

УДК 616.61-089.843

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧКИ ОТ МАРГИНАЛЬНЫХ ДОНОРОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ В ПРОЦЕССЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ВЫСОКИЕ ДОЗЫ ИНОТРОПНОЙ ПОДДЕРЖКИ

И.В. Нестеренко, к. м. н., А.В. Ватазин, д. м. н., профессор, П.Я. Филиппов, д. м. н., А.Г. Янковой, д. м. н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Московский городской центр трансплантации почки ГКБ № 7

В связи с либерализацией критериев отбора доноров для трансплантации почки возрастает интерес к маргинальным донорам, в частности к получающим высокие дозы дофамина. Проведен сравнительный анализ результатов трансплантации почки от 625 стабильных доноров и от 112 нестабильных, получавших 10–35 мг/кг/мин. дофамина. Доказано, что трансплантаты, полученные от доноров с нестабильной гемодинамикой, имеют больший процент первично нефункционирующих трансплантатов, худшую 5-летнюю выживаемость, однако подобная стратегия имеет перспективы: уменьшается количество больных в листе ожидания и качество жизни этих пациентов существенно не отличается от других категорий больных.

Ключевые слова: трансплантация почки, маргинальные доноры, нестабильная гемодинамика.

In connection with liberalization of selection criteria of donors for kidney's transplantation the interest in marginal donors especially in those, who are getting high doses of dopamine, is quickening. The comparative analysis of kidney's transplantation results of 625 stable donors and 112 unstable donors, getting 10–35 mg/kg/min. of dopamine, has been performed. It was proved that transplants, having got from the donors with unstable hemodynamics, have bigger percentage of primarily nonoperating transplants and worse 5-years probability of survival, nevertheless such a strategy has some prospects: number of patients in waiting-list is decreasing and the life quality of these patients is not differ significantly from other categories of patients.

Key words: kidney's transplantation, marginal donors, unstable hemodynamics.

Введение. Острая нехватка донорских органов привела к значительной либерализации критериев их отбора. Доноры, почки которых в недавнем прошлом считались непригодными для трансплантации, сейчас широко используются. Одним из направлений расширения донорского пула является использование доноров, получающих в процессе кондиционирования при нестабильной гемодинамике очень высокие дозы дофамина. Известно, что дофамин в небольших дозах (1–6 мкг/кг/мин.) улучшает кровообращение в почке, способствует повышению диуреза за счет умеренной дилатации приводящих артериол и увеличения объема клубочковой перфузии. В высоких дозах (более 10 мкг/кг/мин.) вызывает стойкую вазоконстрикцию с шунтированием клубочков, что приводит к тяжелейшим ишемическим и реперфузионным повреждениям почечного трансплантата. В ряде работ 80-х и начала 90-х годов указывалось, что почки от доноров, получающих высокие дозы дофамина, нельзя рекомендовать для трансплантации из-за тяжелых ишемических повреждений [1].

С середины 90-х годов в связи со значительной либерализацией критериев отбора доноров в западных странах резко возрос интерес к асистолическим донорам. Был подвергнут сомнению целый ряд противопоказаний к органному донорству. Среди них: возраст старше 60 лет, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, гипертоническая болезнь и др.), смерть донора, не связанная с черепно-мозговой травмой (острое нарушение мозгового кровообращения, травматический и геморрагический шок, асфиксия и др.). В последние годы появились данные о возможности получения донорских

почек на фоне высоких доз катехоламинов, а также при целом ряде состояний, влияющих на дальнейшую почечную функцию. Такие доноры стали называться «маргинальными» [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Результаты трансплантаций почек от маргинальных доноров, получающих высокие дозы дофамина, противоречивы. По данным одних авторов нет существенной разницы в показателях выживаемости трансплантатов и реципиентов между группами доноров, получающих высокие и средние дозы дофамина [2, 3, 4, 5]. Другие утверждают, что почечные трансплантаты от нестабильных доноров имеют дефектную функцию и худшие долгосрочные показатели [6, 7, 8].

В этой связи мы провели анализ собственных результатов пересадок трупных почек, полученных от рассматриваемой категории маргинальных доноров, с целью определения дальнейшей стратегии развития этого направления в клинической трансплантологии.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ результатов трансплантации трупных почек, полученных от маргинальных доноров, получающих в процессе кондиционирования высокие дозы дофамина. Были исследованы 764 реципиента почечных трансплантатов.

