



Лауринюк Р.П.¹, Кривенко С.И.²,
Садовский Д.Н.², Руммо О.О.²,
Пикуреня И.И.³

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОТЕКЦИЯ ОРГАНОВ НА ДОНОРСКОМ ЭТАПЕ

¹ УЗ «Брестская областная больница»

² ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии
и гематологии»

³ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Цель исследования: оценить эффективность разработанной схемы ГЗТ ПД и фармакологической защиты донорских органов на этапе эксплантации, с дальнейшей оценкой функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Проведено рандомизированное проспективное, одноцентровое исследование эффективности предложенной нами схемы ГЗТ (метилпреднизолон, левотироксин, инсулин, метформин, десмопрессин) на этапе кондиционирования ПД и использования фармакологических препаратов: гепарина, стрептокиназы, эбрантила на этапе эксплантации с включением 80 потенциальных доноров со смертью мозга и изучением результатов 144 трансплантаций почки.

Результаты исследования. Установлено, что у всех пациентов, получавших ГЗТ при кондиционировании ПД на донорском этапе, статистически достоверно снижалась потребность в дозе вазопрессоров, повышался основной обмен и усиливалась теплопродукция. Использование фармакологической протекции улучшает метаболические и электролитные показатели эффуэнта после флашинга донорской почки. Достоверно значимо увеличилось количество мультиорганных заборов доноров и первично-функционирующего трансплантата почки в сравнении с контрольной группой.

Заключение. Использование разработанной авторами ГЗТ и фармакологической протекции донорских органов позволяет улучшить качество кондиционирования потенциальных доноров и результаты трансплантации почки.

Ключевые слова: потенциальный донор, гормонзаместительная терапия, кондиционирование потенциального донора, трансплантация почки.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на интенсивное развитие трансплантологии и увеличение количества трансплантаций органов, потребность в трансплантациях органов превышает возможности здравоохранения, главной причиной тому является дефицит донорских органов [1–4].

Органы и ткани доноров со смертью мозга (СМ) уже в преагональном и агональном периодах подвергаются существенным гипоксическим повреждениям. Гибель головного мозга сопровождается специфическим циркуляторно-метаболическим синдромом, возникающим в результате дезинтеграции нервной и гуморальной систем организма. Ишемия гипоталамуса и гипофиза при СМ приводит к глубоким расстройствам гомеос-

татического контроля с эндокринными нарушениями, которые были продемонстрированы в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. При СМ, как только ишемия захватывает гипоталамус, где синтезируется антидиуретический гормон (АДГ), происходит нарушение его секреции, что клинически проявляется явлениями несахарного диабета. Изменения тиреоидного статуса при нарушении функции передней доли гипофиза укладываются в так называемый «синдром эутиреоидной слабости», описанный при многих критических состояниях, в том числе при СМ. Дефицит трийодтиронина (Т3) сопровождается нарушениями метаболизма в миокарде со сдвигом к анаэробному, что в конечном итоге приводит к снижению сократимос-

ти миокарда и сердечной слабости, повышенному уровню лактата крови, гипотермии, в результате чего происходит развитие гемодинамической нестабильности при СМ [5–8].

После установления диагноза СМ пациент может перейти в ранг потенциального донора (ПД). Кондиционирование ПД со СМ – осуществление лечебных мероприятий, направленных на восстановление преморбидного морфо-функционального состояния всех его органов и систем и на сохранение функциональной пригодности органов, планируемых к изъятию для последующей трансплантации. Правильно проведенное кондиционирование ПД позволяет своевременно выполнить эксплантацию органов и во многом определяет функционирование органа после трансплантации.

На этапе эксплантации, консервации и транспортировки донорских органов к гипоксическим повреждениям присоединяются ишемически-реперфузионные нарушения в основе которых лежит феномен «no-reflow», в результате чего донорские органы после трансплантации часто оказываются не в состоянии адекватно и немедленно функционировать. Наличие неблагоприятного функционально-метаболического фона в организме реципиента лишь усугубляет опасность возникновения после пересадки первичного не функционирования трансплантата.

