

На правах рукописи

ТРУШКИН РУСЛАН НИКОЛАЕВИЧ

**МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ
ПОЧЕЧНУЮ ТЕРАПИЮ**

14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Готье Сергей Владимирович

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Лоран Олег Борисович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ватазин Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой трансплантологии, нефрологии и искусственных органов факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

Даренков Сергей Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами президента Российской Федерации

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» декабря 2019 года в 14⁰⁰ 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 ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На протяжении последних десятилетий число больных хронической почечной недостаточностью (ХПН) прогрессивно увеличивается. В настоящее время в РФ по поводу почечной недостаточности лечение гемодиализом и перитонеальным диализом получают более 40000 больных [Бикбов Б.Т., 2016]. Среди основных причин ХПН наряду с хроническим гломерулонефритом, диабетической нефропатией существенную роль играют поликистоз почек, почечно-каменная болезнь, вторичный пиелонефрит и аномалии развития мочевых путей, на долю которых приходится до 25% всех случаев развития терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН). В последние годы в структуре тХПН возрастает доля пациентов с утратой функции почечного трансплантата [Готье С.В., 2014, UNOS Registry Data, 2016]. Серьезной проблемой, зачастую лимитирующей возможность адекватного проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) у этих пациентов, является наличие хронического воспалительного процесса в почках и мочевых путях, что в условиях иммуносупрессии и ареактивности, обусловленной почечной недостаточностью у пациентов на гемодиализе (ГД), либо иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки, способствует развитию гнойно-септических осложнений [Гумилевский Б.Ю., 2009]. По данным Российского регистра заместительной почечной терапии инфекционные осложнения являются второй по частоте причиной смерти у пациентов на гемодиализе, составляя – 8,1%, у пациентов же после трансплантации почки на долю инфекционных осложнений приходится 23,2 % в общей структуре летальности [Бикбов Б.Т., 2016].

Профилактика гнойно-септических осложнений перед трансплантацией почки у пациентов с урологическими заболеваниями во многом влияет и на результаты раннего послеоперационного периода, и на отдаленный прогноз операции. При этом у данной категории больных эффективная санация очагов инфекции зачастую невозможна без хирургического вмешательства. Так у пациентов с тХПН в исходе поликистоза почек в качестве подготовки к трансплантации почки широко используется билатеральная нефрэктомия [Казимиров В.Г, 2003, Alam A., 2010, Bellini M., 2019, Chapman A.B., 2015, Kanaan N., 2014, Rozanski J., 2005]. Удаление собственных почек может быть необходимым этапом предтрансплантационной подготовки и у других категорий больных, в том числе при рецидивирующей

инфекции мочевыделительной системы, некорректируемой протеинурии у детей с врожденным нефротическим синдромом, некупируемой артериальной гипертензии и злокачественных опухолях почек [Кирюхин А.П., 2013, Соколов Ю.Ю., 2015 и 2016, 19, Knehtl M., 2014].

В этой связи разработка комплекса мероприятий, направленных на адекватную предоперационную подготовку больных, определение показаний к оперативному вмешательству, оптимального объема и техники его выполнения являются важнейшими задачами, решение которых позволит улучшить результаты трансплантации почки у данных категорий пациентов.

Другой ситуацией, которая может потребовать оперативного вмешательства у пациентов с тХПН, является утрата функции почечного трансплантата [Акоф J.A., 2011, Ayus J.C., 2010, Langone A.J., 2005]. Около 10% пациентов в течение первого года после пересадки почки возвращаются к гемодиализу из-за потери функции трансплантата, в последующие годы количество таких больных составляет 3-5% [Johnston O., 2007]. Учитывая растущие темпы числа трансплантации почки, количество реципиентов, нуждающихся в возобновлении заместительной почечной терапии, будет увеличиваться [Готье С.В., 2018].

Вопросы о необходимости трансплантатэктомии (ТЭ) у пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом, показаниях к операции и оптимальных сроках ее выполнения до настоящего времени остаются предметом дискуссии. По данным различных источников частота выполнения трансплантатэктомии колеблется от 4.5% до 84.4% реципиентов [Ayus J.C., 2010, Johnston O., 2007, Morales A., 2008, O'Sullivan D.C.], что отражает различия в подходах к ведению данной категории пациентов, применяющихся в различных трансплантологических центрах.

Еще одним показанием к хирургической помощи пациентам на заместительной почечной терапии являются онкологические заболевания, в том числе опухоли мочевого пузыря. Особую сложность представляют случаи сочетания опухолевого процесса с гнойно-деструктивными изменениями и признаками активного пиелонефрита. При подобной сочетанной патологии отмечается крайне высокий риск интра- и послеоперационных осложнений, что зачастую делает выполнение операции открытым доступом невыполнимым, что требует особого подхода к определению объема и метода оперативного

вмешательства [Аляев Ю.Г. 2010, Ермоленко В.М. 1987, Лопаткин Н.А. 1983, Трапезникова М.Ф.1978].

Показания к билатеральной нефруретерэктомии с цистпростатэктомией ad bloc, у пациентов с онкологическими заболеваниями мочевого пузыря и тХПН, объем и метод оперативного вмешательства, а также характер предоперационной подготовки требуют дальнейшего уточнения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать подходы к применению лапароскопических методов хирургического лечения больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих заместительную почечную терапию.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Проанализировать опыт и результаты выполнения билатеральной нефрэктомии у пациентов, получающих заместительную почечную терапию.
2. Оценить факторы, влияющие на развитие интра- и послеоперационных осложнений, а также послеоперационной летальности при билатеральной нефрэктомии.
3. Провести сравнительный анализ эффективности открытых и лапароскопических методов выполнения билатеральной нефрэктомии и определить показания к лапароскопической билатеральной нефрэктомии.
4. Определить показания к трансплантатэктомии и факторы риска осложнений при трансплантатэктомии у пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом.
5. Проанализировать спектр послеоперационных осложнений, причины ранней и поздней послеоперационной летальности после трансплантатэктомии у пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом
6. Провести сравнительный анализ открытого и лапароскопического методов выполнения трансплантатэктомии и определить показания к лапароскопической трансплантатэктомии.
7. Определить показания к удалению единым блоком органокомплекса, включающего почки, мочеточники, мочевого пузыря, простату и семенные пузырьки, единым блоком у пациентов с тХПН.

8. Разработать технику операции лапароскопического удаления единым блоком органокомплекса, включающего почки, мочеточники, мочевого пузыря, простату и семенные пузырьки, единым блоком у пациентов с тХПН.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые разработан комплексный подход к ведению пациентов, получающих заместительную почечную и нуждающихся в хирургическом лечении, включающем удаление собственных почек либо почечного трансплантата: определены показания к нефрэктомии, оптимальные сроки ее выполнения и объем оперативного вмешательства. На основании сравнительного анализа различных методов выполнения билатеральной нефрэктомии показаны преимущества и ограничения лапароскопической нефрэктомии и установлены показания к ее выполнению.

Впервые на основании проведенного исследования доказано положительное влияние трансплантатэктомии на отдаленный прогноз у определенных категорий пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом. Впервые выполнена сравнительная оценка открытого и лапароскопического методов трансплантатэктомии у пациентов, страдающих терминальной ХПН, на основании чего сформулированы показания к лапароскопическому удалению нефункционирующего почечного трансплантата и доказана эффективность в аспекте отдаленного прогноза и возможностей последующей трансплантации почки. Новыми являются данные о влиянии особенностей оказанного хирургического пособия на отдаленные результаты операции в зависимости от предоперационного статуса пациента и показаний к оперативному лечению. Лапароскопическая трансплантатэктомия по разработанной оригинальной методике была выполнена впервые.

В настоящем исследовании представлен первый отечественный опыт выполнения лапароскопической билатеральной нефруретерэктомии с цистэктомией/цистопростатэктомией единым блоком при мультифокальном уротелиальном раке мочевого пузыря в сочетании с признаками активного пиелонефрита у пациентов с тХПН.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

На основании доказательной медицины установлена безопасность и эффективность лапароскопической билатеральной нефрэктомии, лапароскопической трансплантатэктомии у пациентов получающих заместительную почечную терапию, а также лапароскопической билатеральной нефруретерэктомии с цистпростатэктомией ad bloc, у пациентов с онкологическими заболеваниями мочевого пузыря в сочетании с активным пиелонефритом в условиях терапии гемодиализом.

Определены показания и противопоказания к использованию лапароскопических методов у пациентов с тХПН. Определены факторы прогноза после подобных оперативных вмешательств. Детально представлена разработанная хирургическая техника.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на анализе лечения 252 больных получающих заместительную почечную терапию, в период с 2013 по 2019 годы. Оперативные вмешательства были выполнены 94 пациентам, из них 36 лапароскопическим доступом. При выполнении работы использовались данные лабораторных и инструментальных исследований, включая МСКТ с 3D реконструкцией и МРТ с DWI режимом, морфологических исследований удаленных препаратов.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. У пациентов с тХПН, относящимся к группам высокого риска, выполнение билатеральной нефрэктомии в плановом порядке, для профилактики гнойно-деструктивных и септических осложнений, позволяет снизить число послеоперационных осложнений и послеоперационную летальность. К группам высокого риска относятся пациенты с рецидивирующим течением пиелонефрита, наличием урологического заболевания (мочекаменная болезнь, уретерогидронефротическая трансформация), предшествующими вмешательствами на верхних мочевых путях, особенно у пациентов с сахарным диабетом, а также поликистозом почек с осложненными кистами.

2. У пациентов, не имеющих признаков гнойно-деструктивного процесса и сепсиса, выполнение билатеральной нефрэктомии лапароскопическим доступом в плановом порядке, позволяет снизить объем интраоперационной кровопотери и ускорить процесс послеоперационной реабилитации.

3. У пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом с нарушением уродинамики или гуморальным отторжением в анамнезе, особенно при наличии таких факторов риска как: возраст старше 50 лет, сахарный диабет, длительность функционирования трансплантата и медикаментозной иммуносупрессии более 10 лет, повторная трансплантация, целесообразно выполнение трансплантатэктомии в плановом порядке.

4. Нефункционирующий почечный трансплантат является источником осложнений, связанных как с активацией иммунного ответа при снижении иммуносупрессивной терапии, так и с риском вторичного инфицирования зон некроза почечной ткани, сформировавшихся вследствие отторжения, в условиях сохраняющейся иммуносупрессии. При наличии указанных выше факторов риска развития осложнений, целесообразно выполнение трансплантатэктомии в плановом порядке.

5. Лапароскопическая трансплантатэктомия имеет существенные преимущества по сравнению с открытым методом за счет отсутствия больших операционных разрезов, меньшего объема интраоперационной кровопотери, быстрой послеоперационной реабилитации, сокращения продолжительности стационарного лечения.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Достоверность результатов определяется репрезентативным объемом клинических наблюдений и проведенных исследований, длительностью и регулярностью наблюдения за пациентами, перенесшими билатеральную нефрэктомия, трансплантатэктомию и симультантную билатеральную нефруретрэктомия с цистпростатэктомией ad bloc; использованием современных клиничко-лабораторных, инструментальных методов исследования и методов статистической обработки.

Апробация работы состоялась 09 августа 2019 года на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры трансплантологии и искусственных органов Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на VIII Всероссийской урологической видеоконференции (Москва, 2016 г.); VI Научно-практической конференции РДО Сибирского федерального округа Новосибирск, 2017 г.); X Всероссийской урологической видеоконференции (Москва, 2018 г.); XII Общероссийской конференции «РДО – 20 лет» (Москва, 2018 г.); 29 Всемирном конгрессе видеурологии и достижений в клинической урологии (Москва, 2018 г.); IX Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2018 г.).

