2. *Гранов А.М., Винокуров В.Л.* Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб.: Фолиант, 2002: 350.
3. *Гусева Н.Г.* Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина, 1993: 272.
4. *Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Метелева Н.А.* и соавт. Клинические проявления нефропатии, связанной с антифосфолипидным синдромом, при первичном антифосфолипидном синдроме. Тер. арх. 2003; 6: 22–27.
5. *Cassady J.R.* Clinical radiation nephropathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 1249–1256.
6. *Chappell M.E., Keeling D.M., Prentice H.G., Sweny P.* Haemolytic uraemic syndrome after bone marrow transplantation: an adverse effect of total body irradiation. Bone Marrow Transplant 1988; 3: 339–347.
7. *Cogan M.G., Arieff A.I.* Radiation nephritis and intravascular coagulation. Clin Nephrol 1978; 10 (2): 74–78.
8. *Cohen E.P.* Radiation nephropathy after bone marrow transplantation. Kidney Int 2000; 58: 903–918.
9. *Cohen E.P., Robbins M.E.C.* Radiation nephropathy. Semin Nephrol 2003; 23: 486–499.
10. *Fisher E.R., Hellstorm H.R.* Patogenesis of hypertension and pathologic changes in experimental renal irradiation. Lab Invest 1968; 19: 1530–1538.
11. *Hartman F.W., Bolliger A., Doub H.P.* Functional studies throughout the course of roentgen-ray nephritis in dogs. J Amer Med Ass 1927; 88: 139.
12. *Hulbert W.C., Ettinger U., Wood B.P.* et al. Hyperreninemic hypertension secondary to radiation nephritis in a child. Urology 1985; 26: 153–156.
13. *Jennette J.C., Ordycez N.G.* Radiation nephritis causing nephrotic syndrome. Urology 1983; 22 (6): 631–634.
14. *Kapur S., Chandra R., Antonovych T.* Acute radiation nephritis. Light and electron microscopic observations. Arch Pathol Lab Med 1977; 101 (9): 469–473.
15. *Karim M.Y., Alba P., Tungekar M.F.* et al. Hypertension as the presenting feature of the antiphospholipid syndrome. Lupus 2002; 11 (4): 253–256.
16. *Luxton R.W.* Radiation nephritis. Quart J Med 1953; 22: 215–219.
17. *Luxton R.W., Kunkler P.B.* Radiation nephritis. Acta Radiol Ther (Stockh) 1964; 2: 169–178.
18. *Madrazo A., Schwarz G., Churg J.* Radiation nephritis: a review. J Urol 1975; 114: 822–827.
19. *Moll S., Pommer W., Mihatch M.* et al. The lady who had a remote history of ovarian malignancy and developed thrombotic microangiopathy. NDT 2000; 15: 426–428.
20. *Page I.H.* Production of nephritis in dogs by roentgen-rays. Am J Med Sci 1936; 191: 251.
21. *Ruggenenti P., Noris M., Remuzzi G.* Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Kidney Int 2001; 60: 831–846.
22. *Wilson C., Ledingham J.M., Cohen M.* Hypertension following X-irradiation of the kidneys. Lancet 1958; 1: 9.

Результаты трансплантаций почек, полученных от маргинальных доноров

И.В. Нестеренко, П.Я. Филипцев, А.В. Ватазин, А.Г. Янковой
Московский городской центр трансплантации почки ГКБ № 7, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Kidney transplantation from marginal donors: results and allocation strategies

I.V. Nesterenko, P.Y. Filipcev, A.V. Vatazin, A.G. Jankovoj

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

Проведен сравнительный анализ собственных результатов пересадок трупных почек, полученных от доноров с крайне нестабильной гемодинамикой, умерших от травматического или геморрагического шока. В контрольную группу были включены 723 пациента с трансплантатами от доноров, умерших от черепно-мозговой травмы, – I группа. Группу исследования составили 41 реципиент трансплантата от маргинальных доноров, умерших от шока, – II группа. Средний срок наблюдения – 52 ± 19 месяцев. В обеих группах сравнивали следующие параметры: частоту отсроченной функции и острой реакции отторжения трансплантата, степень ишемически-реперфузионных повреждений (по данным биопсии), частоту первично не функционирующих трансплантатов, почечную функцию за период наблюдения, а также 5-летнюю выживаемость реципиентов и трансплантатов. Во II группе выявлен больший процент отсроченной функции (67% против 51%) и первично не функционирующих трансплантатов (7 против 4%), $p < 0,05$. Пятилетняя выживаемость трансплантатов и реципиентов во II группе оказалась ниже, чем в I (67 против 73% и 71 против 78% соответственно), $p < 0,05$. Уровень сывороточного креатинина к моменту окончания наблюдения во II группе оказался выше, чем в I (165 ± 80 и 151 ± 50 соответственно), $p > 0,05$. Мы пришли к заключению о том, что, несмотря на несколько худшие результаты

