

© А.А.Синютин, А.В.Ватазин, А.Б.Зулькарнаев, Р.О.Кантария, М.Крстич, 2013  
УДК [616.61-089.843-06:612.135]-08:612.382.014.45

*А.А. Синютин<sup>1</sup>, А.В. Ватазин<sup>1</sup>, А.Б. Зулькарнаев<sup>1</sup>, Р.О. Кантария<sup>1</sup>,  
М. Крстич<sup>1</sup>*

## ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ И РАССТРОЙСТВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

*A.A. Sinyutin, A.V. Vatazin, A.B. Zul'karnaev, R.O. Kantaria, M. Krstich*

## THE CORRECTION OF FUNCTION AND MICROCIRCULATION DISTURBANCES OF RENAL ALLOGRAFTS WITH PLASMAPHERESIS IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

<sup>1</sup>Хирургическое отделение трансплантологии и диализа Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** изучить влияние плазмафереза на начальную функцию и внутриорганный кровоток почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** оценены результаты лечения 60 реципиентов почки. Пациенты разделены на две группы: у 40 реципиентов 1-й группы мы применили плазмаферез с заменой от 1,4 до 3,7 л плазмы; у 30 реципиентов группы сравнения плазмаферез не проводили. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Внутриорганный гемодинамика хорошо отражает функциональное состояние трансплантированной почки. Высокий индекс сопротивления ( $R_i > 0,9$ ) является информативным критерием диагностики острого канальцевого некроза и указывает на неадекватное кровоснабжение почки. Плазмаферез оказывал выраженное положительное влияние на внутрисочечную гемодинамику, начальную функцию трансплантата, скорость клубочковой фильтрации, сроки нормализации азотемии. Немедленная функция трансплантата у пациентов 1-й группы отмечена у 26 больных, тогда как во 2-й группе только у 14. При этом в 1-й группе не было пациентов с первично нефункционирующим трансплантатом, тогда как во 2-й группе их было два. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, плазмаферез, проведенный непосредственно в раннем послеоперационном периоде не позднее 3–5 ч после реперфузии трансплантата, обладает выраженным позитивным воздействием на функциональное состояние пересаженной почки.

**Ключевые слова:** ишемия, реперфузия, трансплантация почки, доплерография, индекс сопротивления, почечный аллотрансплантат, начальная функция трансплантата.

### ABSTRACT

**THE AIM:** to study the effect of plasmapheresis on the initial function and intraorganic blood flow of renal graft in the early postoperative period. **PATIENTS AND METHODS:** we evaluated the results of treatment of 60 renal transplant recipients. The patients were divided into two groups: in 30 recipients of group 1 we applied plasmapheresis with replacement from 1,4 to 3,7 liters of plasma and in 30 recipients of control group we have not performed plasmapheresis. **RESULTS:** intraorganic hemodynamics clearly reflects the functional state of the transplanted kidney. High resistive index ( $R_i > 0,9$ ) is an informative diagnosis criterion of acute tubular necrosis and it's also indicates an inadequate blood supply to the kidneys. Plasmapheresis has expressed positive effect on renal hemodynamics, initial graft function, glomerular filtration rate, the duration of azotemia normalization period. Immediate graft function in patients of group 1 was observed in 26 patients, whereas in the group 2 – only in 14. There were no patients with initial non-functioning graft in group 1, while in group 2 there were two such patients. **CONCLUSION:** plasmapheresis performed in the early postoperative period (not later than 3–5 hours after reperfusion of the graft) has an expressed positive effect on the functional state of the transplanted kidney.

**Key words:** ischemia, reperfusion, kidney transplantation, Doppler sonography, resistive index, renal allograft, initial graft function.

### ВВЕДЕНИЕ

В связи с постоянно растущим количеством больных, нуждающихся в трансплантации почки, а

также увеличением числа выполняемых трансплантаций, проблема улучшения результатов лечения этой категории больных стоит очень остро.

Характер начальной функции почечного аллотрансплантата (ПАТ) отражает тяжесть перенесенного ишемического и реперфузионного поврежде-

Синютин А.А. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 6. Хирургическое отделение трансплантологии и диализа Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского. Тел.: 8-495-684-57-91.

ния. При этом первичная функция трансплантата может служить предиктором длительного нормального функционирования и хорошей долгосрочной выживаемости [1–3].

Для снижения тяжести ишемического и реперфузионного повреждения в настоящее время предложено множество методик: от фармакопротекции донорского органа на этапах кондиционирования донора [4, 5] и консервации [6–8] до различных вариантов аппаратной перфузии во время консервации [9–10].

