

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

**РАННИ И ДЪЛГОСРОЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ СЛЕД БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ:
КЛИНИЧНО НАБЛЮДЕНИЕ И ПОВЕДЕНИЕ**

Ст. Хинев¹, Д. Цонева¹, М. П. Атанасова¹, Ал. Тодоров¹, Й. Борисов¹,
К. Дафинова¹, Е. Паскалев², Б. Златков² и Ж. Филипов²

¹Клиника по анестезиология и интензивно лечение, ²Клиника по нефрология и трансплантация,
УМБАЛ „Александровска“ – София

**EARLY AND LONG-TERM COMPLICATIONS AFTER RENAL TRANSPLANTATION:
CLINICAL OBSERVATION AND MANAGEMENT**

St. Hinev¹, D. Tsoneva¹, M. P. Atanasova¹, Al. Todorov¹, Y. Borisov¹,
K. Dafinova¹, E. Paskalev², B. Zlatkov² and Zh. Filipov²

¹Clinic of Anesthesiology and Intensive Care, ²Clinic of Nephrology and Transplantation,
UMHAT "Alexandrovska" – Sofia

Резюме:	<p>Бъбречната трансплантация (БТ) е оптималното лечение на пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност, като подобрява тяхната преживяемост и качество на живот. Същевременно БТ се асоциира с усложнения и проблеми, характерни за пациентите с органна трансплантация, като: нежелани ефекти на мощните имunosупресивни лекарствени средства и лекарствени взаимодействия, проблеми с уринарния тракт, респираторни инфекции, постхирургични усложнения, сърдечно-съдови, гастроинтестинални, неврологични нарушения и др. Усъвършенстването на хирургичната техника и появата на мощни имunosупресивни средства намаляват честотата на ранните усложнения, свързани с БТ. Понастоящем повече се наблюдава върху превенцията на късните усложнения. Пациентите с БТ постъпват в интензивните отделения най-често по спешност, което изисква от медицинския персонал да притежава познания и опит в диагностицирането и лечението на посттрансплантационните усложнения. Поставихме си за цел да представим проблематиката на ранните и късните усложнения при пациенти след БТ, на базата на литературни данни и на собствен клиничен опит. Посттрансплантационните усложнения при пациенти с БТ са чести, тежки и животозастрашаващи, което изисква от медицинския персонал добро познаване на проблема и мултидисциплинарен подход при лечението.</p>
Ключови думи:	напреднала бъбречна недостатъчност, бъбречната трансплантация, посттрансплантационни усложнения, интензивно лечение
Адрес за кореспонденция:	<i>Д-р Ст. Хинев, Клиника по анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София</i>
Summary:	<p>Renal transplantation (RT) is an optimal treatment for patients with advanced stage renal failure, which improves their survival and quality of life. However, RT is associated with complications and problems specific to patients with organ transplants, such as: side effects of potent immunosuppressive drugs and drug interactions, renal tract problems, respiratory infections, post-surgical complications, cardiovascular, gastrointestinal, neurological disorders and etc. The improvement of surgical techniques and the appearance of more potent immunosuppressive agents</p>

	<p>reduce the incidence of early complications associated with RT. At present, the prevention of long-term complications takes a priority. Patients with transplant complications usually enter intensive care units mostly in case of emergency, which requires adequate training and experience of the medical staff in the diagnosis and treatment of post-transplantation complications. The article presents the problems of early and long-term complications in post-RT patients, based on available literature data and own clinical experience. Post-transplantation complications in patients, who have undergone RT, are frequent, severe and life-threatening, which requires better understanding of the problem by the medical staff and a multidisciplinary approach in treating these patients.</p> <p>Key words: advanced renal failure, renal transplantation, post-transplantation complications, intensive care</p> <p>Address for correspondence: St. Hinev, M. D., Clinic of Anesthesiology and Intensive Care, UMHAT "Aleksandrovska", 1, Sv. G. Sofiyski Str., Bg – 1431 Sofia</p>
--	--

Бъбречната трансплантация (БТ) е оптимално лечение при пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност (БН). След БТ отпада нуждата от хроничен диализ, подобрява се качеството на живот, но същевременно се появяват нови усложнения и проблеми, характерни за пациенти с органна трансплантация.

При пациенти с БТ може да се наблюдават следните усложнения: нежелани ефекти на мощните имunosупресивни лекарствени средства и лекарствени взаимодействия; проблеми с уринарния тракт; респираторни инфекции; температура; постхирургични усложнения; сърдечно-съдови, гастроинтестинални, неврологични и ендокринни нарушения и електролитен дисбаланс. Тези пациенти постъпват в интензивните отделения (ИО) най-често по спешност, което изисква от медицинския персонал да притежава познания и опит в диагностицирането и лечението на посттрансплантационните усложнения.

