05
ССВР, сепсис	18,7%(3)	10,5%(2)	8,70%(4)	p>0,05
парез кишечника	31,3%(5)	-	-	p<0,05
нагноение раны	6,25%(1)	15,7%(3)	2,17%(1)	p>0,05
Кровотечение с формированием гематом	12,5%(2)	10,5%(2)	4,34%(2)	p>0,05
мезентериальный тромбоз	-	-	2,17%(1)	p>0,05
Эвентрация	12,5%(2)	-	-	p>0,05
Летальность	12,5%(2)	-	2,17%(1)	p>0,05

Сравнительный анализ результатов трансплантации почки пациентам с аутосомно-доминантным поликистозом в зависимости от варианта предтрансплантационной подготовки

Проведен анализ результатов трансплантации почки 46 больным с тХПН обусловленной АДПП, выполненных в период с 2003 по 2018 год. Проанализированы данные двух групп реципиентов: исследуемой группы III и группы сравнения III. Значимых отличий по среднему максимальному размеру ПКП, частоте отсроченной функции трансплантата, уровню азотемии в различные сроки после трансплантации выявлено не было.

Для оценки выживаемости трансплантатов и пациентов в группах были построены кривые кумулятивной доли выживаемости Каплана-Майера. Выживаемость трансплантатов в течение первого года - 100% в обеих группах. 2-х и 3-х летние результаты также значимо не отличались. Однако, с четвертого года после трансплантации появились различия. В группе сравнения III через 5 лет функция утрачена в 20,2% случаев. Четырёх и пятилетняя выживаемость трансплантатов в исследуемой группе III составила 100% и 87,5% соответственно (Рисунок 2). Отдельно следует отметить, что в группе сравнения через 10 лет функцию сохранили лишь 46,3% трансплантатов.

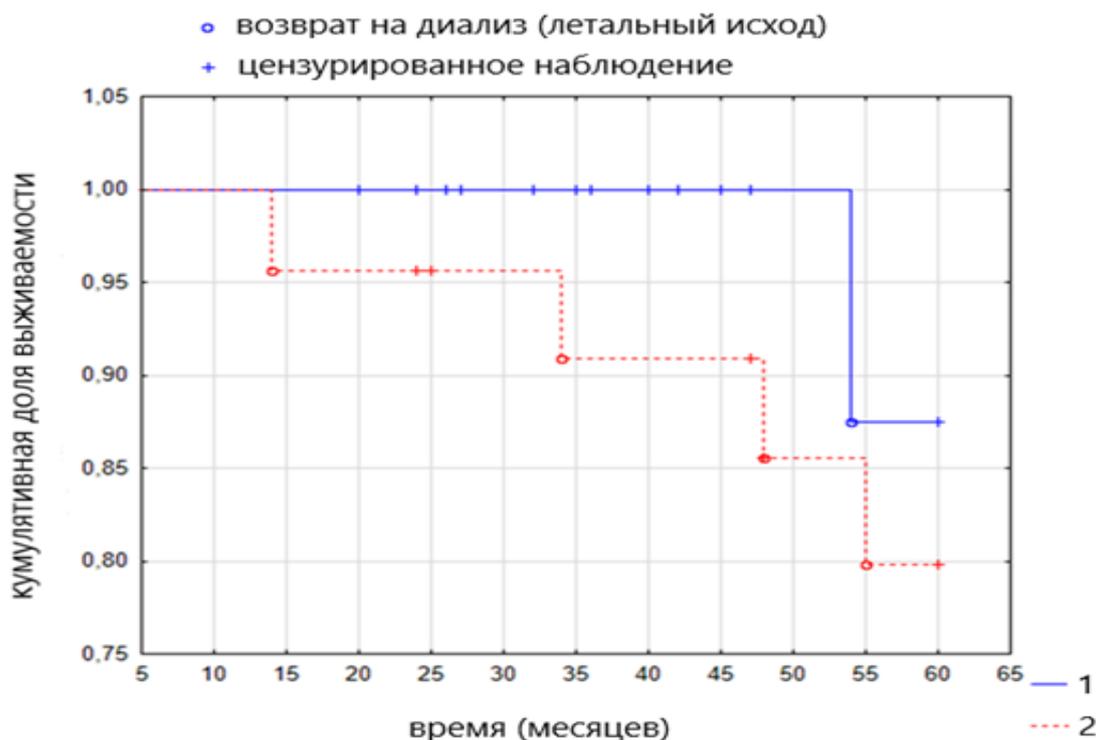


Рисунок 2. Кумулятивная доля выживаемости трансплантатов, 5-летние результаты (1 – исследуемая группа III, 2 – группа сравнения III, $p=0,295$).