В раннем послеоперационном периоде после трансплантации почки для коррекции синдрома ишемии/реперфузии все большее распространение получают методы экстракорпоральной гемокоррекции, среди которых особая роль принадлежит селективным методикам (изолированная селективная сорбция цитокинов, сорбция провоспалительных цитокинов в сочетании с гемофильтрацией, каскадная плазмафильтрация, селективная фильтрация и адсорбция и др.) [11]. Вместе с тем, стандартный плазмаферез (ПА), проведенный в раннем посттрансплантационном периоде, на наш взгляд, представляет не только исторический интерес, но в действительности обладает высоким потенциалом коррекции нарушений гомеостаза, которые возникают в трансплантированной почке в результате ишемии и реперфузии.

При этом ежедневный динамический контроль за внутриорганным кровообращением пересаженной почки с помощью дуплексной сонографии является одним из высокоинформативных и достоверных методов диагностики посттрансплантационных осложнений [12–13], контроля эффективности их коррекции и прогнозирования функции трансплантата в долгосрочной перспективе [14–15].

Располагая опытом применения не только селективных методов гемокоррекции, но и стандартной методики плазмафереза в раннем посттрансплантационном периоде при трансплантации почки, мы сочли возможным представить данные, полученные при изучении влияния ПА на начальную функцию трансплантированной почки и внутриорганный кровоток почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое рандомизированное исследование, в которое включено 60 реципиентов, перенесших типичную первичную трансплантацию трупной донорской почки. Пациенты случайным образом были распределены в одну из двух

групп: 1-я – 30 реципиентов, которым проводили сеанс ПА не позднее 3 ч после начала реперфузии трансплантата; 2-я – 30 реципиентов, которым были пересажены парные почки, но без применения ПА. Во всех случаях почки были изъяты у трупных доноров с диагностированной смертью головного мозга; гипотермическая консервация осуществлялась в растворе «Кустодиол». Характеристики групп представлены в табл. 1, достоверных различий между ними не выявлено.

ПА проводили на аппарате «Haemonetics MCS+» в течение 1,5–5 ч. В качестве сосудистого доступа использовали периферические вены верхней конечности, свободной от артериовенозной фистулы. Целевой объем удаляемой плазмы составил 25–35 мл/кг массы тела, за сеанс удаляли 1400–3700 мл плазмы со скоростью 400–900 мл/ч.

Заместительная терапия составляла 80–150% от объема удаленной плазмы и включала различные комбинации раствора Рингера, раствора трисоль, физиологического раствора, ХАЕС, 10% раствора альбумина и свежесамороженной плазмы в зависимости от состояния гемодинамики, величины диуреза, электролитного состава плазмы крови реципиента.

Оценивали характер функции ПАТ (первичная, отсроченная, первично нефункционирующий трансплантат) и количество сеансов гемодиализа (ГД), проведенных после операции. Для оценки функции ПАТ ежедневно определяли: скорость клубочковой фильтрации (СКФ), концентрацию креатинина в плазме крови, а также осуществляли динамический контроль внутриорганного кровообращения с помощью дуплексной сонографии: исследовали артериальный и венозный кровоток. Артериальный кровоток изучали от основной артерии и её ветвей до дуговых артерий:  $V_s$  – систолическую скорость кровотока (м/с),  $V_d$  – диастолическую скорость кровотока (м/с). В автоматическом режиме рассчитывали индекс сопротивления  $R_i = (V_s - V_d)/V_s$  (отн.ед.).

Под первичной функцией понимали немедленное начало функционирования ПАТ и отсутствие потребности в заместительной почечной терапии в послеоперационном периоде. В случае отсроченной функции ПАТ реципиентам проводили сеансы гемодиализа. Под первично нефункционирующими ПАТ понимали недостаточную азотовыделительную функцию с сохранением потребности в проведении гемодиализа в течение двух месяцев после операции. Днем восстановления диуреза считали сутки, когда суточный диурез превышал 1 л.