Причины и механизмы возникновения и развития первичного не функционирования трансплантата изучены не до конца. Среди неиммунных факторов в патогенезе первично нефункционирующего трансплантата, основное значение приобретает ишемические и реперфузионные повреждения донорских органов (феномен «no-reflow») [8–9].

В настоящее время не существует общепринятой фармакологической протекции изменений органов при СМ, поэтому поиск метода фармакологической протекции, уменьшения степени гипоксии и лечения ишемически-реперфузионного повреждения является актуальной темой исследований в области трансплантологии.

Учитывая данные литературы об изменении гормонального статуса ПД и применении гормональных препаратов при СМ [10–12], а также об ишемически-реперфузионных повреждениях донорских органов и тканей при СМ [10–11], мы разработали схему, включающую комбинированное использование ГЗТ на этапе кондиционирования ПД с использованием метилпреднизолона, инсулина, метформина, десмопрессина и левитироксина, а на этапе эксплантации – гепарина, стрептокиназы, эбрантила.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность разработанной схемы ГЗТ ПД и фармакологической защиты донорских

органов на этапе эксплантации, с дальнейшей оценкой функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено рандомизированное проспективное, одноцентровое исследование эффективности предложенной нами схемы ГЗТ на этапе кондиционирования ПД и использования фармакологических препаратов: гепарина, стрептокиназы, эбрантила на этапе эксплантации для стабилизации гомеостаза и улучшения ранней функции трансплантата с дизайном «случай - контроль». За период с 1 мая 2011 года по 31 декабря 2015 года в отделение координации забора органов и тканей для трансплантации Брестской областной больницы поступило 344 сообщения о наличии пациентов с повреждением головного мозга, которые находились на лечении в отделениях интенсивной терапии и реанимации организаций здравоохранения Брестской области, и были госпитализированы в коматозном состоянии (3-6 баллов по шкале ком Глазго). У всех пациентов была верифицирована кома, являющаяся следствием тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ), внутримозгового и/или субарахноидального кровоизлияния, инфаркта мозга или гипоксического повреждения головного мозга. Из 344 пациентов по критериям включения и исключения отобрано 80 пациентов, у которых в последствии был верифицирован диагноз смерти мозга (СМ) и начато кондиционирование потенциального донора органов и тканей. Во всех случаях нейрохирургическое вмешательство было не показано.

Всем обследуемым пациентам как минимум 24 часа до проведения консилиума по констатации смерти мозга не проводили медикаментозную седацию и введение мышечных релаксантов.

Интенсивная терапия и диагностика СМ всем пациентам выполнялась согласно нормативным документам, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Обследуемых 80 пациентов методом рандомизации разделили на 2 группы. В 1-ю группу включили 40 потенциальных доноров с СМ, которым проводилась ГЗТ при кондиционировании по предложенной нами схеме. Во 2-ю – 40 потенциальных доноров с СМ, ГЗТ которым не проводилось при кондиционировании. Возраст пациентов - от 18 до 65 лет (46,9 ± 9,8 лет), из них 46 – мужчины (57,5%), 34 – женщины (42,5%).

Группы были рандомизированы по полу, возрасту, патологии, уровню сознания. Кроме того, у пациентов не было отличий по исходным клиническим, биохимическим показателям, им проводилась однотипная интенсивная терапия. Предложенная нами ГЗТ на этапе кондиционирования

ПД включала следующие лекарственные средства.

Метилпреднизолон – 35 - 40 мг/кг/сут., в/венно.

Левотироксин – 0.01 мг/кг/сут., per os.

Инсулин – 0,05-0,1 ед/кг/час, в/венно.

Метформин – 1500 мг, per os., через 12 часов.

