

13. Kodama M., Tani T. et al. Treatment of sepsis by plasma endotoxin removal: hemoperfusion using a polymyxin-B immobilized column // J. Endotox. Res. – 1997. – V. 4, No. 4. – P. 293-300.
14. Sands K.E., Bates D.W., Laken P.N. et al. Epidemiology of sepsis syndrome in eight academic medical centres // JAMA. – 1997. – V. 278, No. 3. – P. 234-240.
15. Ziegler E.J., McCutchan J.A., Fierer J. et al. Treatment of Gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant Escherichia coli // N. Engl. J. Med. – 1982. – V. 307. – P. 1225-1230.
16. Ziegler E.J., Fisher C.J., Sprung C.L. et al. Treatment of Gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // N. Engl. J. Med. – 1991. – V. 324. – P. 429-436.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАРГИНАЛЬНЫХ ДОНОРОВ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

И.В. Нестеренко¹, П.Я. Филипцев¹, А.В. Ватазин²

¹Московский городской центр трансплантации почки ГКБ № 7

²ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Проведен сравнительный анализ собственных результатов пересадок трупных почек, полученных от маргинальных доноров, имевших в анамнезе гипертоническую болезнь и сахарный диабет. Выявлены различия между реципиентами по частоте встречаемости отсроченной функции трансплантата, степени гломерулосклероза, по количеству первично нефункционирующих трансплантатов, уровню сывороточного креатинина к моменту окончания наблюдения, по частоте развития острой реакции отторжения трансплантата. Анализ показал, что худшие результаты трансплантаций наблюдаются у реципиентов с пересаженной почкой от маргинальных доноров, умерших от инсульта. Несмотря на это, результаты трансплантаций в исследуемых группах вполне приемлемы, и данные категории маргинальных доноров следует рекомендовать для использования в клинической трансплантации почки.

Ключевые слова: трансплантация почки, маргинальный донор, отсроченная функция трансплантата, первично нефункционирующий трансплантат, выживаемость реципиентов и трансплантатов.

NEW ASPECTS OF USING MARGINAL DONORS WITH CONCOMITANT DISEASES

I.V. Nesterenko¹, P.Ya. Philiptsev¹, A.V. Vatazin²

¹ Moscow Center of Renal Transplantation. Moscow Hospital No. 7

² M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

Comparative analysis of our own results was carried out concerning transplantation of cadaverous kidney from marginal donors with hypertension and diabetes mellitus in history. Distinctions were revealed between recipients including the incidence of delayed graft function, the degree of glomerulosclerosis, the number of primarily non-functioning grafts, the level of serum creatinine by the end of observation, and the rate of acute graft rejection development. Analysis showed that the worst transplantation results were obtained in recipients with grafts from marginal donors who died from stroke. Despite this, transplantation results in all groups studied are quite acceptable, and these categories of marginal donors should be recommended for using in clinical practice of renal transplantation.

Key words: renal transplantation, marginal donor, delayed graft function, primarily non-functioning graft, survival of recipients and grafts.

ВВЕДЕНИЕ

Гипертоническая болезнь – самое распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы во многих странах мира. В США, например, по данным крупномасштабного эпидемиологического обследования, проведенного в 1998-2001 гг., повышенное АД отмечено примерно у 25% взрослого населения. Распространенность артериальной гипертензии составляет всего 4% среди лиц 18 – 29 лет, однако она резко возрастает после 50 лет. Среди лиц 50-59 лет распространенность гипертонической болезни составляет 44%, среди лиц 60-69 лет – 54%, 70 лет и старше – 65%. Число больных с гипертонической болезнью ежегодно возрастает в среднем на 5,7% [5]. Известно, что при гипертонической болезни происходят необратимые прогрессирующие изменения в стенке кровеносных сосудов в виде атеросклеротического поражения. Особенно эти изменения значимы в капиллярах почечных клубочков. У больных, страдающих гипертонической болезнью, ускоренными темпами прогрессирует гломерулосклероз, который способствует постепенному ухудшению почечной функции. Кроме того, симптоматическая гипертония является предиктором и неотъемлемой частью проявления большинства нефрологических заболеваний.