Всем больным проводилась трехкомпонентная

Таблица 1

**Сравнительная характеристика  
реципиентов обеих групп,  $X \pm \sigma$**

| Показатели                                                             | 1-я группа      | 2-я группа      |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Возраст, лет                                                           | 39,1 $\pm$ 12,2 | 41,8 $\pm$ 13,4 |
| Пол, М / Ж                                                             | 19/11           | 18/12           |
| Вид заместительной почечной терапии (гемодиализ/перитонеальный диализ) | 25/5            | 23/7            |
| Консервация, ч                                                         | 17,4 $\pm$ 5,8  | 16,1 $\pm$ 5    |
| Вторичная тепловая ишемия, мин                                         | 33 $\pm$ 8      | 31 $\pm$ 11,1   |
| Индекс совместимости                                                   | 12 (8–14)       | 11 (8–13)       |

иммуносупрессивная терапия: такролимус (стартовая доза 0,15 мг/кг/сут с последующим контролем концентрации в крови), микофенолат мофетил (2 г/сут), преднизолон (30 мг/сут) с индукцией базиликсимабом (в/в 20 мг – 0-е и 4-е сутки) и метилпреднизолоном (в/в на 0-, 2-е и 4-е сутки, суммарная доза 1,5 г).

Переменные, имеющие нормальное распределение (СКФ, концентрация креатинина, гемодинамические показатели), представлены как среднее и стандартное отклонение. Проверка выборок на соответствие закону нормального распределения проводилась одновыборочным критерием Колмогорова–Смирнова. Категориальные переменные ординального типа (индекс совместимости) или количественные переменные дискретного типа (количество сеансов ГД) представлены как медиана и интерквартильный размах.

При анализе различий качественных признаков использовались критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фи-

шера. Для анализа связи между количественными признаками применялся коэффициент корреляции Пирсона.

При анализе динамики во времени показателей двух несвязанных выборок с нормальным распределением использовался дисперсионный анализ с повторными измерениями. Для попарного сравнения двух несвязанных выборок применялся критерий Стьюдента с учетом однородности дисперсий.

Оценивался двусторонний уровень значимости. Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми. Анализ проводился в программе SPSS v.17.

Настоящее исследование было одобрено независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Различия между группами в динамике концентрации креатинина не достигли необходимого уровня статистической значимости ( $p=0,2$ ), тогда как различия в динамике СКФ были статистически значимы ( $p=0,02$ ) – рис. 1.

В табл. 2 представлены диурез и количество пациентов, которым до восстановления функции трансплантата потребовалось проведение гемодиализа.

В 1-й группе пациентов с первичной функцией ПАТ было статистически значимо больше ( $p=0,002$ ), чем во 2-й группе.

Все ПАТ в 1-е сутки после операции имели сниженную СКФ по сравнению с нормальной. Величина СКФ в 1-е сутки после операции, динамика ее увеличения, а также характер начальной функции имеют большое значение для оценки тяжести ишемического и реперфузионного повреждения и прогнозирования функции трансплантата. Распределение пациентов по скорости клубочковой фильтрации в 1-е сутки после операции представлено на рис. 2.

Количество больных с разными показателями СКФ в 1-е сутки в группах статистически значимо различалось –  $p=0,009$ .

У пациентов 1-й группы количество сеансов и

Таблица 2

**Диурез на 1-е сутки и количество  
пациентов, которым до восстановления  
функции трансплантата потребовалось  
проведение гемодиализа,  $X \pm \sigma$**

| Диурез на 1-е сутки | 1-я группа |      | 2-я группа |      |
|---------------------|------------|------|------------|------|
|                     | без ГД     | с ГД | без ГД     | с ГД |
| < 1 л               | 0          | 4    | 0          | 8    |
| 1–2,5 л             | 18         | 0    | 6          | 4    |
| > 2,5 л             | 8          | 0    | 8          | 4    |
| Всего               | 26         | 4    | 14         | 16   |

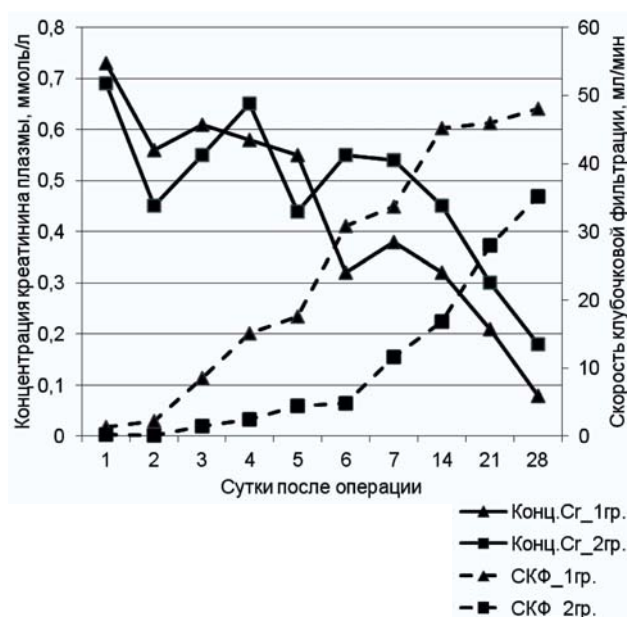


Рис. 1. Динамика концентрации креатинина плазмы и СКФ у пациентов с олигоанурией при использовании плазмафереза (1-я группа) и без него (2-я группа).