Десмопрессин – 20-30 мкг/сут, интраназально;

Для фармакологической протекции донорских органов на этапе эксплантации нами использованы следующие лекарственные средства.

30 тыс. раствора гепарина в/венно, за 30 минут до флашинга.

1,5 млн. ед. стрептокиназы в/венно, за 15 минут до флашинга.

25 мг раствор эбрантила в/венно за 5 минут до флашинга и 25 мг в консервирующий раствор во время флашинга.

Для оценки эффективности предложенной схемы ГЗТ и фармакологической защиты донорских органов, после констатации СМ и кондиционирования ПД, у 80 пациентов с констатированной СМ был выполнен забор 160 почек для трансплантации. Дальнейшее исследование проводилось в 4-х подгруппах. В подгруппу 1А включены 40 кадаверных почек от доноров, которым проводили кондиционирование с применением ГЗТ, а на этапе эксплантации органов и тканей использовалась предложенная схема фармакологической протекции. В подгруппу 1Б включили 40 кадаверных почек от доноров, которым проводили кондиционирование с применением ГЗТ по выше предложенной схеме, но на этапе эксплантации органов и тканей не применяли фармакологическую протекцию. В подгруппу 2А включены 40 кадаверных почек от доноров, которым не проводили кондиционирование с применением ГЗТ, по выше предложенной схеме, и на этапе эксплантации органов и тканей использовалась фармакологическая протекция. В подгруппу 2Б вошли 40 кадаверных почек от доноров, которым не проводили ГЗТ и у которых не использовалась фармакологическая протекция.

Определение гематологических и метаболических показателей на этапе эксплантации донорских органов проводилось путем исследования эфлюента консервирующего раствора после проведения флашинга и забора эфлюента из почечной вены.

Исследования кислотно-щелочного состояния (КЩС) выполнялось дважды – перед проведением флашинга и после флашинга. Анализ КЩС осуществлялся на аппарате EPOC Reader. Также перед и после проведения флашинга определялось количество эритроцитов (Er), гемоглобина (Hb) аппаратом «Mythic 18».

Флашинг донорских органов проводился консервирующим раствором «Кустодиол» (произ-

водства компании «Dr.F.Kühler Chemie»), который представляет собой стерильный водный раствор органических и неорганических солей и аминокислот с высокой буферной емкостью.

Во время операции по эксплантации после окончательной оценки пригодности трансплантата, было исключено по 4 кадаверные почки в каждой подгруппе, из-за мочекаменной болезни и наличия камней в почках. Эти почки были изъяты и направлены на морфологическое исследование в УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска.

В последующем операцию трансплантации 144 кадаверных почек выполняли по стандартной методике гетеротопической трансплантации реципиентам с последующей трехкомпонентной схемой иммуносупрессивной терапии. Для оценки эффективности ГЗТ и фармакологической протекции в подгруппах использовались критерии, предложенные Никоненко А.С. (2009) [13]:

- 1) первичная немедленная функция трансплантата почки, которая проявлялась выделением мочи с первого дня после операции в количестве, достаточном для поддержания гомеостаза у реципиента;
- 2) замедленная функция почечного трансплантата, когда уровень креатинина крови превышал 600 мкмоль/л на 3-й день или 300 мкмоль/л – на 7-й день после трансплантации;
- 3) отсроченная функция почечного трансплантата, когда возникала потребность в одной и более процедурах гемодиализа в первую неделю после трансплантации.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. Для оценки распределения количественных признаков применяли критерии Колмагарова-Смирнова. В случае нормального распределения данные представляли в виде среднего значения и средней ошибки, в последующем обрабатывали методами параметрической статистики. При отличном от нормального распределения признаков результаты представляли в виде медианы и квартилей, обрабатывали в последующем методами непараметрической статистики. Для анализа качественных признаков использовали критерий соответствия Хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера (F). Статистически значимыми принимали различия при вероятности безошибочного прогноза более 95% ($p < 0,005$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кондиционирование потенциального донора – осуществление лечебных мероприятий, направленных на восстановление преморбидного морфо-

функционального состояния всех его органов и систем и на сохранение функциональной пригодности органов, планируемых к изъятию с последующей трансплантацией.