Еще одной глобальной проблемой является сахарный диабет. Число больных сахарным диабетом ежегодно неуклонно растет. По ориентировочным расчетам, к 2010 г. число пациентов с данной патологией только в Европе составит 33 млн человек [13]. Известно, что диабетическая нефропатия имеется у большинства больных сахарным диабетом, и исходом ее является гломерулосклероз [3, 16].

Доноры, страдающие гипертонической болезнью и/или сахарным диабетом, являются маргинальными и составляют порой 35-40% от общего числа потенциальных доноров [4, 7, 12, 14, 17]. Более того, среди умерших маргинальных доноров растет число тех, у которых причиной смерти явилось острое нарушение мозгового кровообращения как следствие гипертонической болезни.

В 80-х гг. прошлого века наличие у донора гипертонической болезни и/или сахарного диабета

считалось противопоказанием к органному донорству [1]. Впоследствии концепция была пересмотрена. Данные о результатах трансплантаций противоречивы. По мнению одних трансплантологов, почки, полученные от маргинальных доноров, имеют дефектную функцию и могут быть рекомендованы только определенной категории реципиентов [2, 6, 9]. Другие считают, что результаты вполне приемлемы, а показатели выживаемости сопоставимы с другими группами реципиентов [8, 10, 11, 15].

В связи с этим, для определения дальнейшей стратегии развития этого направления в клинической трансплантологии мы провели анализ собственных результатов трансплантаций трупных почек, полученных от маргинальных доноров, страдавших сахарным диабетом и/или гипертонической болезнью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен сравнительный анализ результатов трансплантаций трупных почек, полученных от маргинальных доноров, страдавших сахарным диабетом и гипертонической болезнью. Исследованию подверглись 911 реципиентов почечных трансплантатов.

В основную группу был включен 701 пациент с трансплантатами от оптимальных доноров (I группа). Для сравнения были исследованы: 63 реципиента почек, полученных от маргинальных доноров, страдающих сахарным диабетом (II группа), 95 реципиентов почек от маргинальных доноров, страдавших гипертонической болезнью и умерших от черепно-мозговой травм (III группа), и 52 пациента с почкой от доноров с гипертонической болезнью и умерших от инсульта (IV группа). Средний возраст реципиентов в разных группах существенно не различался (I группа – 47 ± 15 лет; II – 50 ± 15 ; III – 54 ± 15 ; IV – 49 ± 16). Средний срок наблюдения составил 52 ± 19 месяцев.

Причины терминальной стадии хронической почечной недостаточности в основной (I группа) и исследуемых группах (II, III и IV) представлены в табл. 1.

Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что по частоте встречаемости основной почечной патологии у реципиентов I, II, III и IV групп не выявлено.

Причины терминальной стадии ХПН в основной (I) и исследуемых (II, III и IV) группах больных, %

Заболевания, приведшие к терминальной стадии ХПН	Основная группа I n=701	Исследуемые группы		
		II n=63	III n=95	IV n= 52
Гломерулонефрит	53	47	57	54
Поликистоз почек	6	8	4	5
Хронический пиелонефрит	12	14	9	11
Диабетическая нефропатия	24	25	21	22
Врожденные заболевания почек	2	4	5	4
Другие причины	3	2	4	4

Иммуносупрессивная терапия включала преднизолон, циклоспорин А, мофетила микофенолат или азатиоприн. При анализе полученных результатов мы учитывали изменившуюся за 10 лет схему иммуносупрессии, что, безусловно, не могло не сказаться на отдаленной выживаемости трансплантатов.

В настоящем исследовании мы сравнивали только некоторые клинические и морфологические параметры, которые позволили, на наш взгляд, сделать предварительное заключение о целесообразности использования данной категории маргинальных доноров. Мы оценивали следующие параметры: время консервации, частоту острой реакции отторжения, отсроченной функции и первично нефункционирующих трансплантатов, степень ишемического повреждения и предсуществующей патологии ренального трансплантата (по данным биопсии), а также 5-летнюю выживаемость реципиентов и трансплантатов.