Подобная ситуация сложилась так же при оценке выживаемости пациентов. Летальности в исследуемой группе в течение 5 лет наблюдения не было. В группе сравнения имели место 3 летальных исхода, 5-ти и 10-ти летняя кумулятивные доли выживших составили 87,8% и 73,3% соответственно.

Значимые отличия выявлены при анализе наличия признаков инфекции почек и мочевыводящих путей. Частота эпизодов лейкоцитурии (более 20 в поле зрения), бактериурии и(или) гематурии (более 20 в поле зрения) составила в исследуемой группе $0,24 \pm 0,3$ случаев в год, в группе сравнения $1,49 \pm 0,54$ ($p < 0,05$). Убедительно диагностировать поликистозная почка или трансплантат являются источником инфицирования, как правило, не удавалось при отсутствии явных клинических признаков (например болевого синдрома).

Нефрэктомия ПКП в связи с инфицированием кист и(или) выраженным болевым синдромом в различные сроки после трансплантации (от 1 месяца до 6 лет) потребовалась 5(21,7%) пациентам. Таким образом, согласно нашим данным 28(61%) больным с АДПП, которым была выполнена трансплантация почки, в течение жизни потребовалось удалить нативные почки по тем или иным причинам.

Результаты оценки прогностической значимости размеров поликистозно-измененных почек при принятии решения о предтрансплантационной нефрэктомии

С целью изучения прогностической значимости размеров ПКП во всех исследуемых группах оценивался максимальный размер почки (МРП), измеренный при СКТ или УЗИ.

Методом корреляционного анализа не удалось выявить убедительной взаимосвязи между размерами ПКП и наличием инфекции (исследуемая группа I и группа сравнения I). Коэффициент корреляции составил 0,322, однако следует отметить слишком малое число наблюдений, в которых не было роста микрофлоры. Взаимосвязи между размерами почек и симптомокомплексом инфицирования почек (исследуемая группа I и группа сравнения I) также не выявлено. Коэффициент корреляции для этой пары составил 0,006. Кроме того, важно отметить, что в проанализированных группах ($n=21$) лишь у 4(19%) больных $МРП \leq 170$ мм. Анализ корреляции между МРП и частотой эпизодов лейкоцитурии, бактериурии и гематурии в группе пациентов, которым ПКП на момент трансплантации были сохранены (исследуемая группа III), не было выявлено статистической зависимости. Коэффициент корреляции составил 0,065.

Задача оценки прогностической значимости размеров ПКП при принятии решения о выполнении нативной нефрэктомии решена с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic). В качестве предиктора результата использован МРП, а отклика - необходимость удаления ПКП в связи с осложнениями или при подготовке в лист ожидания трансплантации. ROC-кривые построены для всей популяции вошедших в исследование больных с АДПП ($n=81$) и для пациентов, которым выполнена трансплантация почки с периодом наблюдения более 5 лет ($n=31$). ROC-кривые построены с помощью компьютерного пакета SPSS, вычислены координаты оптимальных точек отсечения. Результаты математического анализа данных представлены на Рисунке 3.