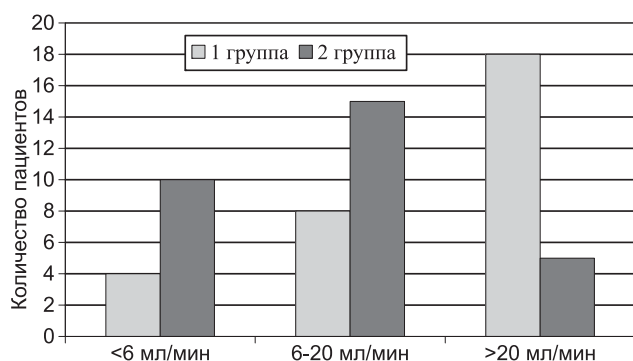


Рис. 2. Скорость клубочковой фильтрации в первые сутки после операции.

длительность применения ГД были значительно меньше по сравнению с пациентами 2-й группы: 4 (3–7) и 8 (6–11) сеансов соответственно. Всем пациентам с СКФ <6 мл/мин потребовалось проведение ГД. Шестерым реципиентам из 2-й группы с клубочковой фильтрацией в диапазоне от 6 до 20 мл/мин также потребовалось проведение ГД в послеоперационном периоде.

Количество проведенных сеансов ГД зависело от степени ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата, СКФ в 1-е сутки после операции и начальной функции ПАТ. ПА оказывал существенное положительное воздействие на начальную функцию и сроки нормализации азотовыделительной функции трансплантатов.

Выживаемость трансплантатов после операции в 1-й группе составило 93,3%, во 2-й группе – 83,3% (максимальный срок наблюдения 8 мес). В 1-й группе были удалены два функционирующих трансплантата из-за тяжелого соматического состояния пациентов: в одном случае причиной стала гангрена слепой кишки на 36-е сутки после трансплантации, во втором – аспирационная пневмония, развившаяся после эпилептического припадка на 50-е сутки. Впоследствии эти больные умерли.

Причина летального исхода не была связана с проведением ПА.

Почечные трансплантаты всегда имели ишемические повреждения той или иной степени выраженности, даже органы с немедленным восстановлением функции.

При легкой степени повреждения при цветном доплеровском картировании в каждом сегменте трансплантата визуализировались несколько междолевых и дуговых артерий с хорошо выраженным диастолическим кровотоком.

Тяжелая степень ишемического повреждения ПАТ наблюдалась у пациентов с отсроченной функцией. В этих случаях при цветном доплеровском картировании визуализировались единичные междолевые и практически не определялись дуговые артерии трансплантата. Перфузия почки была неравномерной. По данным спектральной доплерографии, отмечалось снижение, а в некоторых случаях и полное отсутствие диастолического кровотока. Восстановительный период у таких пациентов носил затяжной характер, а для нормализации азотовыделительной функции почек требовалось проведение поддерживающих сеансов ГД. Спектральная доплерография выявила значительные различия между 1-й и 2-й группами пациентов (рис. 3).

Различия в значении  $R_i$  у больных двух групп с первичной функцией ПАТ были статистически значимы как на 1-е ( $p=0,01$ ), так и на 2-е ( $p=0,03$ ) и 3-и сутки ( $p=0,001$ ). При отсроченной функции ПАТ различия были статистически значимы лишь на 2-е ( $p=0,01$ ) и 3-и сутки ( $p=0,01$ ).

Найдена прямая зависимость между СКФ и линейной скоростью кровотока в междолевых артериях в 1-е сутки послеоперационного периода ( $r=0,54$ ;  $p<0,01$ ), а также обратная зависимость между выделительной функцией трансплантата и величиной индекса сопротивления ( $r=-0,49$ ;  $p=0,01$ ).