Усъвършенстването на хирургичната техника и появата на по-мощни имunosупресивни средства намаляват ранните усложнения, свързани с БТ. Понастоящем повече се набляга върху превенцията на късните усложнения, което се осъществява при рутинното проследяване на пациентите с БТ.

Поставихме си за цел да представим проблематиката на ранните и късните усложнения при пациенти след БТ на базата на литературни данни и на собствен клиничен опит.

ИМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПИЯ

Трансплантираният бъбрек от жив донор започва да функционира обикновено веднага за разлика от този от трупен донор, което се дължи на удълженото време на студена исхемия при последния. За да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания орган, пациентите с БТ получават дългосрочно имunosупресивна тера-

пия. Съвременните схеми за имunosупресия се базират на трикомпонентна терапия и са предпоставка за по-ниска честота на отхвърляне на трансплантата, но същевременно те могат да бъдат причина за по-висока честота на лекарственосвързани проблеми. Проследяването на плазмените нива на имunosупресивните средства при тези пациенти намалява риска от остра бъбречна недостатъчност (ОБН) поради нефротоксичност. Нефротоксичният ефект е дозозависим и изразено индивидуален.

Острата нефротоксичност на Cyclosporine A (серумно ниво > 300 ng/mL) причинява вазоконстрикция и бъбречна исхемия, която може да се предотврати чрез редуциране на лекарствената доза. Хроничната токсичност води до постоянни съдови лезии и необратима бъбречна исхемия [1, 2]. Cyclosporine A взаимодейства с редица лекарствени средства, като калциеви блокери (Diltiazem, Verapamil и Nifedipine) и някои антибиотици (Erythromycin, Doxycycline и Ketoconazole). Едновременното им прилагане води до повишаване на плазменото ниво на Cyclosporine A и създава условия за нефротоксичност. За разлика от тях други антибиотици (Nafcillin, Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Isoniazid и Rifampin) и някои антиконвулсанти (Phenytoin, Phenobarbital и Carbamazepine) намаляват плазменото ниво на Cyclosporine и повишават риска от инфекции. Amphotericin B, Acyclovir и нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) са лекарства, които повишават нефротоксичността на Cyclosporine, без да променят неговите кръвни нива.

ИНФЕКЦИИ

Инфекциите са най-честата причина за заболяемост и леталитет (32%) при БТ пациенти през първата година след трансплантацията.

Честотата на инфекциозните усложнения намалява, тъй като все повече от реципиентите предоперативно получават имунизации и антибиотична профилактика след трансплантацията [3]. Най-чести са инфекциите на кожата и лигавиците (41%), на уринарния тракт (17.2%) и на респираторния тракт (13.9%), като при 45.9% от случаите инфекциозни причинители са бактерии, при 40.6% – вируси, при 12.5% – гъбички, и при 1% – протозои. От вирусните причинители с най-висока честота се срещат цитомегаловирусът (CMV; 31.5%), херпес симплекс вирусът (HSV; 23.4%) и варицела зостер вирусът (VZV; 23.4%) [4-7].

През първия посттрансплантационен месец доминират инфекциите, които са пряко свързани с хирургичната процедура: инфекции на уринарния тракт (*Escherichia coli*), инфекции, свързани с венозния път (*Staphylococcus aureus* and *viridans streptococci*), раневи инфекции (*S. aureus* and *viridans streptococci*) и пневмонии (*Streptococcus pneumoniae*).

Периодът между 1-ия и 6-ия месец след трансплантацията е свързан с най-високи нива на имunosупресия и поради това пациентите са с най-висок риск от вирусни и опортюнистични инфекции. CMV е отговорен за над две трети от епизодите на фебрилитет през този период. Клинично CMV инфекцията се проявява с повишена температура, неразположение, лимфаденопатия, артралгия и миалгия; левкопения с атипични лимфоцити и повишение на трансаминазите. Може да протече с ангажиране на много вътрешни органи с увреда на тяхната функция, което се нарича CMV болест. Диагнозата се базира на изолирането на вируса или определянето на титъра на антитела. Нелекуваната CMV инфекция се асоциира с морталитет над 15%, а CMV болест – 50%. Други опортюнистични инфекции са *P. carinii* (*jiroveci*) pneumonia (PCP), listeriosis meningitis, и сепсис, причинен от *Aspergillus fumigatus*.

Пневмониите са най-честите *белодробни усложнения* и са причина за 50% от леталните изходи при пациенти с БТ. През първия месец след трансплантацията се срещат неопортюнистични инфекции, през първата година – опортюнистични (CMV заболяването), а в последващите години – придобити в обществото респираторни инфекции. CMV се диагностицира с PCR. Макролидите са неподходящи за лечение на пневмония при тези пациенти поради

способността им да инхибират чернодробните ензими, метаболизиращи имunosупресивните средства.