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ

Полученные результаты внедрены в практическую деятельность Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ №52»), Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» города Екатеринбурга. Результаты исследований используются в учебном процессе на кафедре нефрологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автор принимал непосредственное участие в разработке концепции, дизайна и постановке задач исследования; самостоятельно разработал и осуществлял оперативные вмешательства у большинства включенных в исследование пациентов, производил сбор материала для исследования. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 54 научные работы, из них 32 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ. Получен патент на изобретение.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике пациентов и методам исследования, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения, 8 выводов, практических рекомендаций и указателя используемой литературы, включающего 166 источников, в том числе 21 отечественный и 145 зарубежных. Работа изложена на 214 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 таблицами и 126 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика больных

Проанализированы материалы наблюдений 94 пациента, прооперированных в урологическом отделении ГБУЗ «ГКБ №52» в период с 2013 по 2019 г. В 45 случаях выполнялась билатеральная нефрэктомия у пациентов, на гемодиализе, в 7 случаях была выполнена симультанная лапароскопическая билатеральная нефруретерэктомия с цистпростатэктомией ad bloc. У 42 пациентов с рецидивом терминальной ХПН после трансплантации почки выполнялась трансплантатэктомия (ТЭ).

В качестве контрольной группы были проанализированы клинико-лабораторные данные 158 пациентов, утративших функцию трансплантата в те же сроки, которым ТЭ не выполнялась.

В исследуемой группе мужчины составляли 50% (44 чел), женщины – 50% (44 чел) от общего числа пациентов. Возраст пациентов находился в диапазоне от 21 до 80 лет и в среднем был равен $50,6 \pm 12,5$ лет. При этом большинство реципиентов (82 чел - 91%) было старше 30 и моложе 70 лет.

Возраст пациентов различался в зависимости от проводимого вмешательства: пациенты, перенесшие трансплантатэктомию были младше чем, пациенты, которым была выполнена билатеральная нефрэктомия и удаление органокомплекса (средний возраст составил $46,9 \pm 12,0$ vs $53,1 \pm 11,5$ vs $61,3 \pm 11,0$).

Структура диагноза основного заболевания также различалась в зависимости от характера хирургического вмешательства и была проанализирована отдельно.

Так основной причиной билатеральной нефрэктомии (63,6% всех случаев) были кистозные заболевания почек, среди которых преобладали случаи аутосомно-доминантного поликистоза почек 60%. Второй основной причиной БН оказался рецидивирующий пиелонефрит (31,8%), развившийся на фоне мочекаменной болезни (15,9%), аномалии развития МВП (11,3%), либо сахарного диабета (4,5%). У одного пациента причиной пиелонефрита послужил нижний вялый парапарез с нарушением функции тазовых органов. У двух пациентов, получавших ЗПТ, выполнялась билатеральная нефрэктомия склерозированных, вторично сморщенных почек, в связи с

некорректируемой вазоренальной гипертензией в одном случае, и выявлением синхронного рака в обеих нефункционирующих почках – в другом.

У пациентов, перенесших ТЭ, наиболее частой причиной ХПН, вызвавшей необходимость аллотрансплантации почки, являлся хронический гломерулонефрит. Он был диагностирован у 21 пациента (52,5%). Сахарный диабет в качестве причины ХПН имел место у 6 человек (15%), причем в половине случаев это был сахарный диабет 1 типа, и 3 пациента страдали сахарным диабетом 2 типа. Третьей по частоте причиной тХПН были различные аномалии развития мочеполовой системы, которые выявлялись у 3 человек (7,5%). В единичных случаях ХПН была исходом других нефропатий - поликистоза почек и наследственных нефропатий (синдрома Фанкони). У 8 больных (13,3%) диагноз основного заболевания установить не удалось, поскольку первые симптомы заболевания были выявлены в стадии почечной недостаточности.

В большинстве случаев (92,5%) производилась пересадка трупной почки, и лишь у 3 пациентов трансплантат был получен от живого родственного донора. В 34 случаях (82,5%) имела место первичная аллотрансплантация почки, в 6 случаях – повторная АТП, у одной пациентки – третья трансплантация почки.

У 12 человек (30%) имело место экстренное начало ГД менее чем за месяц до трансплантатэктомии. У большинства из оставшихся пациентов (21чел.) трансплантатэктомия выполнялась в первый год возобновления терапии диализом. И ни в одном случае длительность лечения гемодиализом к моменту трансплантатэктомии не превышала 2 лет.

Сроки после АТП к моменту трансплантатэктомии находились в диапазоне от 1 мес до 24 лет, в среднем составляя $90,3 \pm 74,5$ мес. Как видно из таблицы 2.3 более чем у половины реципиентов длительность функционирования почечного трансплантата превышала 5 лет, а у 30% пациентов она составляла более 10 лет.

Несмотря на отсутствие функции трансплантата, абсолютное большинство пациентов продолжали получать иммуносупрессивную терапию кортикостероидами и сниженными дозами ингибиторов кальцинейрина. Препараты микофеноловой кислоты отменялись непосредственно после рецидива тХПН.

Причиной симультанной билатеральной нефруретерэктомии с цистпростатэктомией ad bloc в 6 случаях из 7 был рак мочевого пузыря с уретерогидронефротической трансформацией с обеих сторон с развитием тХПН в сочетании с хроническим пиелонефритом активного течения.

Клинико-функциональные методы исследования

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, включавшее клинический осмотр, лабораторные данные с оценкой изменений общих и биохимических показателей крови, коагулограмму, общий анализ мочи, суточную протеинурию, а также ультразвуковое исследование собственных почек и почечного трансплантата.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле Кокрофта-Голта. Почечная смерть констатировалась при стойком повышении уровня креатинина плазмы крови выше 0,8 ммоль/л, либо с момента начала лечения программным гемодиализом.

Лучевые методы диагностики

Первичным этапом лучевой диагностики урологических заболеваний было выполнение УЗИ органов мочевой системы, которое использовалось для выявления нарушения оттока мочи из почек, и трансплантата, объемные образования, как опухолевой природы, так и воспалительной.

Для уточнения очаговых и инфильтративных изменений почек и почечного трансплантата использовалась 160-срезовая система объемной КТ для динамического сканирования при низкой лучевой нагрузке Toshiba Aquilion Prime. С учетом вариативности кровоснабжения почечного трансплантата данный метод является обязательным при выполнении операций на почечном трансплантате.

МРТ органов малого таза и почек использовалось для выявления гнойно-деструктивных изменений почечной ткани и нагноения кист почек. Особенно полезен для постановки гнойных и воспалительных изменений почек DWI режим.

Морфологические методы исследования

Морфологическое исследование выполнялось всем пациентам при выявлении у них дисфункции трансплантата.

При исследовании пункционных биопсий выполнялись окраски гематоксилином и эозином, по Массону и Шифф-реактивом. Биоптат считался репрезентативным, если в нем имелось не менее 7 клубочков и 1 артерии. Те же

окраски использовались при гистологическом исследовании удаленного почечного трансплантата. При исследовании операционного материала удаленных нативных почек выполнялась только окраска Гематоксилином-Эозином.

Иммунофлюоресцентное исследование выполнялось на замороженных срезах толщиной 4 мкм с моноклональными FITC-мечеными антителами к IgG, IgM, IgA, C3-фрагменту комплемента (DAKO) и C4d-фрагменту комплемента (Quidel). Этот метод использовался во всех случаях исследовании материала пункционных биопсий почечного трансплантата как у пациентов основной, так и контрольной групп.

Статистическая обработка данных

Все полученные данные после сбора материала были внесены в электронную таблицу. Анализ полученных данных проводился с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ для научно-технических расчетов IBM SPSS STATISTICS 13.0 (IBM SPSS Inc., США).

При статистической обработке данных переменные, имеющие нормальное распределение, описывались как среднее \pm среднее квадратичное отклонение. При сравнении средних значений использовали критерий Стьюдента. Для оценки достоверности различий качественных признаков применялся точный критерий Фишера и χ^2 критерий. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах. Для сравнения этих переменных использовались критерии Манна-Уитни и Краскела-Уолиса.

Вероятность летального исхода в зависимости от действия различных факторов, оценивалась по актуариальной выживаемости, рассчитанной по Kaplan-Meier. Относительный риск развития летального исхода определялся в многофакторной регрессионной модели Кокса. Достоверность различий кривых актуариальной выживаемости определялась с помощью статистических тестов Log rank и Breslow. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Применение лапароскопического метода при выполнении билатеральной нефрэктомии

Билатеральная нефрэктомия (БН) была выполнена у 45 пациентов. В зависимости от характера основного заболевания были выделены 2 основные группы. Первую группу составили 28 пациентов с кистозными заболеваниями почек, среди которых преобладали случаи аутосомно-доминантного поликистоза почек (26 пациентов - 93%) и в 2 случаях отмечалась вторичная кистозная трансформация почек в исходе других заболеваний.

Во вторую группу были включены 17 пациентов с некистозными заболеваниями почек, основной причиной выполнения БН у которых в большинстве случаев был активный рецидивирующий пиелонефрит. Исследуемые группы не различались по основным клинико-демографическим показателям. Длительность оперативного вмешательства и средний объем кровопотери в исследуемых группах также значимо не различались. При этом размеры почек у пациентов с поликистозом были почти в два раза больше по сравнению с некистозными заболеваниями ($19,2 \pm 6,5$ см vs $10,8 \pm 5,7$ см), и в большинстве случаев операция у этой категории больных выполнялась открытым способом, тогда как во второй группе операция чаще выполнялась лапароскопическим методом (75% vs 59%; $p=0,024$).

Ближайшие и отдаленные результаты операции в исследуемых группах оказались сопоставимыми, так актуальная выживаемость к 3 месяцам составляла 78,5% и 73% в первой и второй группах соответственно (рисунок 1).