Одним из клинических проявлений смерти мозга является артериальная гипотензия, которая по данным литературы встречается у 72-97% потенциальных доноров [14]. Для коррекции артериальной гипотензии всем потенциальным донорам при кондиционировании использовали вазопрессорную поддержку раствором допамина (40 мг/мл), производства компании «ФЕРЕЙН» (Беларусь).

Вазопрессорная поддержка раствором допамина у ПД в 1-й группе (до начала проведения ГЗТ) составила 8,7 [8,2; 9,1] мкг/кг/мин и во 2-й группе (до начала кондиционирования потенциального донора) – 8,5 [8,0; 8,9] мкг/кг/мин, что статистически достоверно не отличалось (U-тест Манна – Уитни, $p > 0,05$). Установлено, что у всех пациентов, получавших ГЗТ (1-я группа) при кондиционировании ПД на донорском этапе, статистически достоверно снижалась потребность в дозе вазопрессоров – на 2,4 мкг/кг/мин дофамина ($p = 0,001$, W-Wilcoxon), а у 40% ПД данной группы к концу проведения ГЗТ была прекращена вазопрессорная поддержка, что графически отражено на рисунке 1.

У пациентов, не получавших ГЗТ (2-я группа) при кондиционировании, наблюдается отрицательная тенденция гемодинамических показателей: возрастала потребность в вазопрессорной поддержке (раствор допамина) на 1,7 мкг/кг/мин ($T = 6,0$, $Z = 5,4$, $p = 0,001$). По окончании кондиционирования у пациентов, не получавших ГЗТ (2-я группа), доза вазопрессоров (раствор допамина) потребовалась больше на 3,9 мкг/кг/мин ($U_{ок} = 0,0$, $p_{ок} = 0,001$), что отражено на рисунке 2.

Одним из интегральных показателей основного обмена является температура тела пациента, которую мы определяли электронным медицинским термометром аксилярным методом каждые 4 часа. Температура тела до начала кондиционирования ПД в группах практически не отличался (35,4 [35,3; 35,6] и 35,3 [35,2; 35,5], соответственно). Показатели температуры тела у потенциальных доноров через 36 часов от начала кондиционирования отражены на рисунке 3.

После кондиционирования, у ПД 1-й группы (с применением ГЗТ), отмечается стабилизация температуры тела, которая приближается к нормальным величинам (с 35,4 [35,3; 35,6] до 36,4 [36,3; 36,6]; ($T = 0,0$, $Z = 5,5$, $p = 0,001$). В отличие от этих данных, у ПД 2-ой группы (без применения ГЗТ), стабилизация оптимального температурного режима не произошла (с 35,3 [35,2; 35,5], до