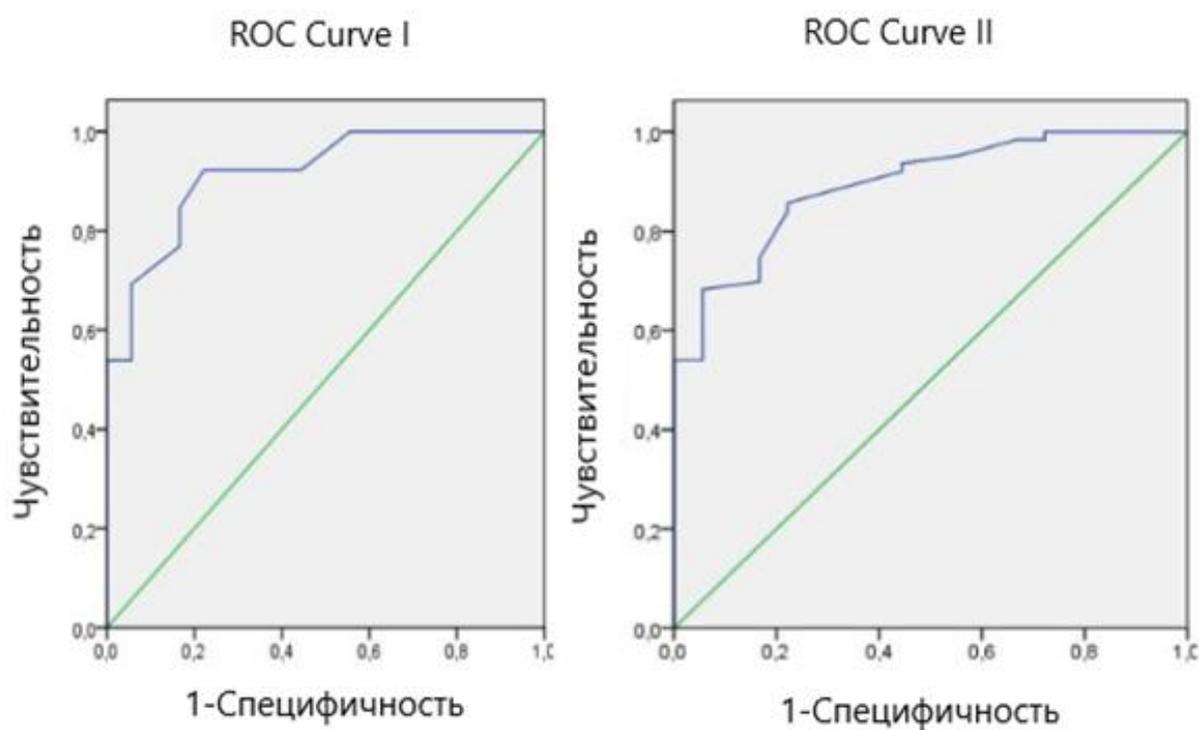


Рисунок 3. ROC-кривые прогнозирования необходимости нефрэктомии ПКП по максимальному размеру почек. ROC Curve I - для всей популяции вошедших в исследование больных с АДПП ($n=81$), оптимальная точка отсечения 175 мм ($n=31$, $p=0,05$, площадь под кривой 0,917, чувствительность 92,3%, специфичность 77,8%). ROC Curve II - для пациентов, которым выполнена трансплантация почки с периодом наблюдения более 5 лет ($n=31$), оптимальная точка отсечения 170,5 мм ($n=81$, $p>0,038$, площадь под кривой 0,893, чувствительность 85,7%, специфичность 77,8%).

МРП является хорошим предиктором необходимости выполнения нативной нефрэктомии больным с АДПП (площадь под кривой 0,917 и 0,893). При этом оптимальные точки отсечения 175 и 170 мм (чувствительность 92,3% и 85,7%, специфичность 77,8%). Исходя из вышеизложенного, значение МРП 170 мм было выбрано в качестве порогового для определения показаний к удалению нативных почек в случаях бессимптомного течения АДПП.

Необходимо также отметить, что при наличии болевого синдрома или признаков инфекции почек и мочевыводящих путей размер ПКП значения не имеет, показана лапароскопическая нефрэктомия.

Разработанный алгоритм и оптимизация тактики хирургического лечения и подготовки к трансплантации почки пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек

При проведении анализа результатов трансплантации и этапного хирургического лечения пациентов с АДПП был разработан оригинальный алгоритм обследования и хирургической подготовки больных к трансплантации почки (Рисунок 4).