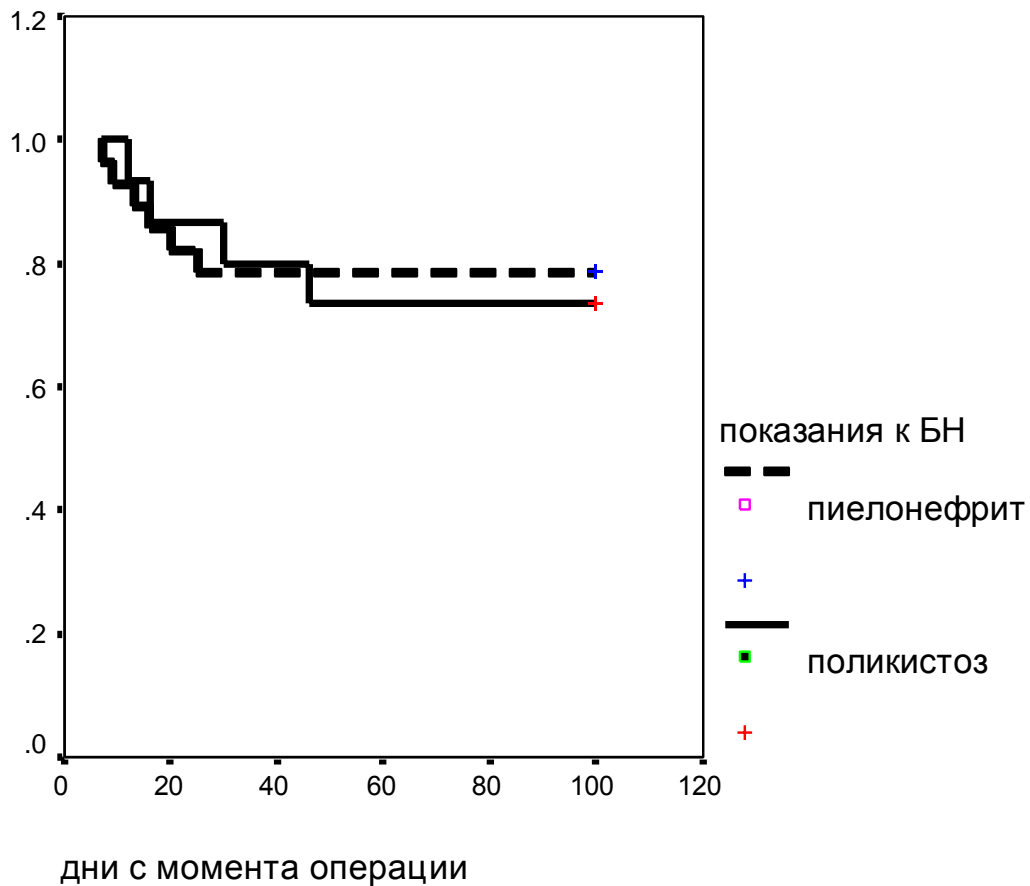


Рисунок 1. Послеоперационная выживаемость пациентов в зависимости от причины билатеральной нефрэктомии

Из 45 пациентов, которым была сделана БН, в плановом порядке операция выполнялась у 15 пациентов (33%). Во всех остальных случаях на момент оперативного вмешательства имели место признаки воспаления, лихорадка и/или выраженный болевой синдром. В том числе у 11 пациентов (24%) отмечалась картина гнойного пиелонефрита либо нагноение кист, а в 6 случаях (13%) оперативное вмешательство проводилось по жизненным показаниям в условиях сепсиса.

В случаях, когда операция выполнялась планово, летальных исходов не было зафиксировано ни в одном случае, послеоперационные осложнения отмечались лишь у 2 пациентов (13%): в одном случае имела место гематома ложа удаленной почки, что потребовало повторной госпитализации для выполнения пункции, и у одной пациентки была диагностирована тромбоз эмболия ветвей легочной артерии и псевдомембранозный колит.

В случаях же, когда операция выполнялась по экстренным показаниям, послеоперационные осложнения отмечались более чем в половине случаев (53,5%), включая кишечную непроходимость (n=2), пневмонию (n=3), псевдомембранозный колит (n=3), у 11 пациентов (24%) развился послеоперационный сепсис, в 9 случаях завершившийся летальным исходом.

Актуриальная выживаемость к 3 месяцам после операции, выполненной по экстренным показаниям, составила 64,2%, что значительно отличалось от таковой в при плановом выполнении оперативного вмешательства (p=0,01) (рисунок 2). При этом послеоперационный сепсис оказался основной причиной смерти пациентов после БН: актуриальная выживаемость к 2 месяцам после операции у этой категории больных составила лишь 18%.

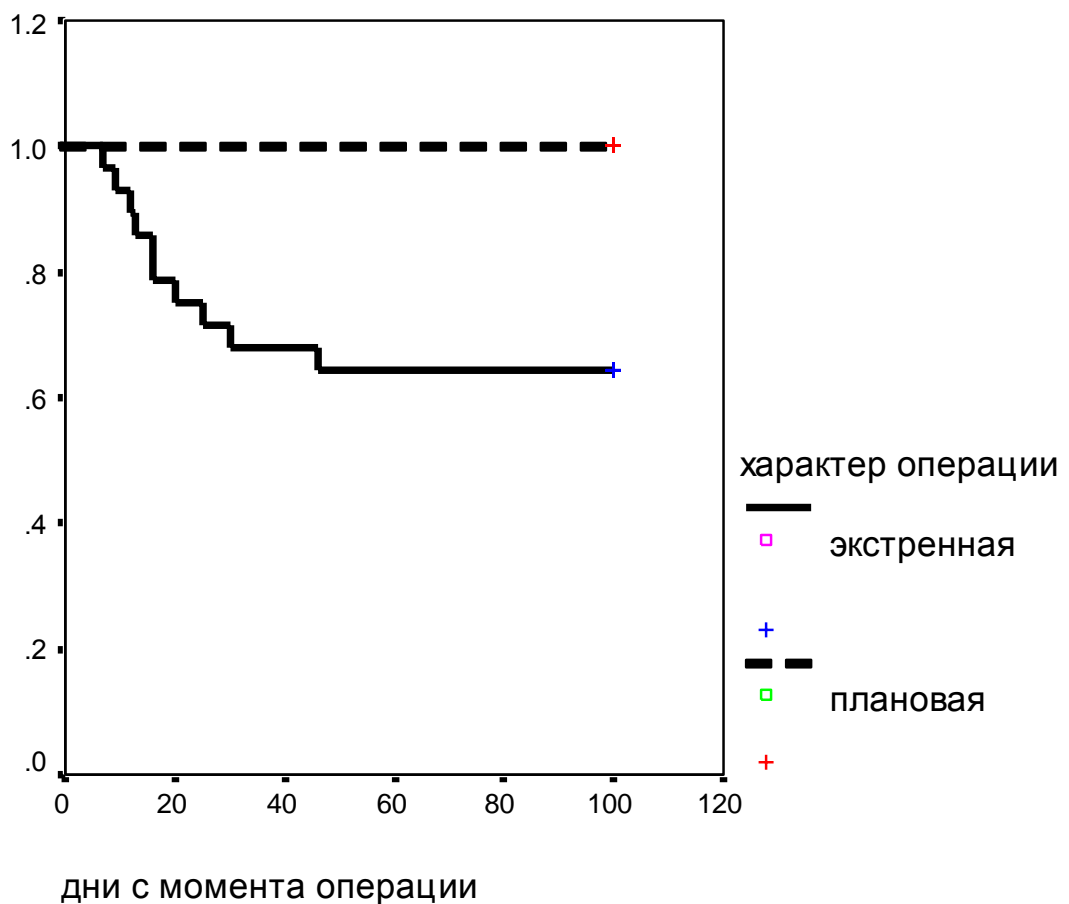


Рисунок 2 Актуриальная выживаемость в зависимости от показаний к выполнению билатеральной нефрэктомии

При плановом характере операции отмечалась также значимо меньшая длительность оперативного вмешательства, средний объем кровопотери и сроки пребывания пациента в стационаре (рисунок 3А и 3Б).

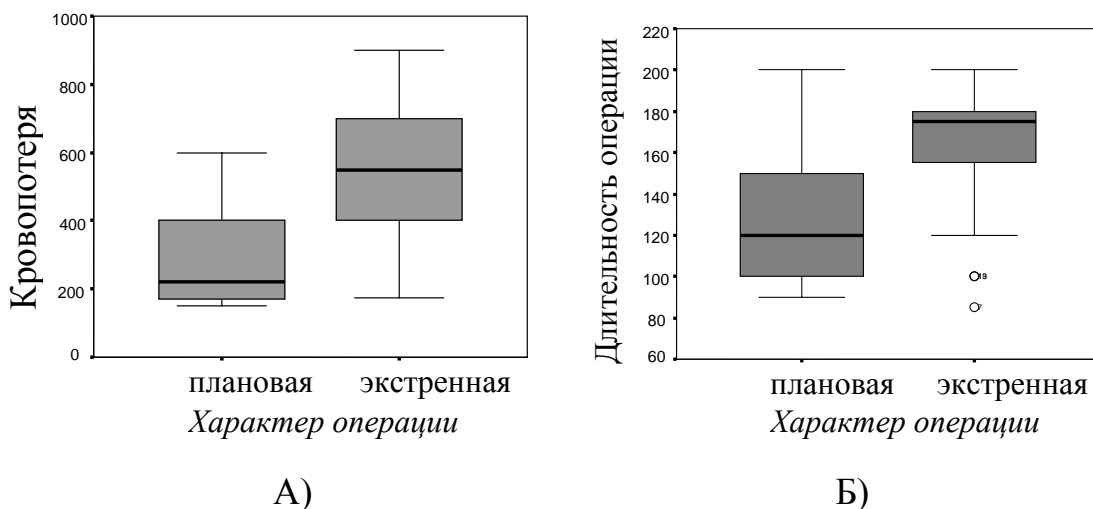


Рисунок 3. Объем кровопотери (А) и длительность операции (Б) в зависимости от показаний к билатеральной нефрэктомии

Для более подробного анализа пациенты, имевшие на момент операции признаки гнойно-деструктивного процесса, и пациенты с уросепсисом были выделены в отдельные подгруппы. При анализе клинико-лабораторных показателей в выделенных группах, оказалось, что независимо от исходного статуса пациентов, выполнение БН позволило стабилизировать состояние пациентов и уменьшить лабораторные признаки воспаления (рисунок 4А и 4Б).

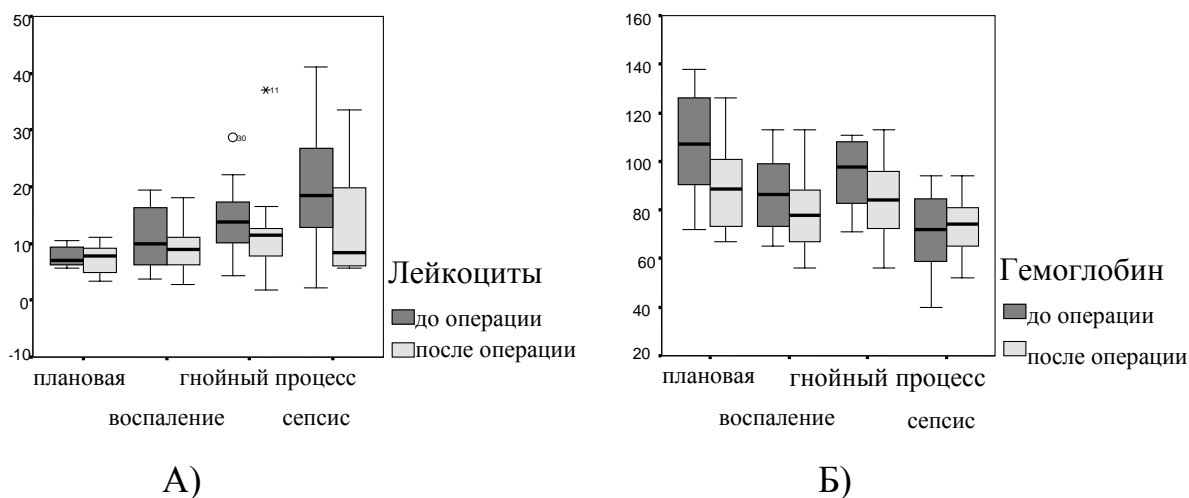


Рисунок 4. Динамика уровня лейкоцитов (А) и гемоглобина (Б) после выполнения билатеральной нефрэктомии

Во всех 3 группах, где операция выполнялась по экстренным показаниям, летальность была значимо выше, а актуриальная выживаемость, соответственно – ниже, чем при плановом характере БН. При этом у пациентов с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями, этот показатель практически не различался. Летальность составляла 17%, 42% и 43% соответственно, тогда как при плановом характере операции не умер ни один пациент (рисунок 5А и 5Б).