При поне 10% от пациентите с БТ се срещат *инфекции на уринарния тракт* през първата година след трансплантацията, като най-често срещаният патоген е *E. coli*. Чести бактериални причинители са бактерии, които са по-редки в общата човешка популация и обикновено имат ятрогенен механизъм на проникване – *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter*. Тяхното лечение е според антибиограма. Нефротоксичността на аминогликозидите ги прави неподходящи за лечение на тези инфекции.

Представяме два клинични случая от нашата практика на пациенти с БТ, лекувани в ИО по повод ранни и късни инфекциозни усложнения.

Клиничен случай № 1: Пациентка МДК, 47 г.; ИЗ № 6890/2012

ДИАГНОЗА: Посттрансплантационни усложнения. Състояние след БТ от трупен донор (1997). Микотичен сепсис, Аспергилоза. Остра дихателна недостатъчност. Двустранна бронхопневмония. EBV инфекция. Орална кандидоза. Хроничен обострен пиелонефрит, ХБН – II ст. Симптоматична артериална хипертония. Предсърдно мъждене. Захарен диабет – II тип, диабетна полиневропатия. Хепатит В. Вторична анемия. Левкоцитопения и тромбоцитопения.

АНАМНЕЗА: Постъпва в ИО с данни за остра дихателна недостатъчност. Анамнестични данни за вирусна инфекция, придружена с кашлица и фебрилитет. Основното бъбречно заболяване е открито през 1993 г. Поради терминална БН през 1997 г. е извършена БТ от трупен донор. През ноември 2011 г. е хоспитализирана и лекувана по повод обострена БН, отоци по крайниците, кашлица и фебрилитет.

СТАТУС ПРИ ПРИЕМАНЕТО: В крайно тежко увредено общо състояние. В съзнание GCS 13 т., контактна, адекватна. Бледи кожа и видими лигавици. Суфузии по крайниците. Субконюнктивални кръвоизливи в лявото око. Дишане спонтанно, тахипнея с честота 22-24/мин. Сатурация на фона на кислород масково 92%. АКР данни за хипоксемия, хипервентилация и метаболитна ацидоза. Аритмична СД с честота 102-109 уд./мин. АН 154/110 mm Hg. Олигоурия; Фебрилна – 38,6-39,3; Røgг на белия дроб: данни за възпалителни изменения двустранно.

В табл. 1 са представени данните от лабораторните изследвания в динамика.

Таблица 1. Лабораторни показатели – клиничен случай № 1

Дата	Hb	Ery	Hct	Leu	Thr	Кр. захар	aPTT	ПТВ/INR
15.03.2012	78	2,57	0,23	2,3	85	7,4	–	13,1/0,99
22.03.2012	80	2,61	0,24	2,1	44	6,4	–	19,0/1,62
23.03.2012	90	3,0	0,27	2,7	52	10,4	44,8	21,1/1,86
Дата	urea	creatinin	K	Na	Cl	T. prot/alb	ASAT	ALAT
15.03.2012	39,3	394	5,5	143	–	–	–	–
22.03.2012	39,2	383	5,3	141	–	44/17	–	–
23.03.2012	35,2	380	5,0	131	95,0	–/19	29	32
Дата	pH	PaO2	PaCO2	SB	BE	SatO2	TCO2	
15.03.2012	7,18	11,5	5,0	14,0	–14,6	94	14,9	
22.03.2012	7,16	14,56	6,1	15,0	–12,0	97	17,4	
24.03.2012	7,10	7,70	7,41	14	–12,9	79	18,5	

EBV репликация RT-PCR: 176 500,0 copies/ml;

CMV репликация RT-PCR: 35,0 copies/ml.

Консултация с кардиолог, нефролог, офталмолог – дадени препоръки за лечение.

Микробиологични изследвания: хемокултура – негативна; урокултура – негативна; Трахеобронхиален аспират (ТБА) – *Ac. baumannii*, *Enterococcus faecium* HLAGR, *Aspergillus* spp.

Кръв – мананов антиген за *Candida* spp. 280 pg/ml < 62.5 – потвърждава се инвазивна кандидоза; галактомананов антиген за *Aspergillus* spp. – отрицателен, ТБА – отрицателен.

Rögr на бял дроб и сърце (контрола) – двустранно инфилтративни засенчвания, двустранни възпалителни изменения, плеврални изливи двустранно.

Фибробронхоскопия (ФБС) – бели налепи с характер на микоза в трахеята и бронхите, микробиологично се потвърждава *Aspergillus* spp.

Ехография корем – трансплантиран бъбрек – Доплер-положителен венозен кръвоток.