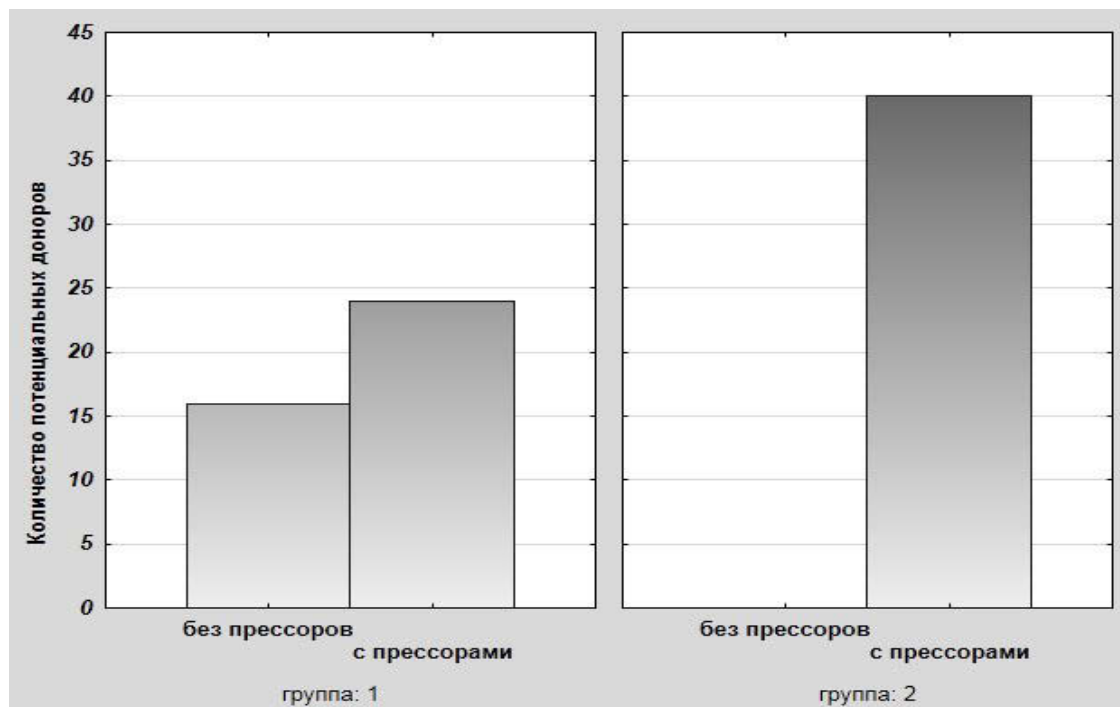


Рис. 1. Наличие вазопрессорной поддержки (раствором допамина) у потенциальных доноров при кондиционировании в 1-й и 2-й группах