Помимо обязательного клинического минимума, обследование пациента с АДПП в лист ожидания трансплантации почки включало:

1. Анамнестическую оценку наличия болевого синдрома, гематурии, симптомов пиелонефрита в течение последних 5 лет, ССВР или сепсиса в течение жизни.
2. Оценка лабораторных признаков воспалительных реакций и инфицированности почек.
3. УЗИ брюшной полости и почек.
4. СКТ с контрастной ангиографией.
5. ЭХО-кардиография, комплексное кардиологическое обследование и решение выявленных кардио-васкулярных проблем.

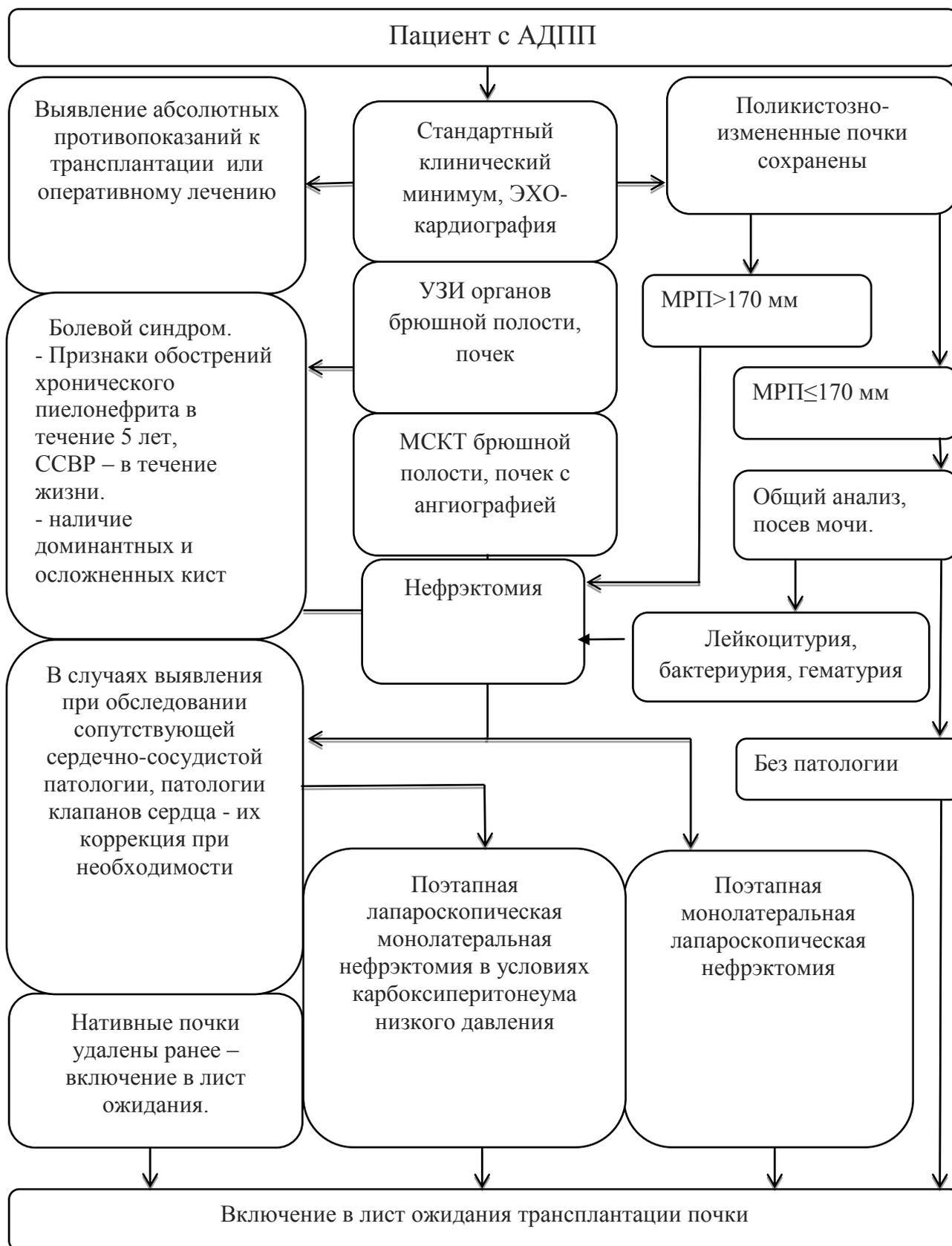


Рисунок 4. Алгоритм включения в лист ожидания трансплантации почки пациента с АДПП.