Большинству больных II, III, IV групп и избирательно I группы выполнялась интраоперационная биопсия с помощью биопсийного устройства «High Speed Core Cut» фирмы «Gallini» во время трансплантации до «пуска почки в кровотоки» и через 1 час. Морфологическое исследование проводилось с целью определения степени ишемического повреждения и предсуществующей патологии почечного трансплантата.

Статистическую обработку полученных данных проводили на компьютере с использованием

стандартных программ: Microsoft Excel и MATLAB 6,0. При сравнительной оценке двух величин вычисляли критерий достоверности Фишера – Стьюдента и степень вероятности p . Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для сравнительной оценки результатов трансплантации почек, полученных от оптимальных и маргинальных доноров, была исследована степень гломерулосклероза (по данным биопсии), частота острого отторжения трансплантата, количество первично нефункционирующих трансплантатов, частота отсроченной функции трансплантата и уровень сывороточного креатинина (к моменту окончания исследования). Результаты клинических, морфологических и лабораторных исследований суммированы в табл. 2.

Известно, что исходом гипертонической болезни и сахарного диабета является гломерулосклероз. Мы оценивали его степень во всех группах больных путем морфологического исследования пункционных биоптатов. Из табл. 2 видно, что степень гломерулосклероза в I, II, III и IV группах, по данным биопсии, составила соответственно 5, 8, 7 и 9%, отличия статистически достоверны только между I и IV группами.

Частота встречаемости острой реакции отторжения во всех группах была сопоставима: 19, 16, 15, 20% соответственно.

**Результаты клинических, морфологических и клинических исследований
в основной (I) и исследуемых (II, III,IV) группах**

Параметры	Основная группа I n=701	Исследуемые группы		
		II n=63	III n=95	IV n= 52
Степень гломерулосклероза (по данным биопсии), %	5	8	7	9*
Частота острой реакции отторжения, %	19	16	15	20
Частота отсроченной функции трансплантатов, %	41	56*	52*	59*
Количество первично нефункционирующих трансплантатов, %	3,5	5	4,2	5,9
Уровень сывороточного креатинина к моменту окончания наблюдения, мкмоль/л	134 ± 50	150 ± 80	151 ± 50	161 ± 50

* $p < 0,05$ (по отношению к основной группе).

Выявлены статистически достоверные различия между основной (I) и исследуемыми группами (II, III, IV) по частоте встречаемости отсроченной функции трансплантата: 41, 56, 52, 59% соответственно ($p < 0,05$).

Существуют статистически достоверные отличия между основной группой (I) и группой реципиентов, получивших трансплантат от маргинальных доноров с сахарным диабетом и гипертонической болезнью и умерших от инсульта (группы II и IV) по следующим показателям: степени гломерулосклероза, уровню сывороточного креатинина к моменту окончания наблюдения, частоте встречаемости первично нефункционирующих трансплантатов.

На рис. 1 представлены показатели годовой и 5-летней выживаемости трансплантатов в I, II, III и IV группах (годовая – 85, 78, 81, 76%, 5-летняя – 73, 68, 69, 52% соответственно). Отличия статистически достоверны: $p < 0,05$. Худшая выживаемость трансплантатов отмечена при изъятии почек у доноров, страдавших гипертонической болезнью и умерших от инсульта (IV группа).

На рис. 2 представлены показатели годовой и 5-летней выживаемости реципиентов в I, II, III и IV группах: годовая – 86, 79, 81, 83%, 5-летняя – 79, 75, 74, 69% соответственно (отличия статистически недостоверны). Таким образом, выживаемость реципиентов не зависит от сопутствующих заболеваний и причин смерти маргинальных доноров.