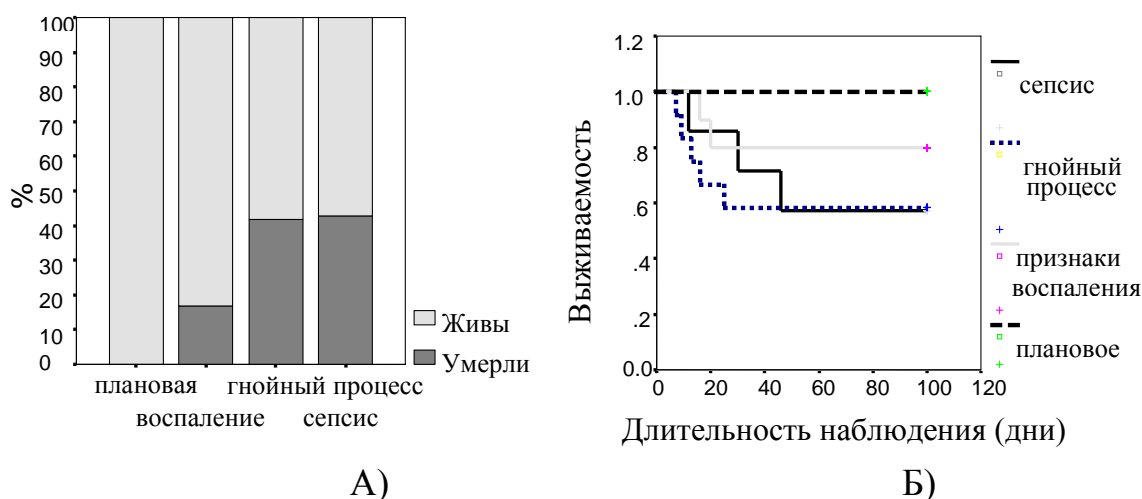


Рисунок 5. Послеоперационная летальность (А) и актуриальная выживаемость (Б) пациентов в зависимости от показаний к билатеральной нефрэктомии

При исследовании факторов риска летального исхода оценивалось влияние на исход операции таких факторов как возраст и пол пациента, наличие сопутствующей патологии, включая сахарный диабет, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, характер оперативного вмешательства (плановое либо экстренное), лихорадка, наличие мочекаменной болезни, дооперационные вмешательства на мочевыводящих путях, включая наложение нефростомы, стентирование и дренирование кист, время операции и объем кровопотери, а также послеоперационные осложнения, такие как псевдомембранозный колит, пневмония и сепсис. При использовании однофакторного анализа, значимыми прогностическими факторами летального исхода оказались экстренный характер оперативного вмешательства, наличие онкологических заболеваний, дооперационные вмешательства на мочевыводящих путях, большой объем кровопотери, а также развитие послеоперационного псевдомембранозного колита и сепсиса.

При использовании же многофакторного анализа, самостоятельное статистически значимое влияние на прогноз было доказано лишь для послеоперационного сепсиса ($p < 0.001$).

В целом за последние десятилетие тактика ведения пациентов с урологическими осложнениями, развившимися на фоне тХПН, принципиально изменилась. Если раньше БН выполнялась только при подтвержденном гнойно-деструктивном пиелонефрите в обеих почках и рассматривалась как «операцию отчаяния», то в последние годы все чаще эта операция выполняется в «холодном периоде» для профилактики гнойно-деструктивных и септических осложнений у больных группы высокого риска. Данная группа может быть характеризована следующими признаками: Т-ХПН, рецидивирующее течение пиелонефрита, наличие урологического заболевания (МКБ, уретерогидронефротическая трансформация с обеих сторон в силу различных причин), поликистоз почек, присутствие в верхних мочевых путях стентов, нефростом, сахарный диабет. В результате применения такого подхода послеоперационная летальность за последние годы значительно снизилась от 29% в 2012-2015гг и 35% в 2016-2017г до 0 в 2018-2019г.

Из 45 случаев БН, у 30 пациентов операция выполнялась из открытого доступа, и в 15 случаях – лапароскопическим методом. Выбор метода оперативного вмешательства определялся в первую очередь характером патологического процесса. Так при гнойном процессе в почке необходимо отдать предпочтение классическому доступу по Федорову. При отсутствии гнойно-деструктивного пиелонефрита и/или паранефрита наиболее оптимальным вариантом является лапароскопическая нефрэктомия. Так лапароскопическая операция в большинстве случаев (80%) выполнялась в плановом порядке и лишь у 3 пациентов имелись клиничко-лабораторные признаки воспаления на момент операции. Напротив, во всех случаях гнойно-деструктивного процесса, предпочтение отдавалось открытым методам.

Размеры почек у пациентов с поликистозом также имеют определенное значение при выборе доступа, однако роль этого фактора не является ключевой. В целом, средние размеры почек, удаленных из лапароскопического доступа, действительно были значимо меньше таковых при выполнении операции из открытого доступа: $11,5 \pm 5,8$ см и $18,8 \pm 6,8$ см ($p < 0,05$). Однако максимальный размер почек, успешно удаленных методом лапароскопии составлял 28 см, что было лишь

немногим меньше максимального размера почек, удаленных из открытого доступа (таблица 1).

Основным преимуществом лапароскопического метода принято считать минимальный уровень кровопотери, что особенно актуально у больных, получающим лечение программным гемодиализом, имеющих склонность к кровотечению даже при нормальном анализе коагулограммы. Действительно уровень интраоперационной кровопотери при выполнении операции лапароскопическим методом оказался значимо более низким, чем при выполнении БН из открытого доступа ($570,0 \pm 170,5$ vs $209 \pm 52,5$ соответственно ($p < 0,001$)).

Фактором же, ограничивающим возможности использования лапароскопических методов, традиционно принято считать технические сложности выполнения данного метода, и, соответственно большую длительность оперативного вмешательства. Однако в настоящем исследовании время выполнения лапароскопической операции оказалось даже меньшим, чем при лапаротомии ($170,5 \pm 22,9$ vs $108,5 \pm 17,7$; $p < 0,05$).

Таблица 1. Основные характеристики оперативного вмешательства при выполнении билатеральной нефрэктомии открытым и лапароскопическим методом

	Открытый метод	Лапароскопия	p
Размеры почек	$18,8 \pm 6,8$ 19,0(13,5;24,0)	$11,5 \pm 5,8$ 10 (7;16)	<0,05
Объем кровопотери	$570,0 \pm 170,5$ 590 (415;700)	$209 \pm 52,5$ 200 (170;250)	<0,001
Время операции	$170,5 \pm 22,9$ 175 (160;180)	$108,5 \pm 17,7$ 100 (95;120)	<0,05
Послеоперационный койко/день	$20,5 \pm 13,8$ 16 (10;29)	$19,0 \pm 21,5$ 13 (7;16)	NS

При более подробном анализе с учетом кривой обучаемости подтвердилась та же закономерность: по мере обучения, время выполнения обеих операций уменьшалось, оставаясь, тем не менее, значимо более низким при использовании лапароскопического метода (рисунок 6).

Возможным объяснением этого парадокса может быть тот факт, что при выполнении операции открытым способом значительная часть времени тратится непосредственно на доступ и последующее ушивание операционной раны, тогда как при лапароскопическом методе, время выполнения этих этапов операции сведено к минимуму.

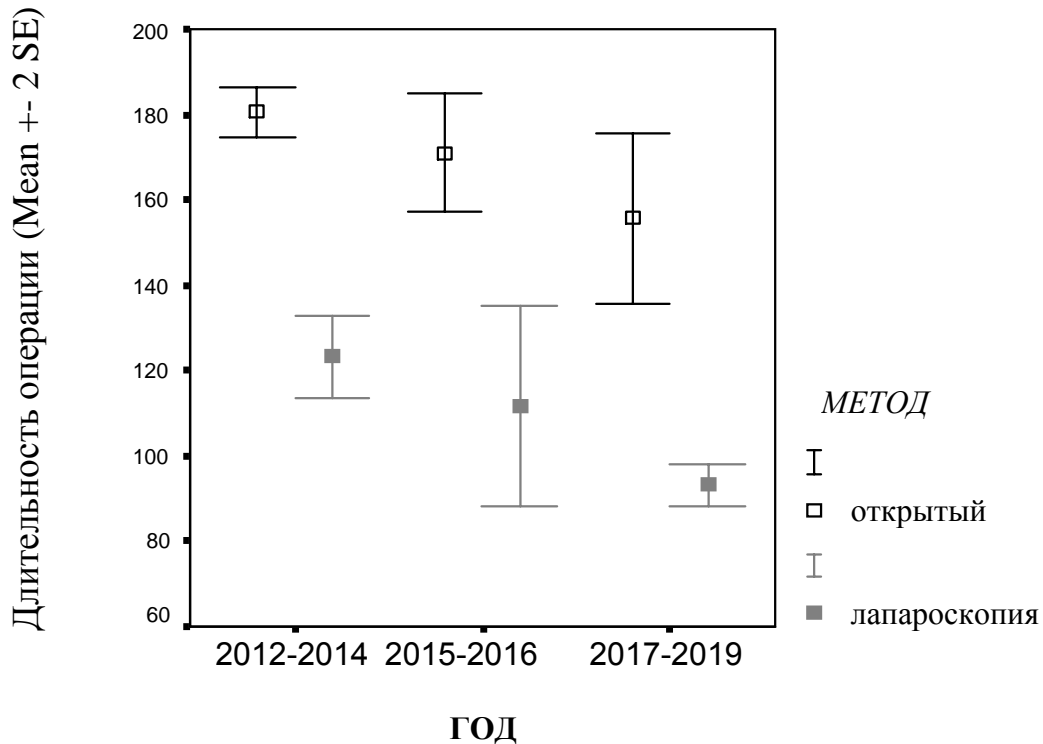


Рисунок 6. Время операции при выполнении билатеральной нефрэктомии открытым и лапароскопическим методом в зависимости от года ее выполнения

При сравнении ближайших и отдаленных результатов операций, выполненных различными методами, оказалось, что выживаемость пациентов после лапароскопической БН составляла 100%, тогда как после открытой БН летальность была равна 33%, что оказалось статистически значимым.

Тем не менее, эти различия, так же, как и преимущества лапароскопического метода по другим оцениваемым показателям, могли быть обусловлены различным подходом к выбору метода оперативного лечения при плановых и экстренных операциях. Действительно, в подавляющем большинстве случаев (75%) лапароскопическая БН выполнялась в плановом порядке, тогда как для открытого метода, доля таких пациентов составляла лишь 17%. В связи с этим для более корректного анализа было выполнено сравнение основных характеристик

операционного вмешательства лишь у пациентов, не имевших признаков гнойно-деструктивного процесса и сепсиса на момент операции.

Однако и для данной категории пациентов, сохранялись все закономерности, описанные ранее для общей группы. Послеоперационная летальность у этих пациентов при открытом методе БН снижалась до 16,7%, а показатели интраоперационной кровопотери и длительности операции оставались значительно более высокими, чем при лапароскопической БН (рисунок 7).