Решение вопроса о включении в лист ожидания трансплантации почки основывалось на комплексной оценке результатов обследования.

Оптимальной хирургической тактикой подготовки к трансплантации почки пациентов с АДПП является своевременное выполнение предтрансплантационной нефрэктомии. В случаях бессимптомного течения поликистоза, отсутствия осложненных кист и лейкоцитурии, бактериурии ПКП могут быть сохранены до трансплантации, если их МРП менее 170 мм. При наличии болевого синдрома, признаков инфицирования почек и мочевыводящих путей показано выполнение нефрэктомии вне зависимости от размеров ПКП. Нефрэктомия выполняется лапароскопически, В случаях выявления сопутствующей кардио-васкулярной патологии - в условиях карбоксиперитонеума низкого давления.

В ходе исследования по разработанному алгоритму было подготовлено, включено в лист ожидания 35 пациентов. Аллотрансплантация почки выполнена 15 (65,2%) больным. Лапароскопически в условия карбоксиперитонеума низкого давления прооперированы 5 пациентов с сопутствующей кардио-васкулярной патологией.

Таким образом, применение предложенного алгоритма позволяет подготовить пациента с АДПП к трансплантации почки безопасно и без ухудшения качества жизни. Учитывая необходимость пребывания в ренопривном состоянии этой группе больных должен быть отдан приоритет при выборе реципиента почечного трансплантата.

ВЫВОДЫ

1. Инфицировано 80,9% поликистозно-измененных почек, в том числе при бессимптомном течении заболевания. В большинстве случаев инфицированы кисты диаметром до 30 мм, недоступные визуализации до операции. Поликистозно-измененные почки следует рассматривать как очаг хронической инфекции, требующий санации на этапе подготовки к трансплантации почки.

2. Лапароскопический доступ в хирургии поликистоза почек позволяет снизить частоту осложнений после нативной нефрэктомии до 13,02% и летальность до 2,17%. Более благоприятное течение послеоперационного периода проявляется менее выраженным болевым синдромом, ранней активизацией, сокращением сроков пребывания в реанимационном отделении и стационаре.

3. Среди пациентов, которым выполнена нативная предтрансплантационная нефрэктомия достоверно ниже частота эпизодов инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде, а 5-летние показатели выживаемости трансплантатов и реципиентов отличаются от показателей контрольной группы (85,9% и 79,8%, 100% и 87,8% соответственно).

4. Применение предложенного алгоритма хирургической предтрансплантационной подготовки пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек позволило снизить частоту инфекционных осложнений, улучшить результаты и минимизировать риск выполнения трансплантации почки данной категории больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Поликистозно-измененные почки следует рассматривать при подготовке к трансплантации как источник скрытой инфекции.

2. При наличии болевого синдрома, симптомов инфицирования поликистозно-измененных почек (в том числе анамнестически), а также бактериурии, лейкоцитурии, гематурии показано выполнение предтрансплантационной нефрэктомии вне зависимости от размеров почки.

3. Предтрансплантационная нефрэктомия может не выполняться при бессимптомном течении заболевания, отсутствии лабораторных признаков инфекции почек, в случаях, когда максимальный размер поликистозно-измененных почек не превышает 170 мм.

4. Рекомендовано рутинное применение лапароскопического доступа в хирургическом лечении и подготовке к трансплантации пациентов с поликистозом почек.

5. Предтрансплантационная нативная нефрэктомия выполняется поэтапно по одной почке лапароскопическим доступом, предпочтительно в период отсутствия активного инфекционного процесса.

6. В случаях выявления у пациента сопутствующей кардио-васкулярной патологии, являющейся противопоказанием к лапароскопии, возможно выполнение операции в условиях карбоксиперитонеума низкого давления с использованием лапаролифта.

7. С целью минимизации риска кровотечения и интраоперационной гиперкалиемии рекомендовано проведение гемодиализа за 14-18 часов до операции, а в послеоперационном периоде – короткие (по 2 часа) процедуры в первые и вторые сутки после операции с ограничением введения гепарина до 1250 Ед на процедуру.