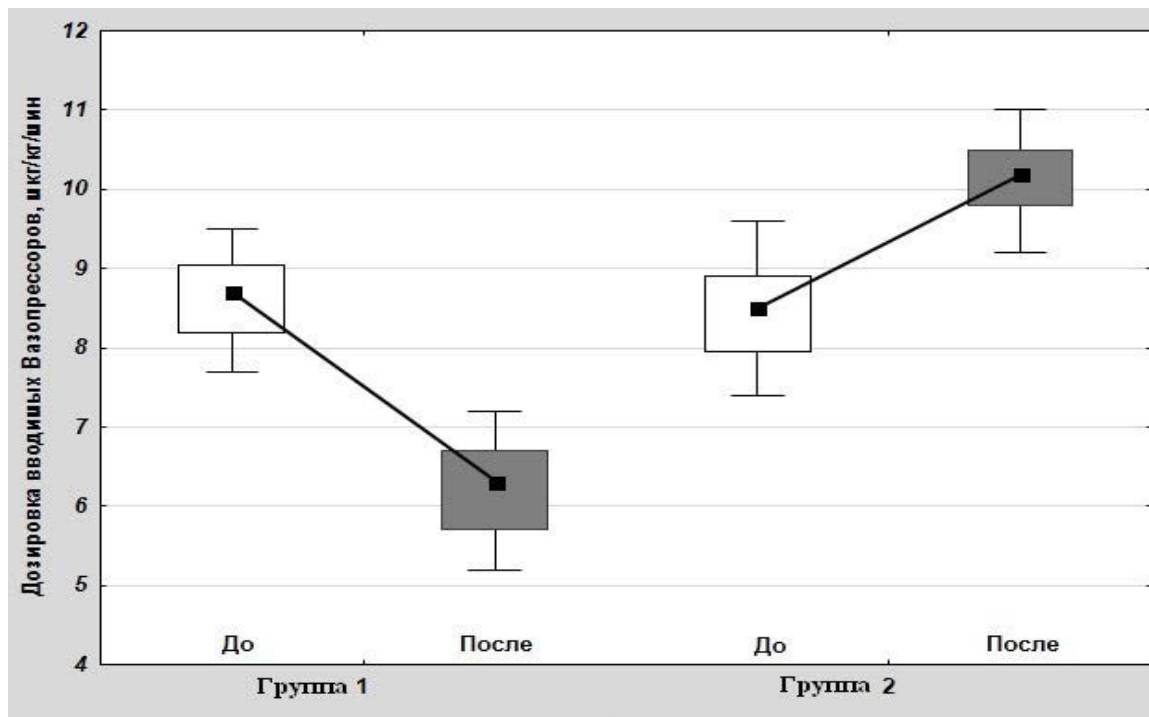


Рис. 2. Доза вазопрессорної підтримки (раствор допамина, мкг/кг/мин) у потенціальних донорів при кондиціонуванні в 1-й і 2-й групах

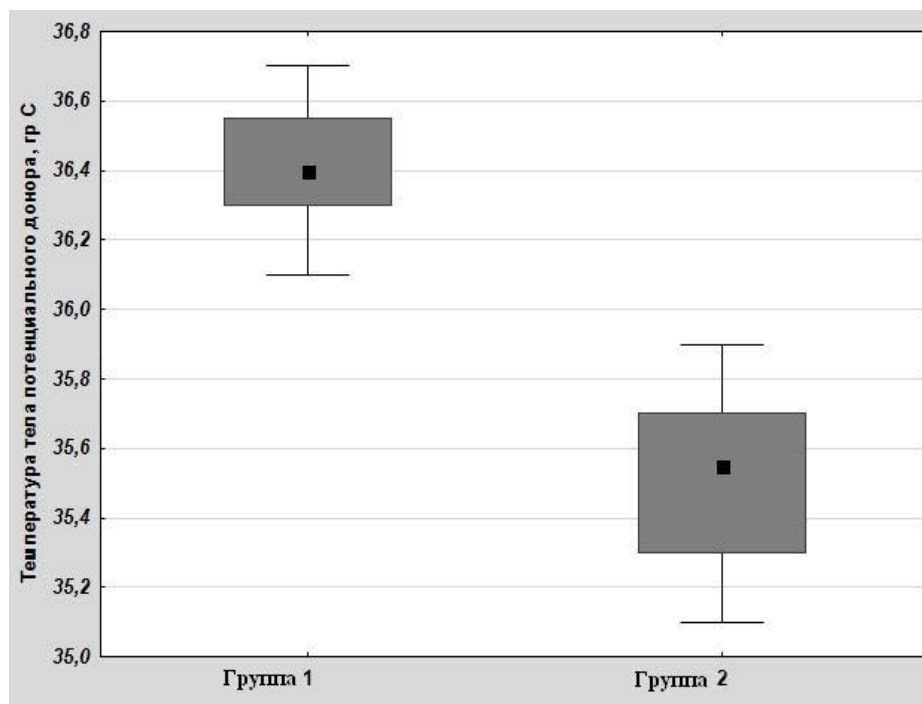


Рис. 3. Температура тіла у потенціальних донорів через 36 годин від початку кондиціонування

35,6 [35,3; 35,7]; ($T = 149,5$, $Z = 3,2$, $p = 0,001$). Учитывая полигормональный дисбаланс, механизмы терморегуляции при СМ и благодаря кор-

рекции трийодтиронина и тироксина (1-я группа), повышается основной обмен и усиливается теплопродукция (калоригенный эффект) на $1,0\text{ }^{\circ}\text{C}$, а

у ПД со смертью мозга при гипофункции щитовидной железы без применения и коррекции трийодтиронина и тироксина, усиление теплопродукции незначительно – на $0,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($U_{\text{ок}} = 0,0$, $p_{\text{ок}} = 0,001$). Таким образом, мы утверждаем, что при ГЗТ, введение L-тироксина в дозе $0,01\text{ мг/кг/сут}$. рег ос является патофизиологически обоснованным.