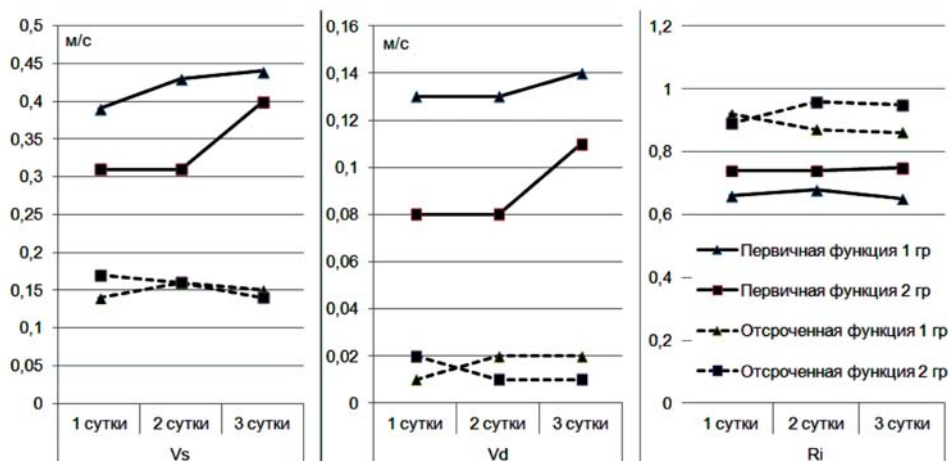


Рис. 3. Динамика показателей внутрисочечной гемодинамики.



**ОБСУЖДЕНИЕ**

При парных трансплантациях почки от одного и того же донора разным реципиентам с определенными допущениями можно согласиться с тем, что влияние на первом («донорском») этапе аноксических факторов на обе почки одинаково или сопоставимо. На втором этапе – реперфузия после ишемии – спрогнозировать степень повреждения микроциркуляторного русла с развитием капиллярной дисфункции в каждом конкретном случае достаточно сложно. Считается, что в основном именно реперфузионное повреждение почки приводит к первичной дисфункции трансплантата вследствие действия ряда факторов: накопления продуктов гипоксического метаболизма в трансплантате, изменения антиоксидативных свойств крови реципиента, местных и системных сосудистых реакций и др. Использование нами ПА в течение первых часов после операции было направлено на то, чтобы ограничить или по возможности устранить воздействие этих негативных факторов. Поэтому эффективность ПА мы оценивали по первичной функции, степени ишемического повреждения трансплантата, состоянию внутриорганной гемодинамики, срокам нормализации выделительной функции и выживанию трансплантатов.

В нашем исследовании в 1-й группе пациентов с ПА не было первично нефункционирующих трансплантатов, в то время как среди реципиентов парных почек без ПА (2-я группа) было два первично нефункционирующих трансплантата. При этом в 1-й группе было только 4 трансплантата с олигоанурией, в то время как во 2-й – 16.

Необходимо отметить, что 4 пары почек прошли через стадию олигоанурии, как в 1-й группе с ПА, так и во 2-й группе без ПА. Мы считаем, что основные аноксические повреждения эти 8 почек получили на первом этапе ишемического воздействия на трансплантат. Анализ негативных факторов во время кондиционирования доноров установил, что у всех была длительная, медикаментозно некорректируемая артериальная гипотензия, а в трех случаях диурез в последние часы перед смертью мозга отсутствовал. В одном случае почка имела 4 артерии, что, возможно, вызвало проблемы при отмывании органа после его изъятия и увеличило срок вторичной тепловой ишемии при трансплантации. Кроме того, срок консервации двух почек приближался к предельно допустимому и составлял 26 и 28 ч. Однако даже в этих случаях применение ПА положительно повлияло на сроки восстановления функции трансплантатов и динамику скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, на период

восстановления функции трансплантата реципиентам 2-й группы потребовалось больше сеансов ГД, чем пациентам 1-й группы.

СКФ менее 6,0 мл/мин в 1-е сутки после операции предполагала пролонгированное течение острого канальцевого некроза, а замедленная скорость ее восстановления указывала на тяжесть ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата. Количество проведенных сеансов ГД зависело от степени ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата, адекватности внутриорганного кровообращения и начальной функции пересаженной почки.

Мы рекомендуем проводить комплексную оценку ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата с учетом внутривисцеральной гемодинамики и начальной функции ПАТ. Значение клубочковой фильтрации на 1-е сутки после операции напрямую связано с состоянием внутривисцеральной гемодинамики.

При выраженном остром канальцевом некрозе диастолический кровоток в междолевых артериях на 1-е сутки послеоперационного периода бывает значительно снижен, вплоть до полного его отсутствия. Степень снижения диастолического кровотока отражает выраженность повреждения трансплантата. Так, для восстановления функции трансплантата с полным отсутствием диастолического кровотока требуется более длительное применение ГД, чем для трансплантата с частично сниженным кровотоком.