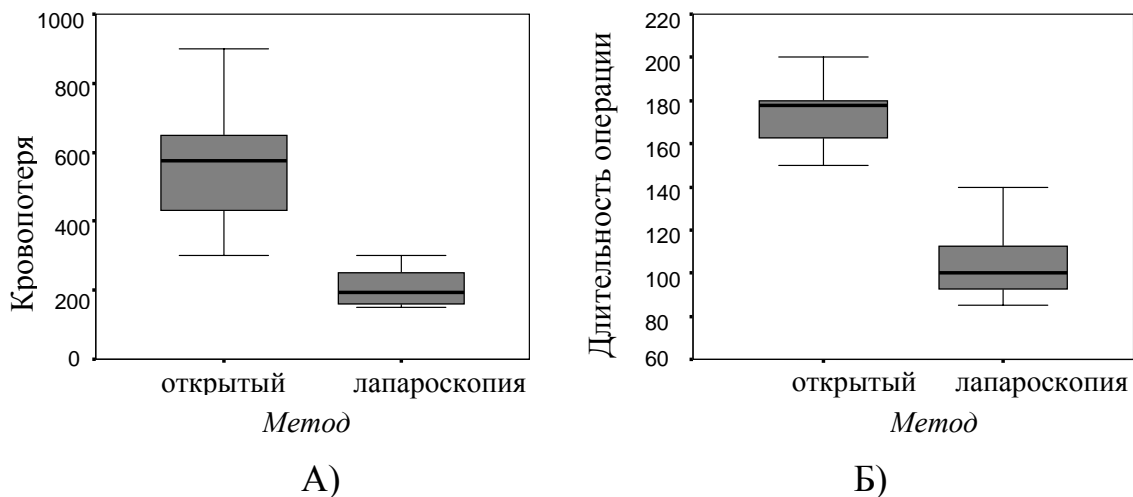


Рисунок 7. Объем кровопотери (А) и длительность операции (Б) при выполнении билатеральной нефрэктомии открытым и лапароскопическим методом у пациентов, не имевших признаков гнойно-деструктивного процесса и сепсиса

Средняя продолжительность послеоперационного стационарного лечения практически не различалась, составляя 10 (9;19) и 11,5 (7;16) суток.

Таким образом, лапароскопический метод может успешно использоваться при выполнении билатеральной нефрэктомии у пациентов, не имеющих на момент операции признаков гнойно-деструктивного процесса и сепсиса. Применение данного метода позволяет значительно снизить объем интраоперационной кровопотери и, при наличии достаточного опыта, сократить время выполнения операции.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО МЕТОДА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ТРАНСПЛАНТАТЭКТОМИИ

В период с 2013 по 2019 г было выполнено 42 трансплантатэктомии (ТЭ) у пациентов с рецидивом терминальной ХПН после трансплантации почки. Показания к выполнению ТЭ определялись индивидуально, в зависимости от наличия и выраженности признаков системного воспаления и/или гнойно-деструктивного процесса, показаний к отмене ИСТ, и оценки риска осложнений продолжающейся ИСТ при невозможности ее отмены. В качестве контрольной группы были проанализированы клинико-лабораторные данные 158 пациентов, утративших функцию трансплантата в те же сроки, которым ТЭ не выполнялась.

За исключением одного пациента с разрывом трансплантата на фоне терапии антикоагулянтами, во всех случаях причиной ТЭ был активный воспалительный процесс с признаками гнойно-деструктивного пиелонефрита либо без таковых. При этом очевидные признаки активного пиелонефрита, связанного в первую очередь с нарушением пассажа мочи, и подтвержденные выделением возбудителя при посеве мочи, а в ряде случаев и лучевыми методами диагностики, имелись лишь у меньшей части пациентов, в остальных же случаях дифференциальный диагноз между активным пиелонефритом трансплантата и системным воспалительным ответом вследствие сохраняющейся активности отторжения в нефункционирующем трансплантате, представлял значительные сложности. На основании представленных диагностических критериев, а также результатах морфологического исследования удаленного почечного аллотрансплантата (ПАТ) были выделены у группы: в первую вошли 13 пациентов с верифицированным гнойно-деструктивным пиелонефритом трансплантата, развившимся на фоне нефросклероза без признаков активного отторжения. Вторую группу составили 28 пациентов с преимущественно иммунной природой воспалительного процесса в ряде случаев сопровождавшиеся признаками вторичного инфицирования.

В данном фрагменте исследования проводился сравнительный анализ демографических и клинико-лабораторных характеристик двух изучаемых групп. Группы сравнивались между собой, а также с контрольной группой. Помимо этого, в сравнении с контрольной группой оценивались факторы риска развития гнойно-септических осложнений у пациентов с тХПН в исходе утраты функции трансплантированной почки.

При анализе полученных данных, подтверждалось впечатление о различиях в причинах развития воспаления в исследуемых группах. Так у пациентов с гнойным пиелонефритом в большинстве случаев (77%) имело место нарушение оттока мочи, различной природы, тогда как у пациентов с активным отторжением это осложнение отмечалось лишь у одного пациента (3,5%). Среди причин нарушения оттока мочи преобладали случаи пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) и доброкачественной гипертрофии предстательной железы (ДГПЖ). В этой группе также достоверно чаще удавалось обнаружить возбудителя инфекции при посеве мочи: 54% против 7% ($p < 0,01$). Среди возбудителей инфекции преобладала *klebsiella pneumoniae*, реже отмечался инфекционный процесс, вызванный *Pseudomonas aeruginosa* и в единичных случаях высевались *Clostridium difficile* (анатоксин В), *staphylococcus epidermidis* и *corynebacterium tuberculostrictum* (у одного пациента).

Напротив, во второй группе достоверно чаще имелись указания на острое и активное хроническое отторжение как причину развития тХПН. Морфологически верифицированное отторжение по данным биопсии было диагностировано лишь у 2 пациентов (8%) первой группы (в обоих случаях имело место неактивное гуморальное отторжение по сосудистому типу), тогда как второй группе 54% пациентов имели в анамнезе эпизоды отторжения, среди которых преобладали случаи острого и активного хронического гуморального отторжения (39% и 15% для гуморального и клеточного вариантов отторжения соответственно). При этом гуморальное отторжение у всех пациентов сопровождалось признаками высокой активности процесса с картиной острой и/или хронической трансплантационной гломерулопатии (ХТГ) в 75% случаев и диффузным свечением С4d на перитубулярных капиллярах в 92% случаев.

Обращает на себя внимание высокая частота сахарного диабета среди пациентов обеих групп. Доля пациентов с СД составила 38% и 25% среди пациентов первой и второй групп, что было значимо выше, чем в группе контроля, где СД отмечался лишь у 10,5% пациентов ($p < 0,05$ и $p < 0,001$ первой и второй групп соответственно).

Таким образом, непосредственная причина ТЭ действительно различалась у пациентов выделенных групп, и если в случаях рецидивирующего пиелонефрита на фоне нарушений уродинамики у пациентов с длительным стажем приема ИСТ необходимость выполнения операции для предупреждения развития гнойно-

септических осложнений не вызывает сомнений, то у пациентов с признаками системного воспаления без явного пиелонефрита, показания к выполнению ТЭ менее очевидны.

Одним из аргументов в пользу удаления почечного трансплантата является возможная активация иммунного ответа при резком снижении ИСТ после прекращения функции трансплантата. Действительно, у большинства пациентов из группы системного воспаления (22 из 28 – 78%) имели признаки активного отторжения в удаленном трансплантате. Почти в половине из них выявлялась картина тяжелого сосудистого отторжения 2-3 степени по Vanff-классификации с картиной трансмурального/некротизирующего артериита и участками кортикального некроза 10 из 28 (36%), (рисунок 8). У 3 пациентов с подобными изменениями отмечались признаки вторичного инфицирования, в том числе с формированием микроабсцессов у одного из них.

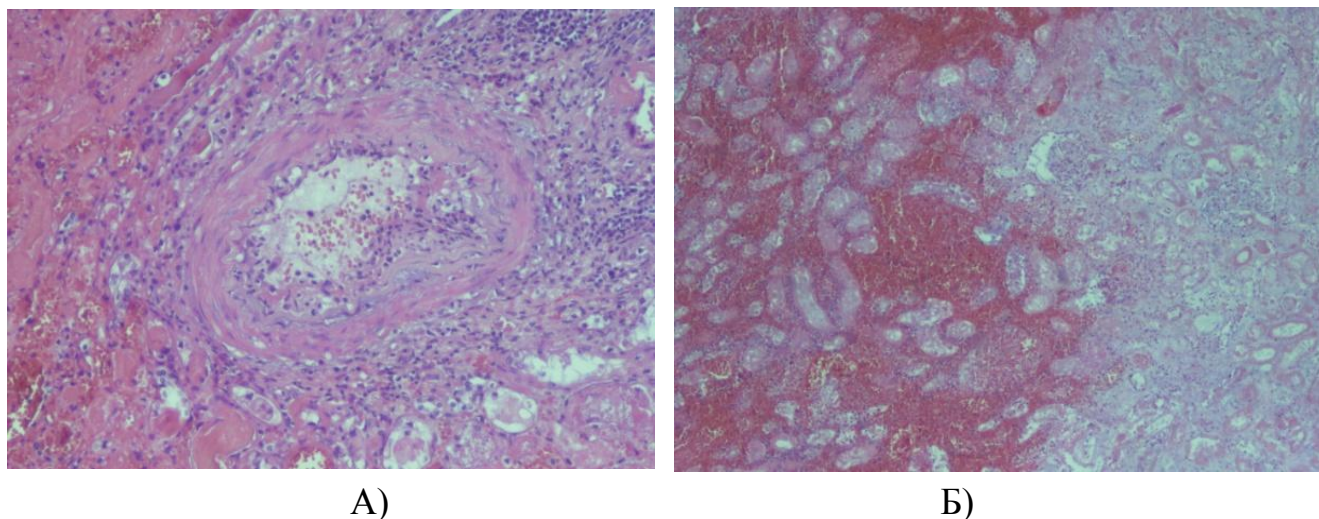


Рисунок 8. Острое сосудистое отторжение (А) и зона кортикального некроза (Б) в удаленном почечном трансплантате

Среди пациентов, которым трансплантатэктомия выполнялась в связи с картиной гнойного пиелонефрита, несмотря на снижение ИСТ, признаки активного отторжения отмечались лишь у 5 человек из 13 (38%; $p=0,012$) (рисунок 9).



Рисунок 9. Частота выявления признаков активного отторжения в удаленном трансплантате в зависимости от причины трансплантатэктомии

При этом активное сосудистое отторжение (острое и/или хроническое) в удаленном почечном трансплантате отмечалось у всех 12 пациентов с верифицированным по биопсии гуморальным отторжением трансплантата, тогда как среди пациентов с клеточным отторжением, либо не имевших отторжения в анамнезе, картина активного отторжения на момент ТЭ отмечалась в 50% и 27% случаев соответственно.

Таким образом, риск активации иммунного ответа был наиболее высок у пациентов, уже имевших картину отторжения по данным предшествующей биопсии ПАТ. В условиях сохраняющейся активации иммунного ответа редуцированная ИСТ, используемая после утраты функции трансплантата, не позволяла в полной мере контролировать этот процесс, и не предупреждала развитие наиболее тяжелых форм сосудистого отторжения вплоть до некротизирующего васкулита с формированием зон кортикального некроза. С другой стороны, вынужденное продолжение ИСТ у пациентов, получающих лечение гемодиализом способствует вторичному инфицированию зон деструкции почечной ткани образовавшихся вследствие тяжелого сосудистого отторжения, что зачастую лимитирует возможности консервативного лечения этой категории пациентов.