Для оценки степени ишемического повреждения почечных трансплантатов мы изучи-

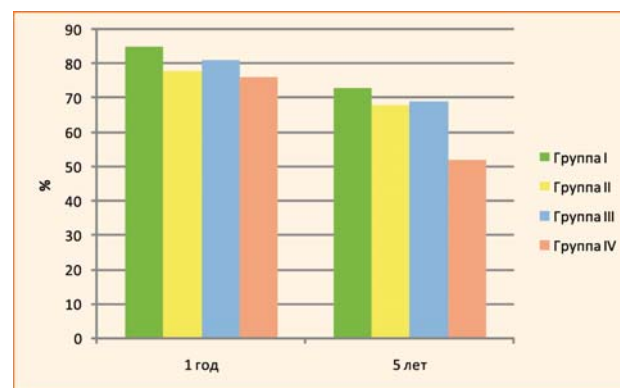


Рис. 1. Выживаемость трансплантатов в исследуемых группах, %.

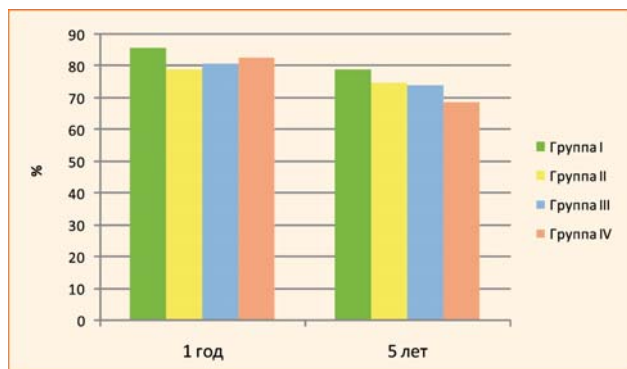


Рис. 2. Выживаемость реципиентов в исследуемых группах, %.

ли морфологические данные, полученные при пункционной биопсии донорских органов. В табл. 3 представлены морфологические данные распределения степени ишемических повреждений почечных трансплантатов в сравниваемых группах.

Из табл. 3 следует, что в I, II и III группах преобладает легкая степень ишемических повреждений, а в IV – среднетяжелая. Отличия по частоте встречаемости среднетяжелой и тяжелой степени ишемических повреждений между I и IV группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

Маргинальные доноры, имевшие в анамнезе сахарный диабет и гипертоническую болезнь, являются основным резервом расширения донорского пула. При этом доноров с гипертонической болезнью можно разделить на умерших от черепно-мозговой травмы и умерших в результате инсульта. В настоящем исследовании мы пытались установить, насколько отличаются результаты трансплантаций почек, полученных от оптимальных и маргинальных доноров, в том числе, выявить отличия между донорами с гипер-

тонической болезнью в анамнезе, умершими от черепно-мозговой травмы и от инсульта.

Ретроспективный анализ позволил установить, что результаты трансплантаций почек, полученных от доноров с гипертонической болезнью, умерших от черепно-мозговой травмы, сопоставимы с результатами трансплантаций от оптимальных доноров. Статистически достоверные отличия были выявлены только по показателям частоты встречаемости отсроченной функции трансплантата (см. табл. 2) и годовой и 5-летней выживаемости почечных трансплантатов (годовая – 85, 81, 76%; 5-летняя – 73, 69, 52%). По остальным показателям – степени гломерулосклероза (4 и 9% соответственно), уровню сывороточного креатинина к моменту окончания наблюдения (134 ± 50 и 161 ± 50 мкмоль/л соответственно), частоте встречаемости первично нефункционирующих трансплантатов (3,5 и 5,9% соответственно) – различия были статистически достоверны только между I и IV группами. Это указывает на то, что реципиенты, получившие почки от доноров с гипертонической болезнью, умерших от инсульта, имеют заведомо худший прогноз для выживания, чем больные, получившие почку от доноров с гипертонической болезнью, умерших от черепно-мозговой травмы.

Что касается результатов трансплантаций почек, полученных от маргинальных доноров, страдавших сахарным диабетом, мы не выявили статистически достоверных отличий по частоте встречаемости отсроченной функции, первично нефункционирующих трансплантатов, показателям 5-летней выживаемости трансплантатов и реципиентов. При гистологическом исследовании отмечены статистически достоверные различия

Таблица 3

Морфологические данные распределения степени ишемических повреждений почечных трансплантатов в группах больных

Группы больных	Степень ишемических повреждений, %			
	минимальная	легкая	среднетяжелая	тяжелая
I	31	37	27	5
II	20	38	35	7
III	26	34	31	9
IV	21	29	39	11

по степени гломерулосклероза и статистически недостоверные различия по частоте встречаемости тяжелой и среднетяжелой степени ишемических повреждений.