E-mail: *nesterenko62@bk.ru. Нестеренко Игорь Викторович*

трансплантаций почек от крайне нестабильных доноров, умерших от шока, стратегия их использования, особенно учитывая длительность периода ожидания трансплантации, имеет перспективы.

We evaluated our results of kidney transplantation from marginal donors who had dopamine-dependent unstable haemodynamics and died from traumatic or haemorrhagic shock. The control group I of 723 patients (with kidney transplanted from donors who died from craniocerebral injury) was compared to group II of 41 patient with kidneys transplanted from the marginal donors. The followed up period was 52 ± 19 months. In both groups the percent of dilate graft function, primary non function transplants, acute graft rejection, patients and graft survival, biopsy prove ischemic-reperfusion graft injury were evaluated. In group II the percent of dilate graft function, primary non function transplants was higher (67 and 51%, 7 and 4%, respectively). 5-years grafts and patients survival rates in group II were lower than in group I (67 and 73%, 71 and 78%, respectively, p < 0,05). At the end of the follow up period the level of serum creatinine was 151 ± 50 μM in group I and 165 ± 80 μM in group II. We conclude that despite slightly worse results in group II, kidney transplantation from marginal donors can be used to decrease the transplant waiting time.

Введение

Современная трансплантология испытывает острейший дефицит донорских органов. Во всем мире число нуждающихся в пересадке почки не соответствует числу заготавливаемых органов. При этом наблюдается неуклонный рост количества больных в листе ожидания. Так, по данным UNOS на 31.08.2007 г., в национальном листе ожидания США состояли 104 тыс. пациентов. Из них реципиентов почки 77 159 человек. В то же время 6229 пациентов были исключены из листа ожидания по причине смерти (www.unos.org). Всего же в США было выполнено 17 094 трансплантации почки в 2006 г., причем из них 6435 – от живых доноров. Сходные данные приводятся в литературе и о состоянии листа ожидания и трансплантациях в странах Евросоюза [2].

С середины 90-х гг. 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, при анурии, длительной гипотонии и целом ряде состояний, влияющих на дальнейшую почечную функцию. Такие доноры стали называться «маргинальными» [3–6, 8–10].

Критериями оценки доноров, квалифицируемых как «маргинальные», по данным этих авторов, являются:

– возраст донора старше 55 лет;

– доноры с креатининемией более 200 мкмоль/л;

– смерть, не связанная с черепно-мозговой травмой (острый травматический, геморрагический шок);

– наличие сопутствующей патологии: сахарный диабет, гипертоническая болезнь;

– доноры с более чем 1-часовой анурией до изъятия почек;

– доноры с артериальной гипотонией (ниже 60/20 мм рт. ст. в течение 1–2 часов до забора);

– доноры с инотропной поддержкой (допамин) более 15 мкг/кг/мин;

– гломерулосклероз более 15% (по данным биопсии);

– холодовая ишемия, превышающая 30 часов.

В Московском городском центре трансплантации почки ГКБ № 7 критерии оценки маргинальных доноров расширены. Нами используются доноры до 75 лет, с сахарным диабетом I и II типов, некупируемым травматическим и геморрагическим шоком, гипертонической болезнью I–III ст., уровнем сывороточного креатинина более 250 мкмоль/л, анурией более 12 часов, уровнем инотропной поддержки (допамин) более 45 мкг/кг/мин.

Результаты трансплантаций почек от маргинальных доноров, умерших от шока, противоречивы. В 80-х гг. считалось, что наличие у потенциального донора шокового состояния является прямым противопоказанием к органному донорству [1]. Впоследствии мнения клиницистов о функциональной способности почек, изъятых на фоне шока, разошлись. По данным одних авторов, нет существенной разницы в показателях долгосрочной выживаемости ренальных трансплантатов и реципиентов между группами доноров, умерших от черепно-мозговой травмы и от травматического или геморрагического шока [4, 5, 8, 9]. По другим литературным данным, такие трансплантаты имеют дефектную функцию и худшие долгосрочные показатели [3, 6, 10].