Высокий индекс сопротивления ( $R_i > 0,9$ ) при низкой скорости кровотока в междолевых артериях в 1-е сутки после операции является информативным критерием диагностики острого канальцевого некроза и указывает на неадекватное кровоснабжение почки. Клубочковая фильтрация менее 6,0 мл/мин в 1-е сутки после операции всегда была сопряжена с высоким индексом сопротивления. Проведенные исследования позволили констатировать, что исходная скорость клубочковой фильтрации с учетом начальной фазы мочеобразования может быть использована для экспресс-диагностики ишемического повреждения и прогнозирования функции трансплантата.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Процедура плазмафереза, проведенная непосредственно в раннем послеоперационном периоде не позднее 3–5 ч после реперфузии трансплантата, обладает выраженным позитивным воздействием на функциональное состояние пересаженной почки: на начальную функцию, состояние внутриор-

ганного кровотока, сроки нормализации азотовыделительной функции и выживание трансплантатов.

Динамический контроль за внутриорганным кровообращением почечного трансплантата с помощью дуплексной сонографии является высокоинформативным методом диагностики посттрансплантационных осложнений. В основе гемодинамических нарушений лежит внутриорганный вазоконстрикция, которая в дальнейшем приводит к дисфункции трансплантата.

*У авторов статьи отсутствует конфликт интересов.*

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bronzatto EJ, da Silva Quadros KR, Santos RL et al. Delayed graft function in renal transplant recipients: risk factors and impact on 1-year graft function: a single center analysis. *Transplant Proc* 2009; 41(3): 849-51
2. Yarlagadda SG, Coca SG, Formica RN Jr. et al. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(3): 1039-47
3. Grosso G, Corona D, Mistretta A et al. Delayed graft function and long-term outcome in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44(7): 1879-83
4. Cicora F, Roberti J, Lausada N et al. Donor preconditioning with rabbit anti-rat thymocyte immunoglobulin ameliorates ischemia reperfusion injury in rat kidney transplantation. *Transpl Immunol* 2012; 27(1): 1-7
5. Cicora F, Roberti J, Vasquez D et al. Preconditioning donor with a combination of tacrolimus and rapamycin to decrease ischaemia-reperfusion injury in a rat syngenic kidney transplantation model. *Clin Exp Immunol* 2012; 167(1): 169-77
6. Chatterjee PK. Novel pharmacological approaches to the treatment of renal ischemia-reperfusion injury: a comprehensive review. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2007; 376(1-2): 1-43
7. Thuillier R, Renard C, Rogel-Gaillard C et al. Effect of polyethylene glycol-based preservation solutions on graft injury in experimental kidney transplantation. *Br J Surg* 2011; 98(3): 368-78
8. Zaouali MA, Ben Abdennebi H, Padriisa-Altés S et al. Pharmacological strategies against cold ischemia reperfusion injury. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(4): 537-55
9. Lam WW, Laurence JM, Richardson AJ et al. Hypothermic machine perfusion in deceased donor kidney transplantation: a systematic review. *J Surg Res* 2013; 180(1): 176-82
10. Hosgood SA, Nicholson HF, Nicholson ML. Oxygenated kidney preservation techniques. *Transplantation* 2012; 93(5): 455-9
11. Ватазин АВ, Зулькарнаев АБ, Крстич М и др. Методики экстракорпоральной гемокоррекции в лечении осложнений после трансплантации почки – ишемическое/реперфузионное повреждение, отторжение трансплантата (обзор). *Альманах клинической медицины* 2012; 27: 81-87
12. Sutherland T, Temple F, Chang S et al. Sonographic evaluation of renal transplant complications. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011; 54(3): 211-8
13. Mehrsai A, Salem S, Ahmadi H et al. Role of resistive index measurement in diagnosis of acute rejection episodes following successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41(7): 2805-2807
14. Adibi A, Ramezani M, Mortazavi M, Taheri S. Color Doppler indexes in early phase after kidney transplantation and their association with kidney function on six month follow up. *Adv Biomed Res* 2012; 1: 62
15. Impedovo SV, Martino P, Palazzo S et al. Value of the resistive index in patient and graft survival after kidney transplant. *Arch Ital Urol Androl* 2012; 84(4): 279-82

Поступила в редакцию 20.03.2013 г.

Принята в печать 02.07.2013 г.