8. Пациентам с АДПП, учитывая необходимость пребывания в ренопривном состоянии, должен быть предусмотрен приоритет при выборе реципиента почечного трансплантата.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ульяновкина, И.В. Обобщение первого в Российской Федерации опыта систематического назначения эверолимуса при трансплантации почек от доноров с расширенными критериями / И.В. Ульяновкина, А.Е. Скворцов, А.Н. Ананьев, А.А. Кутенков, Д.О. Кузьмин, В.С. Дайнеко, Д.В. Гоголев, О.Н. Резник //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – №. 4. – С. 77-86.

2. Резник О.Н. Лапароскопическая нефрэктомия у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек / О.Н. Резник, А.Н. Ананьев, Е.С. Невирович, В.С. Дайнеко, А.Е. Скворцов, А.А. Кутенков, Д.О. Кузьмин // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2016. – Т. 18. - №. 3. – С. 50-56.

3. Резник, О.Н. Применение лапароскопической нефрэктомии для лечения пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек / О.Н. Резник, А.Н. Ананьев, Е.С. Невирович, В.С. Дайнеко, А.Е. Скворцов, М.Ю. Шиганов, Д.О. Кузьмин, А.А. Кутенков //Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6. – №. 4. – С. 14-21

4. Ананьев, А.Н. Возможности выполнения лапароскопической трансабдоминальной монолатеральной нефрэктомии у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек / А.Н. Ананьев, Е.С. Невирович, В.С. Дайнеко, О.Н. Резник // //Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6. – №. спецвыпуск. С. 29-30.

5. Резник, О.Н. Иллюстративный случай ведения пациента в листе ожидания по программе «OLD-TO-OLD» / О.Н. Резник, А.Н. Ананьев, А.А. Кутенков, Д.О. Кузьмин, В.С. Дайнеко, А.Е. Скворцов, И.В. Ульяновкина, Д.О. Гоголев, Е.С. Невирович, А.А. Диде, М.Ю. Шиганов //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – №. S. – С. 23.

6. Ананьев, А.Н. Место лапароскопической трансабдоминальной монолатеральной нефрэктомии при ведении листа ожидания пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек. / А.Н. Ананьев, Е.С. Невирович, В.С. Дайнеко, О.Н. Резник //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18. – №. S. – С. 144-145.

7. Багненко С.Ф., Резник О.Н., Невирович Е.С., Ананьев А.Н., Дайнеко В.С., Скворцов А.Е., Кутенков А.А., Кузьмин Д.О. Инфекция мочевыводящих путей у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом почек в листе ожидания трансплантации почки / С.Ф. Багненко, О.Н. Резник, Е.С. Невирович, А.Н. Ананьев, **В.С. Дайнеко**, А.Е. Скворцов, А.А. Кутенков, Д.О. Кузьмин //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19. – №. S. – С. 165.

8. **Дайнеко В.С.** Структура и частота встречаемости инфекции в кистах у пациентов с аутосомно-доминантным поликистозом по чек в листе ожидания трансплантации почки / В.С. Дайнеко, А.Н. Ананьев, Е.С. Невирович, Н.Р. Насер, В.А. Мануковский, О.Н. Резник // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018. – Т. 20. - №. 3. – С. 20-25.

9. **Дайнеко, В.С.** Результаты трансплантации почки пациентам с терминальной почечной недостаточностью, обусловленной аутосомно-доминантным поликистозом почек / **В.С. Дайнеко**, А.Н. Ананьев, Е.С. Невирович, А.Е. Скворцов, Д.О. Кузьмин, А.А. Кутенков, О.Н. Резник //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. 20. – №. S. – С. 118.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДПП – аутосомно-доминантный поликистоз почек

БНЭ – билатеральная нефрэктомия

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИМВП – инфекция почек и мочевыводящих путей

ЛНЭ – лапароскопическая моностеральная нефрэктомия

МНЭ – моностеральная нефрэктомия

ПКП – поликистозно-измененная почка

СКТ – спиральная компьютерная томография

тХПН – терминальная почечная недостаточность

УЗИ – ультразвуковое исследование