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, причиной смерти которых явился травматический или геморрагический шок. Было исследовано 764 реципиента почечных трансплантатов.

В основную группу были включены 723 пациента, получивших трансплантаты от доноров, умерших от ЧМТ (I группа). Группу сравнения составили 41 реципиент почек от нестабильных доноров, умерших от геморрагического и травматического шока (II группа). Средний срок наблюдения составил 52 ± 19 месяцев.

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 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, остроченной функции и первично не функционирующих трансплантатов, степень ишемического и реперфузионного повреждения (по данным биопсии), а также 5-летнюю выживаемость реципиентов и трансплантатов.

Всем больным II группы выполнялась интраоперационная биопсия до пуска почки в кровоток и через 1 час. Биопсия выполнялась биопсийным устройством High Speed Core Cut фирмы Gallini. Морфологическое исследование проводилось с целью определения степени гломерулосклероза, ишемического и реперфузионного повреждения почечного трансплантата.

По морфофункциональным показателям мы выделяли четыре степени ишемического повреждения аллотрансплантированных почек: минимальная, легкая, средняя и тяжелая.

Минимальная степень характеризовалась наличием дистрофических изменений только в отдельных эпителиальных клетках проксимальных отделов извитых канальцев. Одновременно имело место повышение проницаемости стенок капилляров с выходом эритроцитов в полость капсул клубочков (рис. 1). Клиническим проявлением минимальной степени ишемических повреждений явилась первичная функция со сниженной концентрационной способностью трансплантата или отсроченная функция с минимальными сроками (3–14 дней).

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 появлению митозов эпителиальных клеток в последующих биопсиях являлась благоприятным признаком и свидетельствовала об обратимости ишемического повреждения. Функционально это проявлялось олигурией 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 (рис. 2).

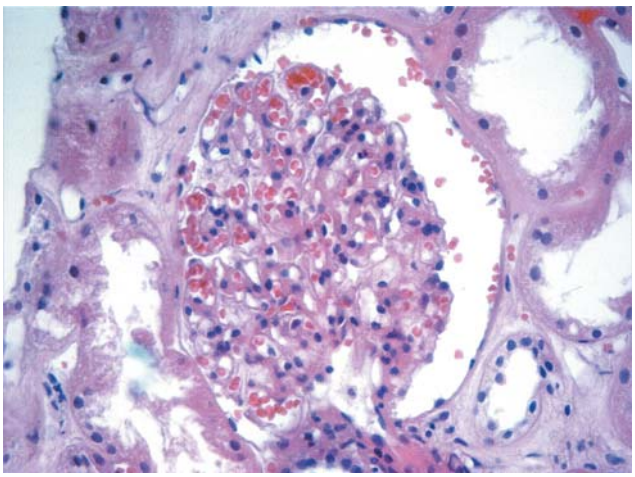


Рис. 1. Ишемическое и реперфузионное повреждение РАТ. Эритроциты в просвете капсулы клубочка, полнокровие капилляров клубочка. Окраска гематоксилином и эозином. ×400

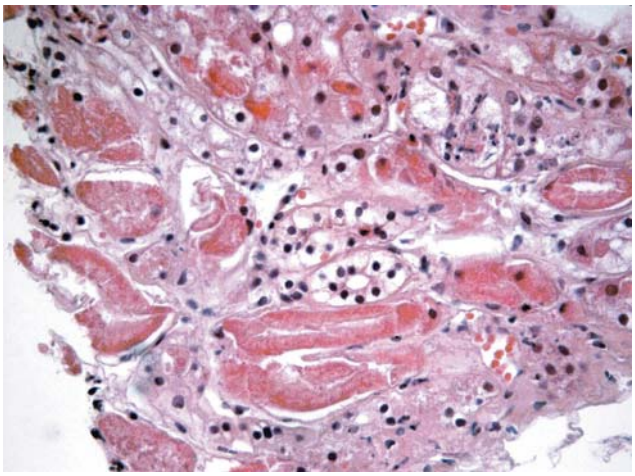


Рис. 2. Острый канальцевый некроз. Окраска гематоксилином и эозином. ×400

Тяжелая степень ишемического повреждения соответствует понятию острого канальцевого некроза. Его исходом часто являются необратимые структурные изменения паренхимы без восстановления функции почки, клинически соответствуя первично не функционирующему трансплантату.