Нами изучено количество эксплантаций в обеих исследовательских группах (получавших и не получавших ГЗТ при кондиционировании), а также число изъятых органов от одного ПД и соответствие донора почек критериям отбора потенциальных доноров, утвержденных инструкцией по применению Министерства здравоохранения Республики Беларусь [15], что отражено в таблице 1 и рисунке 4.

При анализе количества эксплантаций в каждой из групп (таблица 1, рисунок 4) отметили большее количество изъятых органов от одного ПД при эксплантациях и числа мультиорганной эксплантации органов у одного донора в группе 1 (получавших ГЗТ), по сравнению с группой 2 (не получавших ГЗТ) – 85 и 55 %, соответственно.

Кондиционирование потенциальных доноров, кроме стабилизации показателей гемодинамики, ставит своей целью защиту донорских органов от ишемически-реперфузионного повреждения.

Определение гематологических показателей на этапе эксплантации донорских органов и тканей выполняли дважды – перед проведением флашинга – исследование крови, а также после флашинга – исследование эфлюента консервирующего раствора «Кустодиол», который представляет собой стерильный водный раствор (органических и неорганических солей, аминокислот) с высокой буферной емкостью, что отражено в таблице 2.

Таблица 1. Число эксплантаций органов и тканей у обследованных потенциальных доноров в зависимости от соответствия критериям отбора донорских органов

Показатель	1 группа	2 группа
кол-во моноорганной заборов органов и тканей, n (%)	6 (15)	18 (45)
кол-во мультиорганной заборов органов и тканей, n (%)	34 (85)	22 (55)

Необходимо отметить что в зависимости от количества эксплантационных органов, флашинг выполняется 5-10 литрами раствора «Кустодиол», в режиме открытого контура, то есть после прохождения «круга» по донорским органам и сосудам эфлюент удаляется. Для исследования эфлюент забирался только в последней порции после использования всего объема раствора «Кустодиол».

При анализе гематологических показателей установлено, что максимальное значение количества эритроцитов в эфлюенте консервирующего раствора у ПД было в 2Б подгруппе (доноры, не получавшие ГЗТ и фармакологическую протекцию) $0,46 [0,40; 0,50]$, а минимальное значение эритроцитов наблюдалось в 1А подгруппе (доно-