На следующем этапе был выполнен однофакторный анализ, в котором оценивалась выраженность и частота встречаемости факторов, которые потенциально могут определять необходимость выполнения ТЭ у пациентов с рецидивом терминальной ХПН в почечном трансплантате. В качестве подобных факторов рассматривались пол и возраст пациентов, порядковый номер трансплантации, сахарный диабет, нарушение пассажа мочи (как правило вследствие ДППЖ, ПМР либо стриктуры мочеточника), длительность приема ИСТ, а также острое либо хроническое активное отторжение трансплантата в анамнезе.

Различия между пациентами, которым был удален ПАТ, и теми, кому ТЭ не выполнялась, были лишь в нарушении уродинамики (26,2% vs 4,4%; $p < 0,001$) и частотой выявления сахарного диабета (26,2% vs 10,1% $p = 0,01$). Помимо этого, пациенты которым выполнялась ТЭ, были значимо старше: средний возраст составил $46,6 \pm 12,6$ (медиана – 40 лет), тогда как в контрольной группе пациенты он был равен $41,4 \pm 12,8$ (медиана 47,5 лет).

При использовании же многофакторного регрессионного анализа в модели Кокса единственным фактором, достоверно повышающим вероятность ТЭ оказалось наличие у пациента сахарного диабета (OR-3,31; $p = 0,017$).

Тем не менее, создавалось впечатление, что при сочетании нескольких из вышеперечисленных факторов, их влияние на почечный трансплантат потенцировалось. В следующем фрагменте исследования оценивалась частота встречаемости сочетаний ряда факторов, имеющих потенциальное значение в развитии осложнений, требующих проведения ТЭ.

В первую модель были включены 6 потенциальных факторов риска, таких как возраст старше 50 лет, сахарный диабет, длительность функционирования трансплантата более 10 лет, повторная трансплантация и гуморальное отторжение в анамнезе, а также нарушение уродинамики (рисунок 10).

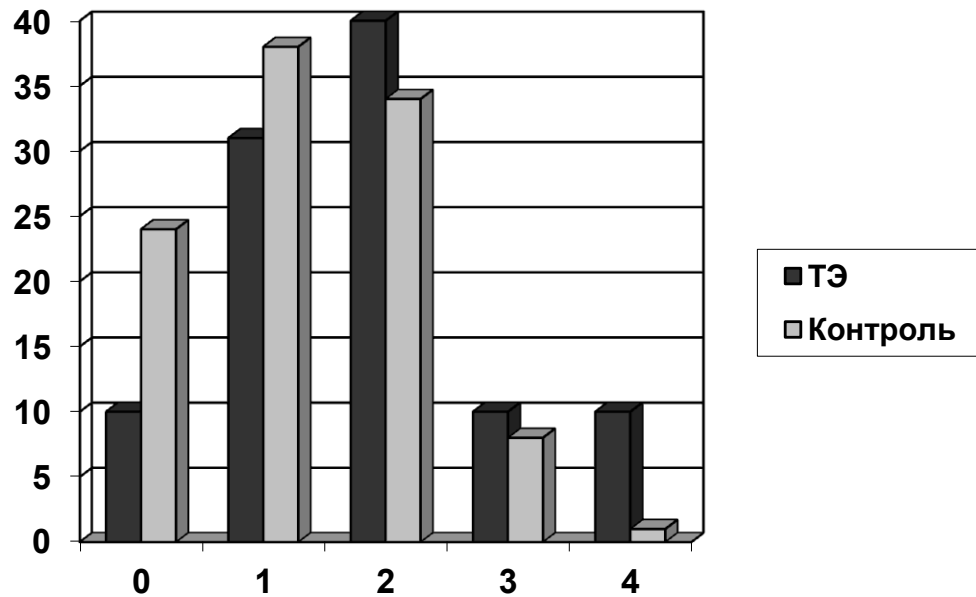


Рисунок 10. Количество потенциальных факторов риска у пациентов, перенесших ТЭ в сравнении с пациентами, которым трансплантатэктомия не выполнялась (Модель№1)

В модели, включавшей 4 основных фактора риска, таких как возраст старше 50 лет, длительность функционирования трансплантата более 10 лет, сахарный диабет и нарушение уродинамики, сохранялись те же закономерности, при этом различия между группами оказались статистически значимыми (рисунок 11).

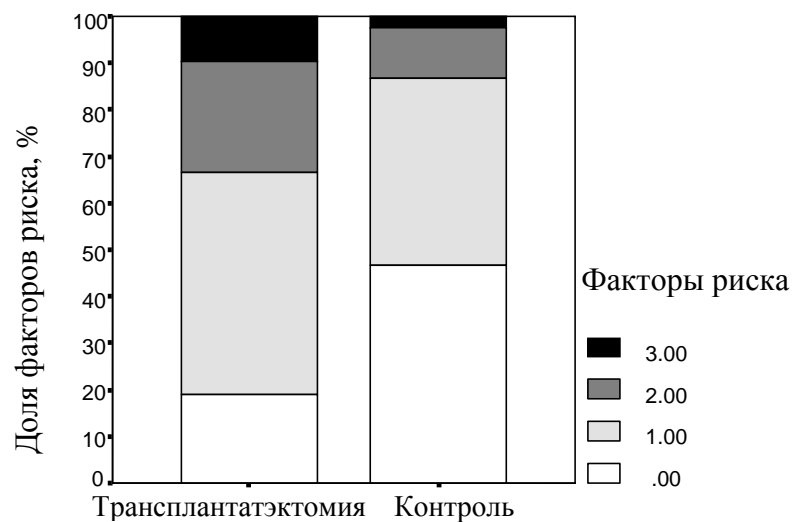


Рисунок 11. Количество потенциальных факторов риска у пациентов, перенесших трансплантатэктомию в сравнении с пациентами, которым трансплантатэктомия не выполнялась (Модель№2)

В целом, из 23 человек, имевших более 3 факторов риска, 35% пациентов была выполнена ТЭ, тогда как, из 177 пациентов, имевших менее 3 подобных факторов, доля пациентов, которым была выполнена ТЭ составила 19%, а у 42 пациентов, вообще не имевших факторов риска – лишь 9%. Летальность же у этих пациентов на протяжении последующего периода наблюдения составила 12,5% (1 из 8) у пациентов, перенесших ТЭ и 26,7% (4 из 15) у тех, кому ТЭ не выполнялась ($p>0,05$). Несмотря на отсутствие значимых различий, тенденция к снижению выживаемости пациентов, которым ТЭ не выполнялась, несмотря на наличие комбинации из 3 и более потенциальных факторов риска, свидетельствует в пользу необходимости выполнения ТЭ у данной категории больных.

Таким образом, несмотря на то, что в многофакторной модели было доказано самостоятельное прогностическое значение лишь для такого фактора как наличие у пациента сахарного диабета, в данном фрагменте исследования было доказано, что сочетание 3 и более факторов риска, таких как возраст старше 50 лет, сахарный диабет, длительность функционирования трансплантата более 10 лет, повторная трансплантация, гуморальное отторжение в анамнезе, а также нарушение уродинамики, потенцируют риск развития осложнений, требующих проведения ТЭ.

Для оценки ближайших и отдаленных результатов ТЭ оценивалась летальность и актуриальная выживаемость пациентов после ТЭ в сравнении с контрольной группой. При одинаковом периоде наблюдения, показатели летальности оказались более высокими, у пациентов, перенесших ТЭ по сравнению с таковыми у пациентов контрольной группы (11,9% и 5,7% соответственно $p=0,03$). Актуриальная выживаемость с момента прекращения функции трансплантата также значимо различалась между исследуемой и контрольной группами, составляя к 1 году 88% и 98% соответственно, к 3 годам этот показатель составлял 83% и 97% в исследуемой и контрольной группах соответственно ($p=0,002$) (рисунок 12А). При этом в подавляющем большинстве случаев, летальные исходы отмечались в ближайшем послеоперационном периоде. При сравнении же выживаемости пациентов, переживших первый месяц после операции, показатели ее практически не различались, составляя 95% и 90% vs 98% и 97% в к 1- и 3 годам в исследуемой и контрольной группах соответственно ($p>0,05$) (рисунок 12Б).

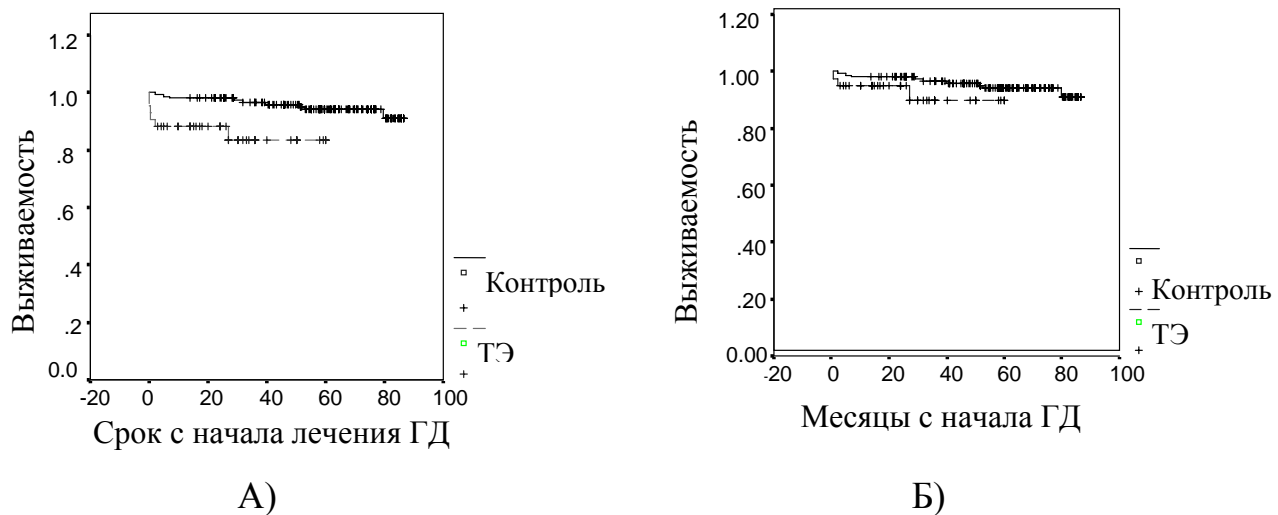


Рисунок 12. Актуаральная выживаемость пациентов после трансплантатэктомии в сравнении с контрольной группой (без выполнения трансплантатэктомии): А) Общая группа Б) пациенты после трансплантатэктомии, пережившие первый месяц после операции,

Таким образом, отдаленные результаты, прежде всего, определяются непосредственным исходом операции, который, в свою очередь зависит от причины выполнения ТЭ (системное воспаление либо обструктивный пиелонефрит), а также характера оперативного вмешательства (плановое либо экстренное).

Так в подгруппе пациентов с системным воспалением летальность составила 7,4%, что значимо не отличалось от этого показателя в контрольной группе, составлявшего 7,6%. Тогда как в подгруппе пациентов с пиелонефритом трансплантата летальность была равна 23,1%.

Наиболее вероятным объяснением столь высокой летальности у этой категории пациентов является высокая частота операций, выполненных по экстренным показателям. Действительно в 38% случаев на момент операции уже имелись признаки гнойно-деструктивного пиелонефрита либо сепсиса.

Еще более выраженные различия в выживаемости пациентов отмечались в зависимости от характера оперативного вмешательства: летальность при плановой операции составила 4% (1 пациент из 27), тогда как при экстренном характере операции этот показатель составил 33% ($p=0,002$).