Анализируя данные нашего исследования, мы пришли к выводу, что, несмотря на несколько худшие результаты трансплантаций почек, полученных от маргинальных доноров, страдающих гипертонической болезнью и сахарным диабетом, стратегия их использования имеет большие перспективы, так как позволяет уменьшить количество больных в листе ожидания, что весьма актуально при существующем дефиците донорских органов. Качество жизни реципиентов, получивших донорский орган от маргинального донора, на наш взгляд, существенно не отличается от качества жизни других групп больных. На это указывает сопоставимый уровень сывороточного креатинина во всех группах больных на момент окончания наблюдения. При принятии решения о трансплантации почки от донора с гипертонической болезнью, умершего от инсульта, и подборе реципиента необходимо учитывать, что функция трансплантата может быть частично снижена.

Можно рекомендовать более широкое использование почечных трансплантатов, полученных от указанных категорий маргинальных доноров, в клинической трансплантологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Розенталь Р.Л., Соболев В., Сондоре А. Донорство в трансплантации органов. – Рига, 1987.
2. Benedetti E., Matas A.J. Renal Transplantation for 60 years of age or older // *Ann. Surg.* – 1994. – V. 220. – P. 445.
3. Bergrem H., Leivestad T. Diabetic nephropathy and end-stage renal failure: the Norwegian story // *Adv. Ren. Replace Ther.* – 2001. – V. 8, No. 1. – P. 4-12.
4. Gerstenkorn C. Non-heart-beating donors: renewed source of organs for renal transplantation during the twenty-first century // *World J. Surg.* – 2003. – V. 27, No. 4. – P. 489-493.
5. Land W. Organ shortage: the problem and potential solutions: transplantation of marginal organs outcome analysis – kidney // Program and abstracts from the First Joint Annual Meeting of the American Society of Transplant Surgeons and the American Society of Transplantation. – Chicago, 2000.
6. Lim E.C., Terasaki P.I. Outcome of renal transplantation in different primary diseases // *Clin. Transplant.* – 1991. – No. 2. – P. 293-303.
7. Lopez-Navidad A., Cabalero F. Extended criteria for organ acceptans. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool // *Clin. Transplantation.* – 2003. – V. 17. – P. 308.
8. Maciel R., L. Deboni, J. Gutierrez et al. Renal transplant with marginal donor kidneys // *Transplant. Proc.* – 2003. – V. 35. – P. 1071.
9. Madden R.L., Munda R. Outcome of cadaver kidney using from non-ideal donors // *Transplant. Proc.* – 1993. – V. 25. – P. 1568.
10. Michelson T., Piovesan F., Castilho C. et al. Marginal cadaveric kidney donors: an attractive way to expand the donor pool // *Transplant. Proc.* – 2002. – V. 34. – P. 2515.
11. Ojo A.O., Hanson J., Maier-Kriesche H.U. et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – V. 12. – P. 589.
12. Ojo A.O., Heinrichs D., Emond J.C. et al. Organ donation and utilization in the USA // *Am. J. Transplant.* – 2004. – V. 4. – Suppl. 9. – P. 27-37.
13. Paul C.W. et al. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: Data from 10 registries in Europe (1991-2000) // *Kidney Internat.* – 2005. – V. 67. – P. 1489-1499.
14. Persson N.H. et al. Renal transplantation from marginal donors: results and allocation strategies // *Transplant. Proc.* – 2001. – V. 34. – P. 3759-3761.
15. Veroux P., Puliatti C., Veroux M. et al. Kidney transplantation from marginal donors // *Transplant. Proc.* – 2004. – V. 36. – P. 497-498.
16. Waki K. Impact of diabetes mellitus on transplantation // *Clin. Transplant.* – 2004. – No. 3. – P. 357-377.
17. Yong Cho W., Terasaki P.I. Transplantation of kidneys from donors whose hearts have stopped beating // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – V. 338. – P. 221-228.