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 табл. 1 представлены основные клинические данные пациентов I и II групп.

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

Имеются отличия между группами по срокам консервации: в I группе – 18 ± 4, а во II – 11 ± 5 часов, $p < 0,05$. Это отражает часть нашей новой стратегии. В случае

Таблица 1

Клинические данные пациентов I и II групп

Исследованные параметры	Группа I (723 чел.)	Группа II (41 чел.)
Возраст донора, лет	49 ± 15	45 ± 10
Возраст реципиента, лет	47 ± 14	48 ± 7
Время консервации, ч	18 ± 4	11 ± 5
Отсроченная функция трансплантата, %	51	67
Первично не функционирующий трансплантат, %	4	7
Острая реакция отторжения трансплантата, %	17	15
Выживаемость почечных трансплантатов, 5 лет, %	73	67
Выживаемость пациентов, 5 лет, %	78	71
Уровень сывороточного креатинина на момент окончания наблюдения, мкмоль/л	151 ± 50	165 ± 80

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 (723 чел.)	210 (29%)	282 (39%)	202 (28%)	29 (4%)
II группа (41 чел.)	4 (9%)	9 (24%)	21 (53%)	7 (14%)

наличия трансплантата от маргинального донора мы стремимся максимально уменьшить сроки консервации.

В послеоперационном периоде мы наблюдали больший процент отсроченной функции трансплантатов во II группе (67 против 51%), а также большую частоту встречаемости первично не функционирующих трансплантатов (7 против 4%), $p < 0,05$.

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

Пятилетняя выживаемость трансплантатов и пациентов во II группе оказалась ниже, чем в I (67 против 73% и 71 против 78% 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 табл. 2 представлены морфологические данные распределения степени ишемически-реперфузионных повреждений почечных трансплантатов в сравниваемых группах.

Как видно из табл. 2, в I группе преобладает легкая степень повреждений (39%), а во II – среднетяжелая (53%). Статистически достоверны различия между I и II группами ($p < 0,05$) по частоте встречаемости легкой и среднетяжелой степени ишемических повреждений трансплантата (39 против 24% и 28 против 53% 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 дополнительных резервов расширения донорского пула являются доноры, умершие от шока.

В нашем исследовании мы выяснили, что почечные трансплантаты, полученные от маргинальных доноров с крайне нестабильной гемодинамикой и умерших от шока, имеют больший процент отсроченной функции, первично не функционирующих трансплантатов, более низкие показатели 5-летней выживаемости. При гистологическом исследовании 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 данной категории доноров.

Заключение

Анализируя данные нашего исследования, мы пришли к выводу, что, несмотря на несколько худшие результаты трансплантаций почек, полученных от крайне нестабильных доноров, стратегия их использования имеет перспективы. Она позволяет уменьшить время ожидания операции, что очень актуально в наших условиях. А качество жизни реципиентов, получивших трансплантат от данной категории маргинальных доноров, на наш взгляд, отличается несущественно. Мы пришли к выводу, что необходимо рекомендовать использовать почечные трансплантаты от маргинальных доноров, умерших от шока, в клинической трансплантации почки.

Литература

1. *Розенталь Р.Л., Соболев В., Сондоре А.* Донорство в трансплантации органов. Рига: Звайгзне, 1987.
2. *International* figures on organ donation and transplantation. Newslet Transplant 2005; 11 (1): 13–14.
3. *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.
4. *Maciel R., Deboni L., Gutteres J.* et al. Renal transplant with marginal donor kidneys. Transplantation Proceedings 2003; 35: 1071.
5. *Michelon T., Piovesan F., Castilho C.* et al. Marginal cadaveric kidney donors: an attractive way to expand the donor pool. Transplantation Proceedings 2002; 34: 2515.
6. *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; 12: 589.
7. *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; 4 (Suppl. 9): 27–37.
8. *Perico N., Ruggenent P.* One or two marginal organs for kidney transplantation? Transplantation Proceedings 2002; 34: 3091–3096.
9. *Persson N.H., Omnell Persson M., Ekberg H.* et al. Renal transplantation from marginal donors: results and allocation strategies. Transplantation Proceedings 2001; 34: 3759–3761.
10. *Veroux P., Puliatti C., Veroux M., Cappelo D.* et al. Kidney transplantation from marginal donors. Transplantation Proceedings 2004; 36: 497–498.