Таким образом, нефункционирующий почечный трансплантат является источником осложнений, связанных с активацией иммунного ответа при снижении ИСТ. С другой стороны, в условиях сохраняющейся ИСТ повышается риск

вторичного инфицирования зон некроза почечной ткани, сформировавшихся вследствие активного сосудистого отторжения. В связи с этим при наличии рассмотренных выше факторов риска развития описанных осложнений, представляется оправданным выполнение ТЭ в плановом порядке, что позволяет не только уменьшить симптомы системного воспаления и предупредить развитие гнойно-септических осложнений, но и минимизировать риск развития других патологических процессов, связанных с продолжающимся приемом иммуносупрессантов.

Из 42 случаев ТЭ, у 28 пациентов операция выполнялась из открытого доступа, и в 14 случаях – лапароскопическим методом. Выбор метода оперативного вмешательства определялся в первую очередь показаниями к операции и степенью ее ургентности. Так в случаях гнойно-деструктивного процесса, предпочтение отдавалось открытым методам. Так же, из открытого доступа выполнялись и плановые операции в период с 2012 по 2016 г. Однако, начиная с 2016 г, плановая ТЭ у большинства пациентов, выполнялась лапароскопическим методом. А у 5 пациентов ТЭ выполнялась из лапароскопического доступа и при наличии клинико-лабораторных признаков активного воспаления.

Основные характеристики оперативного вмешательства при выполнении ТЭ открытым и лапароскопическим методом приведены в таблице 2.

Таблица 2. Основные характеристики оперативного вмешательства при выполнении трансплантатэктомии открытым и лапароскопическим методом

	Открытый метод	Лапароскопия	p
Объем кровопотери	407,9±259,5 320 (225;520)	86,9±45,7 70 (50;115)	<0,001
Время операции	91,8±16,5 90 (81,0;102,5)	105±44,5 87 (79;132)	NS
Послеоперационный койко/день	19,3 ± 12,9 16,5 (11,3;21,8)	10,5±10,8 7,0 (5,0;11,5)	<0,001

Длительность послеоперационного стационарного лечения после операции, выполненной лапароскопическим методом, оказалась ниже более чем в два раза по сравнению с открытым методом ТЭ. Медиана этого показателя составляла 7 и 16,5 дней соответственно ($p < 0,001$), рисунок 13.

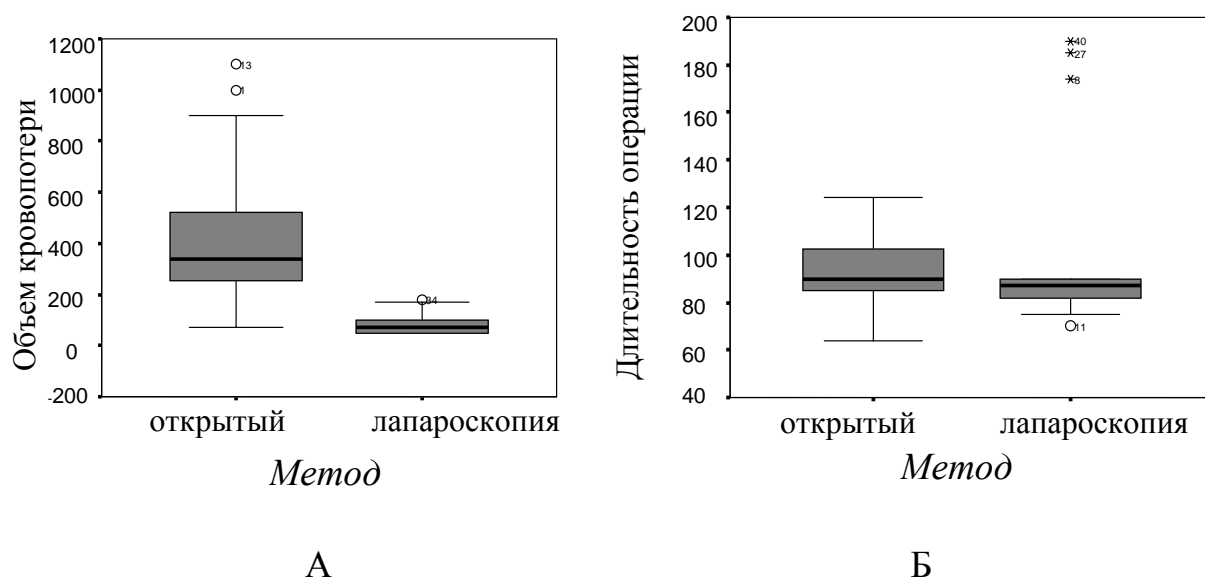


Рисунок 13. Объем интраоперационной кровопотери (А) и длительность операции (Б) при выполнении трансплантатэктомии открытым и лапароскопическим методом

При сравнении ближайших и отдаленных результатов операций, выполненных различными методами оказалось, что летальность пациентов после лапароскопической ТЭ составляла 7%, практически не отличаясь от таковой в контрольной группе, тогда как после открытой ТЭ летальность была в 3 раза выше и составляла 21% ($p < 0,01$). Однако эти различия во многом были обусловлены большей частотой операций, выполнявшихся по плановым показаниям среди лапароскопических ТЭ. При сравнении же результатов операционного вмешательства у пациентов, не имевших признаков гнойно-деструктивного процесса и сепсиса на момент операции, выполненной открытым методом, послеоперационная летальность значимо не отличалась от таковой при лапароскопической ТЭ 11,7%, vs 7% ($p > 0,05$).

Однако даже после исключения из исследования случаев выполнения ТЭ в ургентном порядке, при сопоставимой длительности операции такие показатели как объем интраоперационной кровопотери и длительность послеоперационного стационарного лечения оставались значимо более низкими при лапароскопической по сравнению с открытой ТЭ (таблица 3).

Таблица 3. Основные характеристики оперативного вмешательства при выполнении трансплантатэктомии открытым и лапароскопическим методом у пациентов, не имевших гнойно-септических осложнений на момент операции

	Открытый метод	Лапароскопия	p
Объем кровопотери	407,6 \pm 265,5 280 (220;545)	86,9 \pm 45,7 70 (50;115)	<0,001
Время операции	90,6 \pm 17,1 90 (79,5;102,5)	105 \pm 44,5 87 (79;132)	>0,05
Послеоперационный койко/день	15,9 \pm 8,7 13 (11;19)	10,5 \pm 10,8 7,0 (5,0;11,5)	<0,001

Эти различия уже не могли объясняться большей тяжестью состояния и ургентным характером операций, выполняемых из открытого доступа.

Таким образом, лапароскопический метод может успешно использоваться при выполнении трансплантатэктомии у пациентов не имеющих на момент операции признаков гнойно-деструктивного процесса и сепсиса. Применение данного метода позволяет значительно снизить объем интраоперационной кровопотери при сопоставимом времени выполнения операции.

Дополнительным преимуществом лапароскопической ТЭ является возможность выполнения последующей трансплантации почки на те же сосуды. Эта возможность определяет преимущества данного метода выполнения ТЭ у пациентов с утратой функции трансплантата после повторных АТП, делая возможность выполнения 3 либо 4-ой трансплантации почки. В этих целях лапароскопическая ТЭ нефункционирующего почечного трансплантата может выполняться до наступления тХПН (за счет сохраняющейся функции второго почечного трансплантата), что значительно облегчает как подготовку пациента к операции, так и течение послеоперационного периода.

СИМУЛЬТАННАЯ БИЛАТЕРАЛЬНАЯ НЕФРУРЕТЕРЭКТОМИЯ С ЦИСТОПРОСТАТЭКТОМИЕЙ AD VLOC

Сочетание онкологического и гнойно септического процесса требует выполнения повторных многоэтапных хир вмешательств, повышая риск интра- и послеоперац осложнений. Еще больше повышается риск ранней послеоперационной летальности у коморбидных больных на фоне ЗПТ, что делает выполнение хирургического пособия открытым методом нецелесообразным.

В настоящем исследовании было выполнено 7 лапароскопических операций, в том числе в 6 случаях имела место описанная сочетанная патология. Все пациенты были направлены из других ЛПУ, где им было отказано в выполнении оперативного вмешательства в связи с крайне высоким риском летального исхода.

Средняя длительность оперативного вмешательства составила $160 \pm 48,2$ мин, объем интраоперационной кровопотери – $250 \pm 65,5$ мл. Длительность стационарного лечения находилась в диапазоне от 22 до 42 дней (в среднем $28,7 \pm 8,7$ дней). Летальный исход был зафиксирован у одного пациента с нарушением функции тазовых органов и нейрогенным мочевым пузырем с двухсторонним уретерогидронефрозом на фоне травмы шейного отдела позвоночника, осложненным развитием гнойного цистита, гнойного уретеропиелита, хронического часторецидивирующего пиелонефрита и хронического часторецидивирующего простатита. Операция выполнялась в условиях уросепсиса. Смерть наступила на 15 сутки, основное ее причиной была острая сердечно-сосудистая недостаточность. В настоящий момент средний срок наблюдения составляет $27,1 \pm 17,7$ мес (от 8 до 54 мес), все пациенты живы, рецидива опухоли и отдаленных метастазов не отмечено ни в одном случае. Таким образом, выполнения удаление мочевого комплекса лапароскопическим методом позволяет одновременно избавить пациента от онкологического процесса и источника воспалительной интоксикации.

Таким образом, настоящие исследование продемонстрировало возможность безопасного применения и высокую эффективность лапароскопических вмешательств, у пациентов получающих заместительную почечную терапию.

ВЫВОДЫ

1. Выполнение билатеральной нефрэктомии целесообразно проводить в плановом порядке для профилактики гнойно-деструктивных и септических осложнений у пациентов с тХПН, относящихся к группе высокого риска. При выполнении билатеральной нефрэктомии в плановом порядке частота послеоперационных осложнений составляет 13%.
2. Факторами, влияющими на развитие интра- и послеоперационных осложнений, а также послеоперационную летальность при билатеральной нефрэктомии являются: urgentный характер операции, наличие гнойно-деструктивных осложнений и сепсиса. Выполнение билатеральной нефрэктомии в плановом порядке позволяет снизить число послеоперационных осложнений на 40,5% и послеоперационную летальность на 30% в сравнении с экстренными операциями.
3. Лапароскопический метод может успешно использоваться при выполнении билатеральной нефрэктомии у пациентов, не имеющих на момент операции признаков гнойно-деструктивного процесса и сепсиса. Применение лапароскопического метода позволяет снизить объем интраоперационной кровопотери на 66%, ускорить процесс послеоперационной реабилитации и сократить время выполнения операции на 43%, в сравнении с открытыми операциями.
4. У пациентов с нефункционирующим почечным трансплантатом и нарушением уродинамики или гуморальным отторжением в анамнезе, особенно при наличии таких факторов риска как: возраст старше 50 лет, сахарный диабет, длительность функционирования трансплантата более 10 лет, повторная трансплантация, резко возрастает риск осложнений, потенциально требующих выполнения трансплантатэктомии. Трансплантатэктомия у пациентов, имеющих 3 и более факторов риска, позволяет снизить летальность в отдаленном периоде с 25% до 14%.
5. Выполнение трансплантатэктомии в экстренном порядке при развитии у пациентов гнойно-септических осложнений является основной причиной послеоперационной летальности. Выполнение трансплантатэктомии в плановом порядке в сравнении с экстренной операцией позволяет снизить

послеоперационную летальность с 30,2% до 14%, уменьшить симптомы системного воспаления и предупредить развитие гнойно-септических осложнений, а также минимизировать риск развития других патологических процессов, связанных с предшествовавшим длительным приемом иммуносупрессантов.