В основную группу были включены 652 пациента, получивших трансплантаты от гемодинамически стабильных доноров, получающих дозы дофамина в пределах 1–10 мкг/кг/мин. (I группа). Группу сравнения составили 112 реципиентов почек от нестабильных доноров, гемодинамика которых поддерживалась на высоких дозах дофамина – 10–35 мкг/кг/мин.

(II группа). Средний срок наблюдения составил 52 ± 19 месяцев. Иммуносупрессивная терапия включала преднизолон, циклоsporин А, мофетилу 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 данном исследовании мы сравнили только некоторые клинические и морфологические параметры, которые позволили, на наш взгляд, сделать предварительное заключение о целесообразности использования данной категории маргинальных доноров. В обеих группах мы сравнили следующие параметры: время консервации, частоту острой реакции отторжения, отсроченной функции и первично нефункционирующих трансплантатов, степень ишемического и реперфузионного повреждения (по данным биопсии), а также 5-летнюю выживаемость реципиентов и трансплантатов.

Всем больным II группы выполнялась интраоперационная биопсия. Исследование выполнялось биопсийным устройством High Speed Core Cut фирмы «Gallini» во время трансплантации до пуска почки в кровоток и через 1 час после. Морфологическое исследование проводилось с целью определения степени ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата.

По морфофункциональным показателям мы выделяли четыре степени ишемического повреждения аллотрансплантированных почек.

Минимальная степень, характеризующаяся наличием дистрофических изменений только в отдельных эпителиальных клетках проксимальных отделов извитых канальцев. Практически во всех почках с немедленной функцией имелись минимальные проявления ишемического повреждения. Часто эта степень ишемического и реперфузионного повреждения почки характеризовалась ранней полиурической фазой при сниженной в первые недели концентрационной способности. Морфологическим отражением этого было выраженное полнокровие капилляров клубочков. Одновременно имело место повышение проницаемости стенок капилляров с выходом эритроцитов в полость капсул клубочков.

Легкая степень ишемического повреждения определялась наличием дистрофических изменений в эпителиальных клетках целых групп извитых канальцев и некрозом отдельных эпителиальных клеток. Тенденция к уменьшению альтерации паренхиматозных элементов и появление митозов эпителиальных клеток в последующих биопсиях являлись благоприятными признаками и свидетельствовали об обратимости ишемического повреждения. Функционально это проявлялось олигоурией или анурией. При легкой степени ишемического повреждения клинические признаки полного восстановления функции трансплантированной почки появляются через 2–4 недели после операции.

Средняя степень ишемического повреждения характеризуется такими же изменениями, как и легкая степень. Однако количество некротизированных клеток увеличивается. В материале повторных биопсий менее выражены процессы

регенерации. Восстановление функции таких почек наступает в более поздние сроки – от 4 до 8 недель. Это трансплантаты также с отсроченной функцией. При этом примерно на 10% увеличивается частота недостаточной функции трансплантата.

При *тяжелой степени* ишемического повреждения аллотрансплантированной почки наблюдается диффузный некроз эпителиальных клеток извитых канальцев, тубулорексис и нарушение микроциркуляции в интертубулярных сосудах. Тяжелая степень ишемического повреждения соответствует понятию острого канальцевого некроза. Его исходом часто являются необратимые структурные изменения паренхимы без восстановления функции почки, клинически соответствующая первично нефункционирующему трансплантату.

Известно, что в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений большую роль играют цитокины и особенно поверхностные молекулы адгезии, экспрессия которых вызывает воспаление [9].

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. В таблице 1 представлены основные клинические данные пациентов I и II групп.

Таблица 1. Клинические данные пациентов I и II групп

Исследованные параметры	Группа I (652 чел.)	Группа II (112 чел.)
Возраст донора, лет	49 ± 15	45 ± 10
Возраст реципиента, лет	47 ± 14	48 ± 7
Время консервации, час	16 ± 4	15 ± 5
Отсроченная функция трансплантата, %	51	59
Первично нефункционирующий трансплантат, %	4	7
Острая реакция отторжения трансплантата, %	17	15
Выживаемость почечных трансплантатов, 5 лет, %	73	68
Выживаемость пациентов, 5 лет, %	78	71
Уровень сывороточного креатинина на момент окончания наблюдения, мкмоль/л	151 ± 50	165 ± 80

Статистически значимых отличий в группах по возрасту доноров и реципиентов, срокам консервации не выявлено, $p < 0,1$.

В послеоперационном периоде мы наблюдали больший процент отсроченной функции трансплантатов во II группе (59% против 51%), а также большую частоту встречаемости первично нефункционирующих трансплантатов (7% против 4%), $p < 0,05$.

Частота развития острой реакции отторжения трансплантатов во II группе была ниже, чем в первой (15% против 17%), $p > 0,05$.

5-летняя выживаемость трансплантатов и пациентов во II группе оказалась ниже, чем в I (68% против 73% и 78% против 71% соответственно), $p < 0,05$.

К моменту окончания наблюдения уровень сывороточного креатинина во II группе оказался выше, чем в I (165 ± 80 против 151 ± 50), $p > 0,05$.

В таблице 2 представлены морфологические данные распределения степени ишемически-реперфузионных повреждений почечных трансплантатов в сравниваемых группах.

Таблица 2. Морфологические данные распределения степени ишемических и реперфузионных повреждений почечных трансплантатов в I и II группах

Группы больных	Минимальная степень ишемических повреждений	Легкая степень ишемических повреждений	Среднетяжелая степень ишемических повреждений	Тяжелая степень ишемических повреждений
I группа (652 чел.)	189 (29%)	254 (39%)	183 (28%)	26 (4%)
II группа (112 чел.)	31 (28%)	35 (31%)	39 (35%)	7 (6%)

Как видно из таблицы 2, в I группе преобладает легкая степень повреждений (39%), а во II – среднетяжелая (35%). Статистически достоверны различия между I и II группами ($p < 0,05$) по частоте встречаемости легкой и среднетяжелой степени ишемических повреждений трансплантата (39% против 31% и 28% против 35% соответственно). Во II группе преобладает среднетяжелая степень, что коррелирует с наблюдаемой клинической картиной.

Обсуждение. В настоящее время во всем мире отмечается расширение критериев отбора доноров почечных трансплантатов. Одним из существенных резервов расширения донорского пула являются доноры, получающие высокие дозы дофамина.

В нашем исследовании мы выяснили, что почечные трансплантаты, полученные от доноров с крайне нестабильной гемодинамикой, имеют больший процент отсроченной функции, первично нефункционирующих трансплантатов, более низкие показатели 5-летней выживаемости. При гистоисследовании у них чаще выявляется среднетяжелая степень ишемически-реперфузионных повреждений, что не может не сказаться на последующей функции. Отличия хоть и статистически достоверны, но, на наш взгляд, не

столь существенны, чтобы отказываться от использования данных доноров.

Закключение. Анализируя данные нашего исследования, мы пришли к выводу, что несмотря на несколько худшие результаты трансплантаций почек от нестабильных доноров, получающих высокие дозы дофамина, стратегия их использования имеет большие перспективы. Она позволяет уменьшить количество больных в листе ожидания, что очень актуально в наших условиях. А качество жизни реципиентов, на наш взгляд, не существенно отличается от других категорий больных. Мы пришли к выводу, что необходимо рекомендовать использование данной категории маргинальных доноров в клинической трансплантации почки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Розенталь Р.Л., Соболев В., Сондоре А. Донорство в трансплантации органов. // Рига. Звайгзне, 1987.
2. Maciel R., Deboni L., Gutierrez J. et al. Renal transplant with marginal donor kidneys // Transplantation Proceedings. – 2003. – Vol. 35. – P. 1071.
3. Michelon T., Piovesan F., Castilho C. et al. Marginal cadaveric kidney donors: an attractive way to expand the donor pool // Transplantation Proceedings. – 2002. – Vol. 34. – P. 2515.
4. Persson N.H., M.Omnell Persson, Ekberg H. et al. Renal transplantation from marginal donors: results and allocation strategies // Transplantation Proceedings. – 2001. – Vol. 34. – P. 3759-3761.
5. Veroux P., Pulatti C., Veroux M., Cappello D. et al. Kidney transplantation from marginal donors // Transplantation Proceedings. – 2004 – Vol. 36. – P. 497-498.
6. 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 // 2000. – May 13-17, Chicago, Illinois.
7. Ojo A.O., Hanson J.A., 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 Nephron. – 2001. – Vol. 12. – P. 589.
8. Ojo A.O., Heinrichs D., Emond J.C., McGowan J.J., Guidinger M.K., Delmonico F.L., Metzger R.A. Organ donation and utilization in the USA // Am J Transplant. – 2004 – Vol. 4. – Suppl 9:27-37.
9. Matsuyama M., Yoshimura R., Hase T., Kawahito Y., Sano H., Nakatani T. Study of cyclooxygenase-2 in renal ischemia-reperfusion injury // Transplantation Proceedings. – 2005. – V. 37, N 1. – P. 370-372.