Прогресивно влошаващо се състояние, нестабилна хемодинамика, рефрактерна хипотония, неподдаваща се на обемно заместване и инотропна поддръжка; персистира анурията; фебрилна до 39°C. Поради проявите на ОДН интубирана и поставена на апаратна вентилация. Пациентката направи exitus letalis с картината на тежък септичен шок в резултат на микотичен сепсис въпреки проведената комплексна терапия и насочената антимикотична терапия с Voriconazole.

Клиничен случай № 2: Пациентка ИИД, 29 г., ИЗ № 26816/2011

ДИАГНОЗА: Посттрансплантационни усложнения. Състояние след бъбречна трансплантация от жив донор (2011). Остра дихателна недостатъчност. Двустранна лобуларна пневмония. Сепсис. Артериална хипертония II ст. Неутропения. Състояние след БТЕ – субмасивна форма.

АНАМНЕЗА: През юни 2011 г. е извършена бъбречна трансплантация от жив донор поради терминална БН с неизяснена генеза. Затегнат посттрансплантационен период с хеморагия и БТЕ – субмасивна форма. Ноември 2011 г. постъпва в ИО с клинични данни за остра дихателна недостатъчност и рентгенологични данни за двустранна пневмония. От 15 дни е със суха кашлица, субфебрилитет до 37.5°C и прогресираща астенодинамия и влошена бъбречна функция (креатинин 150 mcmol/l и протеинурия 0,58 g/24 h).

СТАТУС ПРИ ПРИЕМАНЕТО: В крайно тежко увредено общо състояние. В съзнание GCS 14 т., контактна, адекватна. Дишане спонтанно, тахипнея с честота 26/мин. Сатурация на атмосферен въздух 86%. АКР данни за хипоксемия, хипервентилация и метаболитна ацидоза. Стабилна хемодинамика СД с честота 125 уд./мин. АН 128/62 mm Hg. Олигоурия. Субфебрилна – 37,4; от графията на белия дроб – данни за възпалителни изменения двустранно.

В табл. 2 са представени данните от лабораторните изследвания в динамика.

Таблица 2. Лабораторни показатели – клиничен случай № 2

Дата	Hb	Ery	Hct	Leu	Thr	Кр. захар	aPTT	ПТВ/INR
20.11.2011	94	3,18	0,31	1,9	259	10,2	29,2	16,8/1,29
26.11.2011						9,6	–	25,2/2,04
28.11.2011						4,6	31,4	29,2/2,85
Дата	urea	creatinin	K	Na	Cl	T. prot/alb	ASAT	ALAT
20.11.2011	7,0	93	4,2	144	–	53/30	–	–
26.11.2011	32,9	315	4,5	140	–		–	–
28.11.2011	27,9	273	4,3	135	–		–	–
Дата	pH	PaO2	PaCO2	SB	BE	SatO2	TCO2	CRPr
20.11.2011	7,39	6,4	5,26	23,1	–1,4	84	24,6	188
27.11.2011	7,27	7,5	7,07	21,4	–2,7	85	25,7	–
28.11.2011	7,28	6,30	7,1	21,7	–2,0	77	26,3	–

От имунологичните изследвания – тежко изразена абсолютна лимфопения, засягаща абсолютния брой на всички изследвани клетъчни популации при запазени нормални процентни стойности на общи Т-лимфоцити, техните субпопулации и В-клетки. Понижени NK клетки (CD3-CD16&56+). Понижени стойности на IgG, С3 и С4 фракциите на комплемента.

T-SPOT-TB/Immunotec Oxford – тест – не се установява наличие на реактивни специфични ефекторни Т-клетки към ESAT-6 и CEF-10 антигени на *Mycobacterium tuberculosis*.

Консултация с кардиолог, нефролог – дадени препоръки за лечение

ЕхоКГ – вероятна пулмонална хипертензия.

Консултация с пулмолог – клинични и рентгенови данни за остър респираторен дистрес-синдром (ARDS), двустранна алвеоларна пневмония, микронодуларни засенчвания двустранно, вдясно върхово няколко кухинни просветлявания. ДД: Подостра хематогенно дисеминирана ТБК или абсцедираща пневмония вдясно върхово.

Контролна рентгенография на бял дроб и сърце – средни петнисти засенчвания, на места конфлуирани, със средна рентгенова плътност в двете белодробни половини. Свободен КДС. Образът отговаря на ARDS.

Микробиологични изследвания: хемокултура – *Staph. hominis*, урокултура – негативна; MRS; ТБА – *Enterococcus faecium*.

Прогресивно влошаване на състоянието: дишателна недостатъчност, наложила ендотрахеална интубация с последваща трахеостомия и провеждането на ИБВ. Траен фебрилитет. На фона на АВ влошаване на параметрите на дишането: тежка артериална хипоксемия и хиперкапния, не-

повлияващи се от инвазивни режими на АВ с десатурация. Нестабилна хемодинамика – артериална хипотензия на фона на инотропна поддръжка с допамин, добутамин и адреналин в постепенно покачващи се дози. Прогресивно задълбочаване на хипотензията и хипоксемията. Пациентката направи *exitus letalis* с картината на шок бля дроб и полиорганна недостатъчност.

ХИРУРГИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ

Хирургичните усложнения при пациентите с БТ са свързани със самата оперативна интервенция и с функцията на алографта. Постоперативно животозастрашаващите хеморагии са много редки и могат да настъпят в резултат на руптура на артериалната анастомоза. При силна болка в областта на графта, съпроводена с понижаване на хемоглобина или хематокрита и повишаване на серумните нива на креатинина, влиза в съображение обсъждането на хематом около трансплантата, като ранно постоперативно усложнение или като резултат от приложение на антикоагуланти периперативно.

Развитието на ОБН през първата седмица след БТ вероятно се дължи на остра *оклузия на бъбречната артерия на графта*. *Тромбоза на бъбречната артерия* се среща най-често в периода на хоспитализация веднага след трансплантацията и се дължи на хипотония или прегъване на съда при оперативната техника. Клинично се проявява с внезапно настъпила олиго-анурия и се диагностицира с помощта на *color flow Doppler-ехография*. Настъпването на необратими изменения на бъбречния алографт се предотвратява, ако проблемът е диагностициран в рамките на 30 минути от настъпването

му. *Стенозата на бъбречната артерия* е по-късно усложнение, което се проявява с неконтролируема хипертензия, дисфункция на алографта и периферни отоци. Диагностицира се с помощта на color flow Doppler-ехография или ЯМР.

Венозната тромбоза е рядко срещано ранно усложнение, но късното диагностициране най-често води до загуба на трансплантирания бъбрек поради нарушенията, настъпващи в кръвоснабдяването му. Клинично се проявява с болка, оток около мястото на графта, руптура на графта, хематурия и олигоанурия. Диагностицира се с помощта на color flow Doppler-ехография.

Установяването на екстравазация на урина, намалена диуреза, ОБН, повишени нива на креатинин, фебрилитет и дискомфорт в долната част на корема или супрапубично през първите два месеца след БТ се дължи най-често на *инсуфициенция на уретеровезикалната анастомоза* или на вторично руптурирала чашка в резултат на уретрална обструкция. Ехографски се установява колекция на течност около графта. Лечението включва перкутанна нефростома и стентирание, като минимално инвазивни интервенции, или оперативна намеса с реимплантация на уретера.

При 15% от пациентите с БТ може да се наблюдава формирането на *лимфоцеле* (ограничена колекция на лимфа в ретроперитонеума) като резултат на интраоперативното нарушаване на целостта на лимфните съдове, което може да причини рядко ОБН, тромбоза на илиачната вена, оток на долния крайник от ипсилатералната страна, а така също и белодробна емболия. Лечението е оперативно и се състои в интраперитонеално дрениране с лапароскопски или с отворен хирургичен достъп с марсупиализация на краищата на лимфоцелето.

Технически проблеми с анастомозата на уретера, външна компресия от наличен урином, хематом или лимфоцеле в областта на графта водят до *обструктивната уропатия* с последваща стеноза на трансплантирания уретер или хронични фибротични промени на мястото на анастомозата. Стенозата на уретера се проявява с хидронефроза и повишен креатинин.

След диагностична биопсия на графта *може да настъпи като усложнение макроскопската хематурия*. Ехографията като неинвазивен и информативен метод е средство на избор за спешна диагностика, а лечението се състои в хемотрансфузия и ангиографска оклузия при необходимост.

ДИСФУНКЦИЯ И ОТХВЪРЛЯНЕ НА АЛОГРАФТА

При 4% от пациентите с БТ рецидивиращите бъбречни заболявания на графта са причина за БН.

През първите 3 месеца след БТ най-честите причини за недостатъчност на графта са хирургичните усложнения и отхвърляне на графта [8, 9]. Отхвърлянето е свързано главно с активиране на Т-клетките, които стимулират специфични антители срещу графта [10]. *Свърхостро* отхвърляне на бъбречния алографт се наблюдава в рамките на няколко часа след трансплантацията, когато графтът става на петна и цианозира. Дължи се на неразпознатата съвместимост на кръвните групи по системата АВО или на HLA-несъвместимост. Алографтът се отхвърля и е показана нефректомия.

Остро отхвърляне на бъбречния алографт се появява през първите 6 месеца след БТ и засяга около 15% от БТ. Приблизително 20% от пациентите с БТ претърпяват повторни епизоди на отхвърляне. Клинично това протича с намаляване на диурезата, хипертония и умерена левкоцитоза. Очакваното повишение на креатинина е забавено във времето. При тежки епизоди на отхвърляне може да се наблюдават фебрилитет, оток на графта, болка. Окончателната диагноза се поставя с биопсия на трансплантирания бъбрек. Лечението се състои в 3-5-дневен курс на високи дози КС интравенозно [6]. Овладяване на процеса на остро отхвърляне на графта през първата седмица след БТ изисква незабавно лечение с анти-Т-клетъчни антители и пулс с КС, ефективно при приблизително 50% от случаите. Лека реакция на отхвърляне успешно се преодолява само с КС, докато при умерена и тежка реакция може да е необходима употребата на анти-Т-клетъчни антители (полклонални или моноклонални). *Късното* остро отхвърляне съвпада във времето с планираното редуциране на имunosупресивната терапия и се установява 6 месеца след БТ.

Основната причина за загуба на алографта е *хроничното* отхвърляне, което настъпва след първата година от БТ. Представлява бавно и прогресивно влошаване на бъбречната функция и се характеризира с хистологични промени в бъбречните тубули, капилляри и интерстициум. Диагнозата се поставя с бъбречна биопсия. Лечението зависи от установената причина. Приложението на КС и анти-Т-клетъчни антители не води до промяна в прогресиращия ход на отхвърлянето на алографта.

В подкрепа на гореизложеното представяме наблюденията и лекуван от нас **пациент ВИП, 54 г. ИЗ № 17173/2011.**

ДИАГНОЗА: Посттрансплантационни усложнения. Състояние след бъбречна трансплантация от жив неродствен донор (2005). ОБН. ХХДЛ; асцит-перитонит; сепсис; състояние след лапаротомия. Двустранна пневмония. Симптоматична хипертония; вторична анемия; постпневмонична пневмофиброза.

АНАМНЕЗА: Постъпва в ИО след лапаротомия по спешност по повод на остър перитонит. От

около една седмица се оплаква от болки в корема, фебрилитет и диарични изхождания. Провеждал е антибиотично лечение. След трансплантацията пациентът е бил хоспитализиран 4 пъти: веднъж по повод уроинфекция, два пъти по повод влошаване на бъбречната функция с покачване на серумния креатинин и веднъж по повод CMV инфекция.

В табл. 3 са представени данните от лабораторните изследвания в динамика.

Таблица 3. Лабораторни показатели – клиничен случай № 3

Дата	Hb	Ery	Hct	Leu	Thr	Кр. захар	aPTT	ПТВ/INR
15.07.2011	86	2,9	0,26	12,6	216	3,4	58	-/1,54
15.08.2011	76	2,53	0,22	11,8	96	8,2	-	17,9/1,5
Дата	urea	creatinin	K	Na	Ca общ	T. prot/alb	AMS	СРК
15.07.2011	11,0	336	3,7	139	2,15	52,9/28,5	67	402
15.08.2011	22,8	251,8	3,7	131		41,7/27,7	67	-
Дата	pH	PaO2	PaCO2	SB	BE	SatO2	TCO2	
15.08.2011	7,43	9,31	3,49	20,0	-7,3	95	17,8	-

CMV репликация RT-PCR: 28 740,0 copies/ml.

Рентгенография на бял дроб и сърце – данни за възпалителни изменения двустранно. Ехография на коремни органи – течни колекции в долната коремна кухина вдясно – малко количество; течна колекция в ляв латерален канал; трансплантиран бъбрек – трудно се визуализира.

СТАТУС ПРИ ПРИЕМАНЕТО: В крайно тежко увредено общо състояние. В съзнание, контактен. Дишане спонтанно, тахидиспнея. Сатурация 95%. АКР данни за хипоксемия, хипервентилация и метаболитна ацидоза. Стабилна хемодинамика с честота 101 уд./мин. АН 153/82 mm Hg. Анурия; афебрилен; корем – умерено балониран, вяла перисталтика; слаба палпаторна болезненост. След проведената оперативна интервенция по спешност, при която се установява гноен перитонит, се превежда в ИО с възстановено съзнание, интубиран, на апаратна вентилация в асистиран режим; нестабилна ХД – тахикардия до 130 уд./мин, хипотония; включена инотропна поддръжка; фебрилен до 38°C.

Консултация с кардиолог, нефролог, уролог – дадени препоръки за лечение.

Ехография на трансплантиран бъбрек – Doppler: проследяват се основни разклонения в хилуса с навлизане в началото на паренхима, в по-голямата част не се долавят ехо-сигнали на кръвоток.

Микробиологични изследвания: асцитна течност – Chl. pneumoniae; хемокултури – без растеж; течна колекция от областта на графта – Ent. faecalis.