6. Лапароскопическая трансплантатэктомии, по сравнению с открытой операцией, обеспечивает минимальный объем интраоперационной кровопотери (в 4 раза ниже, чем при трансплантатэктомии открытым доступом), быструю послеоперационную реабилитацию со снижением средней продолжительности стационарного лечения до 7 суток, отсутствие больших хирургических доступов и меньший риск гнойно-септических раневых осложнений.

7. У пациентов получающих заместительную почечную терапию показанием к лапароскопическому удалению единым блоком органокомплекса, включающего почки, мочеточники, мочевого пузыря, простату и семенные пузырьки является сочетание онкологического процесса мочевого пузыря с гнойным пиелонефритом.

8. Разработанная техника лапароскопического удаления единым блоком органокомплекса, включающего почки, мочеточники, мочевого пузыря, простату и семенные пузырьки, позволяет предупредить диссеминацию опухолевых клеток и прогрессирование гнойно-септического процесса у больных с иммунодефицитом на фоне онкологического заболевания и заместительной почечной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с тХПН при наличии урологического заболевания (мочекаменная болезнь, уретерогидронефротическая трансформация), рецидивирующим течением пиелонефрита, предшествующими вмешательствами на верхних мочевых путях, особенно у пациентов с сахарным диабетом, а также поликистозом почек с осложненными кистами, рекомендовано выполнение билатеральной нефрэктомии в плановом порядке.

2. Выбор метода билатеральной нефрэктомии зависит от тяжести состояния пациента, наличия и выраженности сопутствующей патологии, наличия и степени выраженности гнойных изменений в почках и степени подготовленности хирургической бригады. При плановом характере операции лапароскопический метод носит приоритетный характер.

3. Пациентам с нефункционирующим почечным трансплантатом в случаях нарушения уродинамики с часто рецидивирующим пиелонефритом, а также в случаях верифицированного гуморального отторжения в анамнезе, особенно при наличии таких факторов риска как: возраст старше 50 лет, сахарный диабет, длительность функционирования трансплантата более 10 лет, рекомендовано выполнение трансплантатэктомии в плановом порядке.

4. При плановом характере операции, в отсутствие гнойных изменений, трансплантатэктомию рекомендовано выполнять лапароскопическим методом.

5. Дополнительным преимуществом лапароскопической трансплантатэктомии является возможность выполнения последующей трансплантации почки на те же сосуды. Эта возможность определяет преимущества данного метода выполнения трансплантатэктомии у пациентов с утратой функции трансплантата после повторных аллотрансплантаций почки, делая возможность выполнения 3-ей, либо 4-ой трансплантации почки.

6. При наличии у пациентов, получающих лечение гемодиализом, инвазивного рака мочевого пузыря в сочетании с гнойным пиелонефритом, целесообразно выполнение хирургического вмешательства в объеме нефроуретероцистопростатвезикулэктомии единым блоком лапароскопическим доступом.

**СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Трушкин, Р.Н.** Камень трансплантированной почки (случай из практики) / **Р.Н. Трушкин**, А.В. Гейниц, Н.В. Морозов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2008. – №6(44). – С.65-67.
2. **Морозов, Н.В.** Оптимизация методов лечения нефролитиаза трансплантированной почки / Н.В. Морозов, **Р.Н. Трушкин**, И.В. Кононков // Московский хирургический журнал. – 2010. – №4(14). – С.26-28.
3. Лапароскопическая коррекция непротяженных дефектов нижней трети мочеточника / О.Э. Луцевич, Э.А. Галлямов, Н.Б. Забродина, **Р.Н. Трушкин** и др. // Московский хирургический журнал. – 2013. – №6(34). – С.35-40.
4. Реконструктивная лапароскопическая субтотальная пластика мочеточника по Боари / О.Э. Луцевич, Э.А. Галлямов, Н.Б. Забродина, **Р.Н. Трушкин** и др. // Московский хирургический журнал. – 2013. – №5(33). – С.60-63.
5. **Лубенников, А.Е.** Нефролитиаз у реципиентов почечного трансплантата. Современный взгляд на тактику лечения. Обзор литературы / А.Е. Лубенников, **Р.Н. Трушкин**, Л.Ю. Артюхина // Хирургическая практика. – 2013. – №4. – С.58-62.
6. Лапароскопическая пластика мочеточника по Боари / О.Э. Луцевич, Э.А. Галлямов, **Р.Н. Трушкин**, А.М. Сысоев // Хирургическая практика. – 2014. – №3. – С.53-56.
7. Оптимизация режимов заместительной почечной терапии, по почечным и внепочечным показателям у больных с тяжелым острым панкреатитом / **Р.Н. Трушкин**, М.С. Ветшев, О.Л. Подкорытова, А.Е. Лубенников // Хирургическая практика. – 2014. – №3. – С.67-73.
8. **Лубенников, А.Е.** Малоинвазивные технологии в лечении больных со стриктурой мочеточника после трансплантации почки / А.Е. Лубенников, **Р.Н. Трушкин**, Н.Е. Щеглов // Хирургическая практика. – 2014. – №1. – С.97-101.
9. Изменения нижних мочевых путей у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточностью и после трансплантации почки / А.Е. Лубенников, **Р.Н. Трушкин**, О.Л. Подкорытова., Н.Е. Щеглов // Московский хирургический журнал. – 2014. – №1(35). – С.57-62.

10. Лубенников, А.Е. Современные взгляды на проблему удаления почечного трансплантата / А.Е. Лубенников, Р.Н. Трушкин, Л.Ю. Артюхина // Московский хирургический журнал. – 2014. – №4(38). – С.49-51.
11. Трушкин, Р.Н. Современные аспекты в лечении урологических заболеваний после трансплантации почки / Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, О.Л. Подкорытова // Московский хирургический журнал. – 2014. – №5(39). – С.43-55.
12. Лубенников, А.Е. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс после трансплантации почки / А.Е. Лубенников, Р.Н. Трушкин, О.Л. Подкорытова // Московский хирургический журнал. – 2014. – №3(37). – С.64-68.
13. Лубенников, А.Е. Роль малоинвазивных методов в лечении урологических осложнений и заболеваний после трансплантации почки в отдаленном периоде / А.Е. Лубенников, Р.Н. Трушкин, О.Л. Подкорытова // Нефрология и диализ. – 2014. – №4(16). – С.426-438.
14. Трушкин, Р.Н. Бактериальные инфекции мочевыводящих путей у больных после трансплантации почки / Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, А.И. Макуров // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – №4. – С.80-84.
15. Трушкин, Р.Н. Малоинвазивные методы лечения поздних урологических осложнений после трансплантации почки. Часть 1 / Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников // Московский уролог. – 2014. – №6. – С.25-27.
16. Трушкин, Р.Н. Малоинвазивные методы лечения поздних урологических осложнений после трансплантации почки. Часть 2 / Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников // Московский уролог. – 2015. – №1. – С.27-29.
17. Билатеральная нефруретерэктомия с цистпростатэктомией ad bloc, лимфаденэктомия у пациента с терминальной стадией хронической почечной недостаточности и раком мочевого пузыря T2BN0M0 / В.И. Вторенко, Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников и др.// Урология. – 2015. – №2. – С.126-129.
18. Лубенников, А.Е. Клинико-морфологические сопоставления у больных с пересаженной почкой и рецидивом терминальной стадии хронической почечной недостаточности, перенесших трансплантатэктомию. Материалы 1-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием «Актуальные вопросы урологии» / А.Е.

Лубенников, Р.Н. Трушкин, Е.С. Столяревич // Урологические ведомости. – 2015. – №1(5). – С.108-109.

19. Нефрэктомия у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности и активным течением пиелонефрита / Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, А.М. Сысоев, А.А. Соколов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – №4. – С.104-109.

20. Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с макрогематурией в урологических стационарах г. Москвы / В.А. Малхасян, В.Ю. Иванов, Л.А. Ходырева и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – №4. – С.10-16.

21. Анализ и оптимизация медицинской помощи пациентам с острой задержкой мочеиспускания, поступающим в стационары г. Москвы / В.А. Малхасян, В.Ю. Иванов, Л.А. Ходырева и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – №2. – С.4-7.

22. Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с почечной коликой в урологических стационарах г. Москвы / В.А. Малхасян, В.Ю. Иванов, Л.А. Ходырева и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – №4. – С.18-25.

23. Анализ оказания специализированной медицинской помощи пациентам с острым обструктивным пиелонефритом в урологических стационарах г. Москвы / В.А. Малхасян, В.Ю. Иванов, Л.А. Ходырева и др. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – №4. – С.26-30.

24. Трушкин, Р.Н. Диагностика и лечение больных с поликистозом почек и инфицированными кистами / Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, К.С. Погодина // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – №4. – С. 100-102.

25. Первый отечественный опыт лапароскопического удаления трансплантированной почки / М. А. Лысенко, В. И. Вторенко, Р. Н. Трушкин и др. // Урология. – 2016. – №4. – С.104-107.

26. Билатеральная нефрэктомия у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности и активным течением хронического пиелонефрита / М. А. Лысенко, В. И. Вторенко, Р. Н. Трушкин и др. // Урология. – 2016. – №1. – С.46-50.

27. Лапароскопическая резекция трансплантированной почки по поводу почечно-клеточного рака T1aN0M0. Клиническое наблюдение / В.И. Вторенко, Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, Н.О. Колесников // Урология. – 2017. – №1. – С.71-75.
28. Трушкин, Р.Н. Лапароскопический уретеро-уретероанастомоз мочеточника трансплантированной почки с собственным мочеточником реципиента по поводу протяженной стриктуры / Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, Н.О. Колесников // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – №1. – С.116-119.
29. Перкутанная электрокоагуляция в качестве метода гемостаза после перкутанной нефролитолапаксии / Р.Н. Трушкин, П.Т. Сурков, А.Е. Лубенников и др. // Вестник урологии. – 2017. – №5(3). – С.95-101. DOI:10.21886/2308-6424-2017-5-3-95-101
30. Трушкин, Р.Н. Лигатурные конкременты после трансплантации почки / Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, П.Т. Сурков // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – №1. – С.76-78.
31. Трушкин, Р.Н. Лапароскопическая билатеральная трансплантатэктомия. Клиническое наблюдение. / Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, Д.А. Кувырдин // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – №3. – С.80-83.
32. Инструментальная пальпация в эндоскопической хирургии почек: Опыт применения / Р.Ф. Солодова, М.П. Толстых, Т.К. Исаев, Р.Н. Трушкин и др. // Вестник РГМУ. – 2018. - №5, VESTNIKQMU.RU
33. Instrumental mechanoreceptoric palpation in renal surgery: a pilot study / R. Solodova, M. Tolstykh, T. Isaev, R. Trushkin et al. // European Journal of Surgical Oncology. – 2019. – Volume 45, Issue 2. – P. e75-76.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ХПН - хроническая почечная недостаточность

ХГН – хронический гломерулонефрит

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ГД – гемодиализ

БН – билатеральная нефрэктомия

МКБ - мочекаменная болезнь

ТЭ – трансплантатэктомия

АДПК - аутосомно-доминантный поликистоз почек

АТП – аллотрансплантация почки

ОЦК – объем циркулирующей крови

МРТ – магниторезонансная томография

КТ – компьютерная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография