

В.С. ПИЛОТОВИЧ ¹, О.В. КАЛАЧИК ², А.А. ДОЛГОЛИКОВА ¹, В.И. ТЕРЕХОВ ³,
Т.И. КАЧАН ³, И.В. ПЕТРАШКО ²

ВЛИЯНИЕ МЕТОДОВ ИЗЪЯТИЯ ПОЧЕК У ДОНОРОВ НА ФУНКЦИЮ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА В РАННЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»¹,

Республиканский центр нефрологии и почечно-заместительной терапии ²,

УЗ «4-я клиническая больница им. Н.Е.Савченко» ³,

Республика Беларусь

Анализ результатов 33 аллотрансплантаций почек, произведённых за 6 месяцев 2009 г., показал отрицательное влияние условий мультиорганного забора органов у трупных доноров на функциональную активность почечного трансплантата. При этом, по данным динамической сцинтиграфии с ДТРА Тс-99^m, отмечены минимальные значения индексов перфузии и фильтрации, которые наряду с расчётными показателями доплерографии (максимальная систолическая и конечная диастолическая скорость кровотока, резистивный и пульсационный индексы) указывали на развитие тубулярного некроза, не предотвращаемого солевыми консервирующими средами и простой гипотермией. Выявленные функциональные расстройства были обратимыми, но для восстановления полноценной функции пересаженных почек требовался различный по продолжительности период реконвалесценции.

Ключевые слова: трансплантация почек, ишемия, канальцевый некроз, отсроченная функция

The result analysis of 33 kidney allotransplantations which were performed during 6 months in the year 2009 shows a negative influence of conditions of multiorgan withdrawal in corpse donors on the functional activity of kidney transplant. But according to the data of dynamic scintigraphy from DTPA Tc-99^m, minimal indexes values of perfusion and filtration are marked. They together with designed indexes of Doppler graphy (maximal systolic and ultimate diastolic blood flow rate, resistive and pulse indexes) testify to the development of tubular necrosis, which can't be prevented with saline conserving mediums and simple hypothermia. The revealed functional disturbances are reversible but to restore full-value functions of the transplanted kidney one needs a period of reconvalescence which may differ in its duration.

Keywords: kidney transplantation, ischemia, tubular necrosis, delayed function

Введение

Важность более широкого применения нефротрансплантации при лечении пациентов с конечной стадией хронической болезни почек (ХБП) обсуждается повсеместно, однако росту хирургической активности препятствует как недостаток донорского материала, так и невысокое качество трансплантатов, полученных от т.н. «маргинальных» доноров [1, 2, 3]. Последнему

аспекту органной трансплантации в последнее время придаётся особое значение, т.к. в условиях дефицита жизненно важных органов для трансплантации приходится использовать органы людей пожилого возраста, лиц с сопутствующими заболеваниями или после прекращения системного кровообращения, что неминуемо ведёт к тяжёлым и даже необратимым нарушениям клеточного метаболизма пересаживаемых органных структур.

Заметным достижением трансплантологии, в том числе в нашей стране, стало внедрение т.н. мультиорганного забора комплекса органов из тела одного донора, что существенно расширило возможности хирургического лечения реципиентов с почечной, сердечной и печёночной патологией. Одним из условий таких симультанных операций является не только наличие законодательной базы по установлению смерти мозга как критерия смерти человека, но и высокая степень организации трансплантологической помощи, при которой единая бригада хирургов осуществляет эксплантацию жизненно важных органов последовательно, с учётом разной чувствительности клеток и тканей к ишемическому повреждению.

Проведение мультиорганного забора органов для последующей трансплантации предполагает начало операции при сохранённом кровообращении, что особенно важно для кардиомиоцитов, наиболее чувствительных к гипоксии. Иными словами, вначале удаляется сердце, затем печень и, в последнюю очередь, почки. Естественно, что удаление сердца ведёт к прекращению гемодинамики и без предварительной противоишемической защиты ни печень, ни почки не смогут восстановить свою функцию в организме реципиента.

Несмотря на разработку ряда методик противоишемической защиты почек, качество этих органов, получаемых от маргинальных трупных доноров или при мультиорганном заборе, снижается, по сравнению с органами, получаемыми от живых доноров или при изолированном изъятии почек у трупов с сохранённым кровотоком.

Цель и задачи исследования

Поставив конечной целью разработку метода минимизации ранних посттрансплантационных осложнений при пересадке

почки, на начальном этапе необходимо решить задачу оценки условий, влияющих на снижение функциональной активности пересаживаемых органов и, прежде всего, установления факторов дополнительного повреждения в условиях мультиорганного забора, влияния методов и продолжительности консервации на сроки восстановления водо- и азотовыделительной функций и эффективного почечного кровообращения.

Материал и методы исследований

Для решения поставленной задачи нами проведен анализ протоколов наблюдения за 33 реципиентами, которым в первой половине 2009 г. произведена аллотрансплантация почек от трупных доноров. При этом оценивалось влияние на начало и качество функционирования пересаженных почек:

а) методик изъятия почек у трупных доноров (изолированный или мультиорганный забор);

б) сроков и способов (различные типы растворов) гипотермической бесперфузионной консервации;

в) степени гистосовместимости по лейкоцитарным антигенам системы HLA.

Немедленной функцией почечного трансплантата считалось начало диуреза в течение 30 минут после включения почки в кровоток реципиента и его стабильный суточный объём до 2 л и более в течение первой недели после операции. К пациентам с отсроченной функцией относились те, у которых сразу после восстановления кровообращения в трансплантате мочеотделение отсутствовало и в течение первой недели имела олиго-анурия, требовавшая продолжения гемо- или перитонеального диализа.

Среди 33 реципиентов, получивших почечный трансплантат, было 18 мужчин

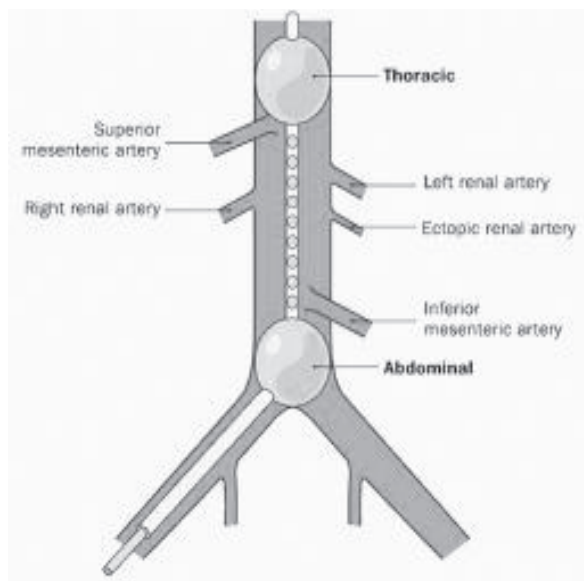


Рис. 1. Схема установки баллон-катетера для перфузии органов брюшной полости и забрюшинного пространства [4]

и 15 женщин. Распределение по возрасту было следующим: в возрастную группу 21–39 лет вошло 18, в группу 40–59 лет – 15 больных. Причиной развития конечной стадии ХБП были: хронический гломерулонефрит – 22, первичный нефроангиосклероз – 5, хронический интерстициальный нефрит – 2, поликистоз почек – 2, сахарный диабет II типа – 1 и врожденная аномалия мочевых путей – 1. 28 пациентов поддерживали жизнь хроническим гемодиализом, 5 – постоянным амбулаторным перитонеальным диализом.

Донорами трупных почек были пациенты, находившиеся в реанимационных отделениях крупных больниц страны, куда выезжала бригада по забору органов для трансплантации. В 19 случаях проводилось изъятие нескольких органов, в 14 – только почек. Причиной смерти доноров были: тяжёлая черепно-мозговая травма в 15 случаях, нарушение мозгового кровообращения – 14, острая сердечная недостаточность – 3. В одном случае почка была получена у живого родственного донора.

С целью быстрого охлаждения как при

изолированном, так и мультиорганном заборе комплекс органов трупного донора подвергался холодовой перфузии *in situ* через баллон-катетеры, введенные в бедренные сосуды (рис. 1). Для инициальной перфузии использовался охлажденный до 7–10°C физиологический раствор хлорида натрия с гепарином. Сразу после удаления блока почек с магистральными сосудами проводилась дополнительная перфузия и насыщение каждой почки через почечную артерию консервирующим раствором «Евроколлинз» или «Кустодиол». Затем органы в пластиковом мешке помещали в термодомконтейнер с тающим льдом (0 – +4°C), в котором они хранились до момента трансплантации.

Операция проводилась по стандартной методике с помещением почки в забрюшинное пространство, соединением почечных и подвздошных сосудов по типу «конец в бок», формированием анастомоза между мочеточником и мочевым пузырем с антирефлюксной защитой.

В раннем послеоперационном периоде оценивались: сроки начала водовыделительной функции трансплантата, объем суточного диуреза, параметры центральной гемодинамики, уровень основных электролитов сыворотки крови, мочевины, креатинина с расчётом скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Эффективная почечная гемодинамика оценивалась методом динамической сцинтиграфии на гамма-камере с использованием радиоизотопа ДТРА Tc-99m и последующим расчётом перфузионного (Pi) и фильтрационного (Fi) индексов, отражающих состояние эффективного почечного кровотока, а также период полувыведения изотопа $T_{1/2}$, говорящий о суммарной азотовыделительной функции пересаженного органа. Полученные данные обрабатывались с помощью программного пакета Meliso (Венгрия). Дополнительно с помощью цветной доплерогра-

фии на ультразвуковом аппарате Accuson Cypress (Siemens) проводили сканирование почечного аллотрансплантата, измеряли максимальную систолическую скорость кровотока – Vs, конечную диастолическую – Vd, рассчитывали резистивный (Ri) и пульсационный (Pi) индексы.

Результаты исследования

Влияние степени гистосовместимости на начало функции почечного аллотрансплантата

Селекция пары донор-реципиент на основе иммунологического фенотипирования стала «золотым стандартом» в трансплантологии и определяет как прогноз выживаемости почечного трансплантата, так и рекомендации по интенсивности иммуносупрессии. В наших условиях аллотрансплантация почек проводится при обязательном соблюдении групповой совместимости по антигенам групп крови ABO и отрицательной прямой перекрестной пробе, что предотвращает сверхострую реакцию отторжения, обусловленную высокой степенью пресенсибилизации циркулирующими гуморальными антителами.

Кроме этого, потенциальные реципиенты, включённые в «лист ожидания», подвергаются иммунологическому типированию по системе HLA (у нас локусы I класса). В период кондиционирования потенциального донора также осуществляется определение его фенотипа и сравнение данных с реципиентами из «листа ожидания» с выбором наиболее подходящего реципиента для органов конкретного донора. Чем больше совпадений по антигенам, тем благоприятней исход операции.

В таблице 1 представлена связь степени гистосовместимости с начальной функцией почечного аллотрансплантата у наших реципиентов.

Вполне естественно, что теоретически

Таблица 1

Влияние степени гистосовместимости по HLA антигенам на начало функции пересаженной почки

Число общих антигенов в системе HLA	Функция трансплантата (число наблюдений)	
	Немедленная	Отсроченная
0	1	1
1	5	5
2	5	3
3	6	4
4	3	-

мы не могли ожидать заметного влияния иммунологических различий на начальный период функции трансплантата, поскольку этот процесс больше зависит от выраженности ишемических расстройств со стороны почечных канальцев или развития отторжения по немедленному типу. Но, тем не менее, обращает на себя внимание то, что при повышении числа общих антигенов даже первого локуса (A, B и C) пересаженная почка чаще отвечает немедленным водным диурезом, что благоприятно отражается на сроках полного восстановления азотовыделительной и гомеостатической функций.

Влияние условий забора донорских почек на сроки функционирования после аллотрансплантации

Клетки тубулярного эпителия канальцев наиболее чувствительны к нарушению почечного кровотока, которое неизбежно присутствует во время изъятия почек из тела донора. В этой связи как продолжительность операции эксплорации почек, так и методы консервации, а также их продолжительность являются важнейшими факторами риска развития необратимого тубулярного некроза, ставящего успех аллотрансплантации под сомнение. Мы провели анализ влияния этих факторов в нашей группе реципиентов, данные которых

Таблица 2

Влияние условий забора донорских почек на сроки функционирования после аллотрансплантации

Условия при заборе почек		Немедленная функция	Отсроченная функция
Методика изъятия почек	Изолированный забор	11	3
	Мультиорганный забор	9	10
Метод консервации	Раствор «Евроколлинз»	12	6
	Раствор «Кустодиол»	8	7
Сроки консервации	Менее 20 часов	14	8
	Более 20 часов	4	7

представлены в таблице 2.

При анализе таблицы чётко определяются отрицательные последствия неблагоприятных условий забора органов на восстановление функциональной активности почечного аллотрансплантата:

а) симультанные операции удаления нескольких органов для трансплантации, когда почки удаляются в последнюю очередь и подвергаются длительному сроку аноксии, которая не предотвращается даже предварительной холодовой перфузией *in situ*;

б) использование раствора «Кустодиол», хотя при этом следует отметить, что этот эффективный консервант, обогащённый некоторыми метаболитами, применялся, в основном, при мультиорганном заборе, однако это не предотвращало тубулярных ишемических дисфункций трансплантата в раннем послеоперационном периоде;

в) длительный период холодовой ише-

мии, превышающий 20 часов.

При соблюдении всех благоприятных условий, включавших изолированную эксплантацию почек, перфузию раствором «Евроколлинз» и коротких сроках консервации большинство трансплантатов немедленно включались в гомеостатическую функцию, что в течение первой недели приводило к нормализации азотистого и водно-электролитного обмена (рис. 2 а и 2 б).

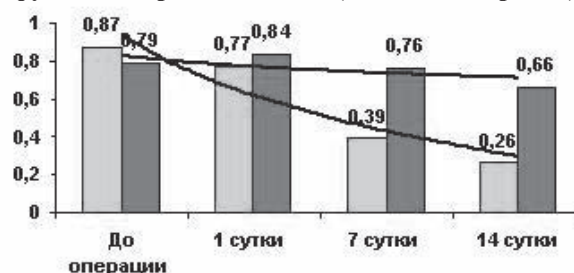
Состояние эффективной почечной гемодинамики в ранние сроки после аллотрансплантации почки

Под эффективной почечной гемодинамикой понимают тот объём циркулирующей крови, который подвергается очищению от уремических токсинов за определённый промежуток времени. Используемые при динамической сцинтиграфии радиоизотопы дают возможность рассчитывать так называемые индексы перфузии

Рис. 2 а. Динамика СКФ (мл/мин) в группе больных с немедленной функцией почечного трансплантата



Рис. 2 б. Изменения концентрации креатинина сыворотки крови (ммоль/л) в группе больных с немедленной и отсроченной функцией трансплантата (с линиями тренда)



(Pi) и фильтрации (Fi), которые наряду с показателем $T_{1/2}$ (период полувыведения изотопа из крови) характеризуют суммарную экскреторную функцию пересаженной почки. На основании наших исследований нормальными показателями Pi у больных с почечным трансплантатом считаются $43,4 \pm 8,6$; Fi – $16,6 \pm 3,7$; а $T_{1/2}$ – $18,3 \pm 3,6$ мин.

В таблице 3 представлены данные нашего исследования о влиянии условий забора почек для трансплантации на показатели эффективной почечной гемодинамики. Обращает на себя внимание то, что любая трансплантация, независимо от условий изъятия органов, резко нарушает функциональный потенциал трансплантата, который остаётся сниженным к концу первой недели после операции.

Особо неблагоприятные показатели выявлены у реципиентов, у которых мультиорганный забор и длительные сроки холодовой консервации приводили к развитию тяжёлого тубулярного некроза, проявляющегося периодом олиго-анурии различной продолжительности. В этой группе больных перфузионный индекс в первые 1–3 суток составлял от 23,2 до 34,8% по сравнению с нормой, а к концу недели увеличился до 44,1–48,8% по сравнению с нормой. О тяжёлых функциональных расстройствах свидетельствовало падение Fi до 15,6% по сравнению с нормой в первые сутки и до 27,7% на 7–9 сутки после операции. Подтверждением этим тяжёлым патологическим сдвигам является факт длительного циркулирования радиоизотопа в организме, о чём свидетельствует высокое значение $T_{1/2}$ – 57,5 мин и 37,2 мин, соответственно.

С другой стороны, в группе пациентов с короткими сроками ишемии и консервации, у которых почка включилась в функционирование сразу после восстановления почечного кровотока, показатели эффек-

Таблица 3

Влияние условий забора почек на показатели эффективной почечной гемодинамики в ранние сроки после трансплантации

Показатели	ПИ		ФИ		$T_{1/2}$	
	1 сутки	7 сутки	1 сутки	7 сутки	1 сутки	7 сутки
Вид забора						
Изолированный	$20,32 \pm 2,33$	$24,80 \pm 1,67$	$3,07 \pm 0,21$	$3,44 \pm 0,43$	$46,30 \pm 3,4$	$25,63 \pm 3,32$
Мультиорганный	$10,22 \pm 0,88$	$19,21 \pm 0,36$	$1,74 \pm 0,33$	$5,47 \pm 0,56$	$59,23 \pm 3,76$	$29,91 \pm 2,15$
Метод консервации						
Евроколлинз	$20,51 \pm 2,54$	$25,81 \pm 2,33$	$5,00 \pm 0,43$	$6,82 \pm 1,76$	$33,59 \pm 4,38$	$22,2 \pm 2,52$
Кустодиол	$11,83 \pm 1,02$	$19,03 \pm 1,58$	$2,31 \pm 0,27$	$4,32 \pm 0,76$	$57,04 \pm 4,67$	$33,70 \pm 3,15$
Сроки консервации						
Менее 20 ч.	$11,82 \pm 1,27$	$23,10 \pm 1,87$	$3,40 \pm 0,83$	$5,84 \pm 0,95$	$58,46 \pm 4,96$	$35,25 \pm 2,67$
Более 20 ч.	$15,72 \pm 1,45$	$20,28 \pm 1,43$	$1,22 \pm 0,32$	$3,10 \pm 0,76$	$56,15 \pm 3,58$	$36,45 \pm 2,68$
Начало функции						
Немедленное	$20,53 \pm 1,62$	$20,35 \pm 2,38$	$1,49 \pm 0,15$	$4,40 \pm 0,36$	$52,3 \pm 3,83$	$41,0 \pm 3,11$
Отсроченное	$12,01 \pm 0,02$	$21,60 \pm 1,21$	$2,68 \pm 0,26$	$4,28 \pm 0,62$	$50,12 \pm 4,22$	$51,4 \pm 3,27$

Таблица 4

Влияние условий забора почек на показатели гемодинамики почечного трансплантата в первые сутки после операции ($M \pm m$)

Показа- тели	Вид забора		Метод консервации		Сроки консервации		Начало функции	
	Изолир.	Мульт.	Еврок.	Кустод.	<20 ч.	>20ч.	Немедл.	Отсроч.
Vs	0,20±0,04	0,27±0,02	0,21±0,1	0,31±0,06	0,26±0,05	0,21±0,03	0,18±0,04	0,30±0,03
Vd	0,08±0,01	0,06±0,01	0,07±0,01	0,06±0,01	0,06±0,01	0,09±0,01	0,07±0,01	0,06±0,01
Ri	0,67±0,03	0,71±0,06	0,68±0,05	0,71±0,06	0,71±0,03	0,65±0,04	0,63±0,03	0,74±0,04
Pi	1,02±0,30	1,39±0,28	1,07±0,33	1,39±0,54	1,28±0,36	1,20±0,45	0,99±0,27	1,39±0,63

тивной гемодинамики оказались на относительно неплохом уровне. Так, в среднем Pi на первые сутки составлял 14,5 (33,4% от нормы), а на 7 уже 23,5 (54% от нормы). Очищение циркулирующей крови от уремических токсинов проходило более интенсивно, о чем свидетельствовал показатель $T_{1/2}$ – 45,8 мин и 27,7 мин, который достоверно ($p < 0,05$) отличался от предыдущей группы.

В качестве иллюстрации приводим скинтиграммы больных (рис. 3, см. цветной вкладыш), у одного из которых почечный трансплантат стал немедленно функционировать (накопление изотопа в почке, а затем и в мочевом пузыре), а у второго наблюдался выраженный канальцевый некроз (отсутствие изотопа в зоне трансплантата).

Состояние внутривисцерального кровообращения в ранние сроки у реципиентов после аллотрансплантации почки

Наиболее полноценную информацию о состоянии внутривисцерального кровообращения можно получить при цветном и энергетическом доплеровском картировании сосудов пересаженной почки. Цветное доплеровское картирование является одним из приоритетных методов в неинвазивной диагностике оценки перфузии почек в целом [5]. В процессе динамического контроля при каждом исследовании про-

слеживается почечный кровоток и выявляются зоны нарушения кровоснабжения в зависимости от тяжести заболевания. Энергетическая доплерография используется для уточнения состояния кровотока, особенно в мелких сосудах почек. Спектральный анализ кровотока всех сосудов проводится от главного ствола почечных вплоть до дуговых артерий.

В наших условиях, учитывая развитие канальцевых дисфункций при ишемическом повреждении трансплантата, количественный анализ доплеровского спектра включал оценку кровотока в междолевых сосудах почек, наиболее рано реагирующих на метаболические нарушения при различной патологии. При этом осуществлялось измерение максимальной систолической скорости – Vs, конечной диастолической – Vd, рассчитывался индекс резистивности – Ri и пульсативный индекс – Pi. Данные проведенного исследования представлены в таблице 4.

Следует сразу подчеркнуть, что исследование касалось первых суток после аллотрансплантации почки, что, естественно, влияло на состояние внутривисцерального кровотока, который у всех реципиентов, независимо от условий забора, оказался резко сниженным. С другой стороны, степень этого снижения была разная, что может служить ориентиром для прогноза быстрого и полноценного восстановления

функциональной полноценности почечного трансплантата.

По данным В.И. Сандрикова [5], индекс сопротивления более 0,9 и низкая скорость кровотока в междолевых артериях в первые сутки после операции являются информативными критериями в диагностике острого повреждения почек и указывают на неадекватное кровоснабжение почек. Из приведённой таблицы видно, что у наших пациентов не отмечалось такого фатального повреждения, что указывало на потенциальную способность почек возврата к стабильной функции.

Наиболее характерные различия выявлены в расчётных индексах, которые отражают способность мелких сосудов изменять свой тонус для поддержания оптимального кровотока в перитубулярных капиллярах и, следовательно, снабжать кислородом наиболее повреждённые участки нефрона. Например, индекс резистивности, который и в нормально функционирующих почечных трансплантатах находится в достаточно широком диапазоне (0,56–0,78) в наших группах соответствовал этим колебаниям, указывая на способность мелких сосудов обеспечивать необходимый для обменных процессов объёмный кровоток. Индекс пульсации (в норме 0,85–1,45) у всех исследуемых реципиентов поддерживался на высоком уровне, так же свидетельствуя об отсутствии тяжёлых склеротических и метаболических сдвигов в стенке сосудов этого калибра. Дальнейшее динамическое наблюдение за показателями внутривисцерального кровообращения в течение нескольких месяцев, с нашей точки зрения, поможет установить роль доплерографии в прогнозировании различных заболеваний трансплантата.

Заключение

Анализ наших результатов показал рост

частоты ишемического повреждения почек при осуществлении мультиорганного забора внутренних органов у трупных доноров для трансплантации. С другой стороны, происходящие нарушения эффективной почечной гемодинамики и объёмного кровотока в большинстве случаев носят обратимый характер. Предварительная гипотермическая перфузия органов донора *in situ* не обеспечивает надёжной противоишемической защиты и нуждается в усовершенствовании, особенно при планируемой длительной консервации изолированных почек при передаче их в отдалённые центры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пилотович, В. С. Хроническая болезнь почек. Методы заместительной почечной терапии / В. С. Пилотович, О. В. Калачик. – М.: Мед.лит., 2009. – 288с.
2. ESRD in 2004: global overview of patients, treatment modalities and developments trends / A. Grassmann [et al.] // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2005. – Vol. 20. – P. 2587-2593.
3. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients on a first cadaveric transplant / R. Wolfe [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – N 23. – P. 1725-1730.
4. *Comprehensive Clinical Nephrology* / ed.: R. J. Johnson, J. Feehally. – 2nd ed. – Chapter 86 Mosby, 2003. – 1229 p.
5. Сандриков, В. А. Клиническая физиология трансплантированной почки / В. А. Сандриков, В. И. Садовников. – М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 288 с.

Адрес для корреспонденции

220036, Республика Беларусь,
г. Минск, пр. Независимости, 36,
1-я клиническая больница,
кафедра урологии и нефрологии БелМАПО,
тел. раб. +375 17 292-35-34,
тел. моб. +375 29 617-76-68,
e-mail: pilotovich@mail.ru,
Пилотович В. С.

Поступила 8.06.2009 г.