Проведе се комбинирана медикаментозна терапия, ИБВ и хемодиализа. Стабилизирано състояние, екстубиран, адекватно спонтанно дишане без данни за дихателна недостатъчност, стабилна хемодинамика. Афебрилен. Диуреза със стимулация около 1 L/24 h. Възстановен перорален прием на храни, течности и медикаменти. Провежда се хемодиализа 3 пъти седмично с ежедневна рехабилитация, раздвижен до седнало положение. Изписва се от ОИ с подобрение.

СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Рискът от ССЗ при бъбречнотрансплантираните реципиенти е от три до пет пъти по-висок, отколкото в общата популация. Антиаритмичните лекарствени средства (Diltiazem, Verapamil, Amiodarone) потискат чернодробните ензими от системата P-450 и при едновременна употреба с имunosупресивни средства (Cyclosporine, Tacrolimus, Sirolimus) може да доведат до повишаване на плазмените нива на последните, тъй като тяхната биотрансформация се осъществява от ензимните системи на черния дроб.

Приблизително 50% от всички пациенти с БТ имат артериална хипертония. Най-често тя е налична преди БТ. Възможните причини за поя-

ва на хипертония след БТ са: отхвърляне на графта, токсичност на Cyclosporine A, гломерулонефрит, стеноза на бъбречната артерия на графта, есенциална хипертония от нативните бъбреци, хиперкалциемия и употребата на КС. Хипертензивните реакции и кризи се третират с антихипертензивни медикаменти, приложени парентерално или перорално.

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Заболявания на ГИТ са чести при пациенти с БТ. Клиничната картина може да е нетипична в резултат на провежданата имunosупресивна терапия. Едно от най-тежките животозастрашаващи усложнения е кървене от ГИТ.

Наблюдаван и лекуван от нас **пациент АХХ, 50 г., ИЗ № 17749/2012**

ДИАГНОЗА: Посттрансплантационни усложнения. ХБН II ст. Състояние след бъбречна трансплантация от трупен донор (2000). Хронична нефропатия на графта. Ерозивен гастродуоденит. Мелена. Артериална хипертония. Вторична анемия. Състояние след парциална резекция на житовидна жлеза и паратиреоидектомия.

АНАМНЕЗА: Постъпва в ИО с данни за кървене от ГИТ. От 4 дена неколккратно дневно изхождане на кашави редки катраненочерни изпражнения, без повръщане. Афебрилен. Януари 2012 г. хоспитализиран поради влошена бъбречна функция на графта в Нефрологична клиника (креатинин 318 $\mu\text{mol/l}$ и протеинурия 2,68 g/24 h). Проведена пулс-терапия с урбазон и коригирана имunosупресивна терапия.

В табл. 4 са представени данните от лабораторните изследвания в динамика.

Таблица 4. Лабораторни показатели – клиничен случай № 4

Дата	Hb	Ery	Hct	Leu	Thr	Кр. захар	ПТВ/INR
08.07.2012	74	2,46	0,23	10,2	257	4,4	13,8/1,03
15.08.2011	77	2,55	0,24	8,0	290	–	–
Дата	urea	creatinin	K ⁺	Na ⁺	Ca ⁺⁺	T. prot/alb	СРК
08.07.2012	22,9	256	3,2	145	1,15	-/40,6	15,9

CMV репликация RT-PCR: не се установява CMV ДНК.

Рентгенография на бял дроб и сърце – данни за възпалителни изменения двустранно;

Ехография на коремни органи – черен дроб – стеатоза; графт – запазени размери и ехоструктура.

ФГС – рефлукс-езофагит I-II ст. Ерозивен гастродуоденит.

СТАТУС ПРИ ПРИЕМАНЕТО: В увредено общо състояние. В съзнание, контактен. Дишане спонтанно, ефективно. Стабилна хемодинамика с честота 70 уд./мин. АН 153/95 mm Hg. Диуреза спонтанна, олигоурия. Афебрилен; Корем – мекоеластични стени, неболезнен.

Консултация с кардиолог, нефролог, корем хирург – дадени препоръки за лечение.

Проведе се комбинирана медикаментозна терапия. Стабилизирано състояние, без явни данни за активно кървене от ГИТ, афебрилен се изписва с подобрение.

ЧЕРНОДРОБНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Причините за чернодробна дисфункция са вирусните инфекции (в частност CMV инфекци-

ята, хепатит С и В) и имunosупресивната терапия. Наличието на хроничен вирусен хепатит В и С сигнификантно редуцират преживяемостта на трансплантата. Установено е, че Azathioprine и Cyclosporine A може да причинят холестатична жълтеница [11, 12].

НЕВРОЛОГИЧНИ УСЛОЖНЕНИЯ

Неврологичните усложнения може да са в резултат на нежеланите ефекти на имunosупресантите, на опортюнистични инфекции или на неопластичен процес, което изисква консултация с невролог, образно изследване и лумбална пункция [2].

ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ НЕОПЛАСТИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Хроничната системна имunosупресивна терапия е свързана със значими странични ефекти: предотвратявайки отхвърлянето на алографта, тя същевременно представлява повишен риск за развитие на неопластични и инфекционни заболявания. Задължително е провеждането на рутинно наблюдение за поява на малигнен процес, за да се осигури бързо и ранно диагностициране и лечение.

Пациентите с трансплантация са със значително по-висок риск за много видове туморни заболявания, отколкото общата популация, което е в резултат на следните фактори [13, 14]:

- Хронична имunosупресия
- Хронична антигенна стимулация
- Повишена чувствителност към онкогенни вирусни инфекции
- Директно неопластично действие на имunosупресорите.

Най-честото злокачествено новообразуване при бъбречнотрансплантираните пациенти е кожният карцином. Трансплантираните реципиенти са с особено висок риск за инфекция-свързани злокачествени заболявания, като неходжкинов и ходжкинов лимфом и саркома на Кароси, както и на рак на черния дроб, стомаха и генито-уретралния тракт. Не се наблюдава увеличаване на риск от злокачествени заболявания на матката, яйчниците, назофаринкса, мозъка и от левкемия. Рискът за рак на гърдата, простатата и тестисите намалява [14].

АНЕМИЯ, ЛЕВКОПЕНИЯ И ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Могат да бъдат причинени от имunosупресантите, антибиотици, антивирусни препарати или кортикостероиди (КС), прилагани като част от комплексната терапия на пациентите с БТ.

Други

КС могат да причинят остеопороза, асептична некроза на костите или спонтанна руптура на сухожилия, стероиден диабет, а Cyclosporine A и Tacrolimus – електролитен дисбаланс (хиперкалиемия и хипомагнезиемия). При 5-20% от пациентите с БТ може да се развие захарен диабет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Посттрансплантационните усложнения при пациенти с БТ са чести, тежки и животозастрашаващи в повечето случаи. Това налага меди-

цинският персонал добре да познава проблема, както и схемите на имunosупресия, и възможните лекарствени взаимодействия. Лечението е комплексно и изисква екип от нефролог, уролог, хирург и интензивист. Нашият клиничен опит, включително описаните случаи, категорично потвърждават този извод.

Библиография

1. Myers, B. D. et L. Newton. Cyclosporine-induced chronic nephropathy: an obliterative microvascular renal injury. – J. Am. Soc. Nephrol., 2, 1991, Suppl. 1, S45-52.
2. Venkat, K. K. et A. Venkat. Care of the renal transplant recipient in the Emergency Department. – Ann. Emerg. Med., 44, 2004, 330-341.
3. Sia, I. G. et C. V. Paya. Infectious complications following renal transplantation. – Surg. Clin. North Am., 78, 1998, № 1, 95-112.
4. Smith, S. R. et al. Viral infections after renal transplantation. – Am. J. Kidney Dis., 37, 2001, № 4, 659-676.
5. McCullough, K. P. et al. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1998-2007: access for patients with diabetes and end-stage renal disease. – Am. J. Transplant., 9, 2009, № 4, 894-906.
6. Suthanthiran, M. et T. B. Strom. Renal transplantation. – N. Engl. J. Med., 331, 1994, № 6, 365-376.
7. Tonelli, M. et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. – Am. J. Transplant., 11, 2011, № 10, 2093-109.
8. Jevnikar, A. M. et R. B. Mannon. Late kidney allograft loss: what we know about it, and what we can do about it. – Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 3, 2008, Suppl. 2, S56-67.
9. Cornell, L. D. et R. B. Colvin. Chronic allograft nephropathy. – Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 14, 2005, № 3, 229-234.
10. Perico, N. et al. Delayed graft function in kidney transplantation. – Lancet, 364, 2004, № 9447, 1814-1827.
11. Rao, K. V. et W. R. Anderson. Liver disease after renal transplantation. – Am. J. Kidney Dis., 19, 1992, № 5, 496-501.
12. Rostami, Z. et al. The impact of Hepatitis C virus infection on kidney transplantation outcomes: A systematic review of 18 observational studies: The impact of HCV on renal transplantation. – Hepat. Mon., 11, 2011, № 4, 247-254.
13. Birkeland, S. A., H. Løkkegaard et H. H. Storm. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. – Lancet, 355, 2000, № 9218, 1886-1887.
14. Engels, E. A. et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. – JAMA, 306, 2011, № 17, 1891-901.

Постъпила за печат на 23 юли 2012 г.