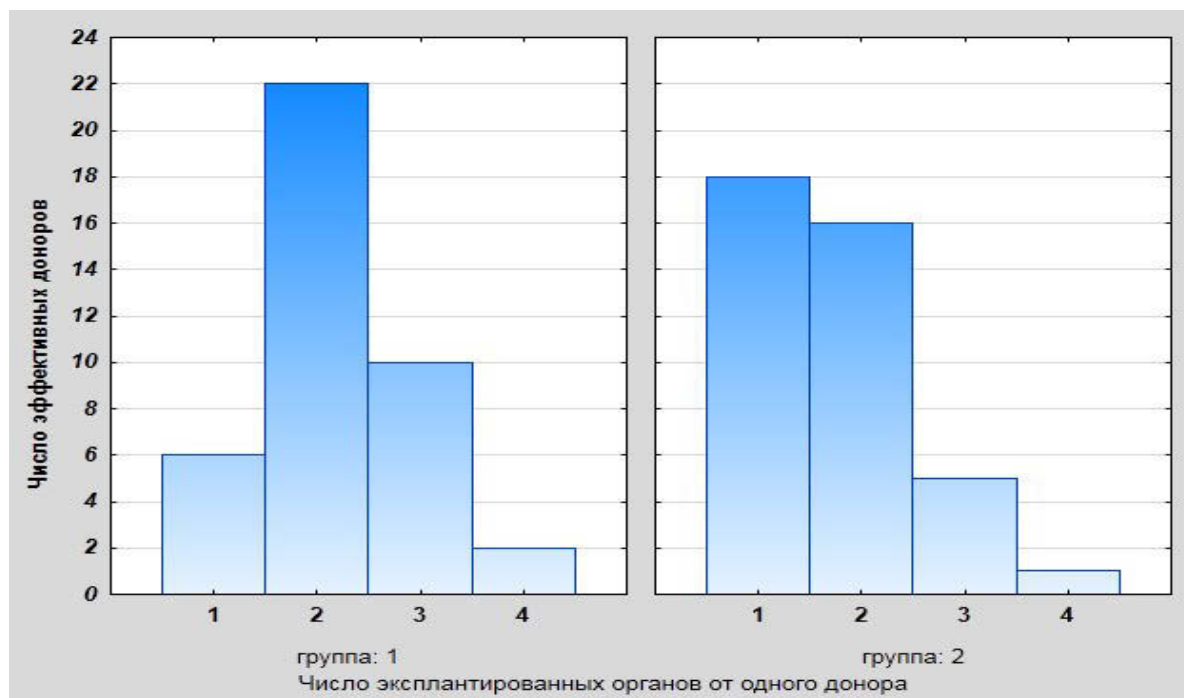


Рис. 4. Число эксплантационных органов от одного донора в 1-й и 2-й группах

Таблиця 2. Гематологічні показателі ефлюента донорських почек до і після флашинга, Ме [25; 75]

Показатель	1А підгрупа	1Б підгрупа	2А підгрупа	2Б підгрупа	Критерій Kruskal-Wallis (H - критерій)
Еритроцити крові, $\times 10^7$ /л.,	3,37 [3,21; 3,52]	3,39 [3,20; 3,49]	3,10 [2,88; 3,39]	3,12 [2,88; 3,47]	H = 19,1, p = 0,003;
**T, Z, p	1А – 2А: T = 0,0, Z = 3,6, p = 0,002; 1Б – 2А: T = 0,0, Z = 3,6, p = 0,002;				
Еритроцити ефлюента, $\times 10^7$ /л.,	0,11 [0,09; 0,16]	0,32 [0,29; 0,38]	0,20 [0,16; 0,25]	0,46 [0,40; 0,50]	H = 126,1, p = 0,001;
*T, Z, p	T = 0,0, Z = 5,2, p = 0,001	T = 0,0, Z = 5,2, p = 0,001	T = 0,0, Z = 5,2, p = 0,001	T = 0,0, Z = 5,2, p = 0,001	–
**T, Z, p	1А – 1Б: T = 0,0, Z = 7,3, p = 0,002; 1А – 2А: T = 0,0, Z = 7,4, p = 0,003; 1А – 2Б: T = 0,0, Z = 10,5, p = 0,001; 1Б – 2А: T = 0,0, Z = 3,9, p = 0,001; 1Б – 2Б: T = 0,0, Z = 3,2, p = 0,007;				
Гемоглобін крові, г/л,	112,55 [105,40; 116,65]	109,50 [103,60; 114,00]	115,35 [108,55; 124,35]	118,05 [108,60; 124,95]	H = 18,1, p = 0,004;
Гемоглобін ефлюента, г/л,	2,20 [1,70; 2,60]	12,35 [10,45; 13,90]	8,10 [6,15; 9,10]	16,10 [12,45; 17,30]	H = 123,9, p = 0,001;
*T, Z, p	T = 0,0, Z = 5,2, p = 0,001	T = 0,0, Z = 5,2, p = 0,001	T = 0,0, Z = 5,2, p = 0,001	T = 0,0, Z = 5,2, p = 0,001	–

Примечание:

* – статистическая значимость различий внутри подгрупп T, Z, p-критерий Уилкоксона (Вилкоксона) для связанных выборок (Wilcoxon signed-rank test).

** – статистическая значимость различий между подгруппами T, Z, p-критерий Уилкоксона (Вилкоксона) для связанных выборок (Wilcoxon signed-rank test).

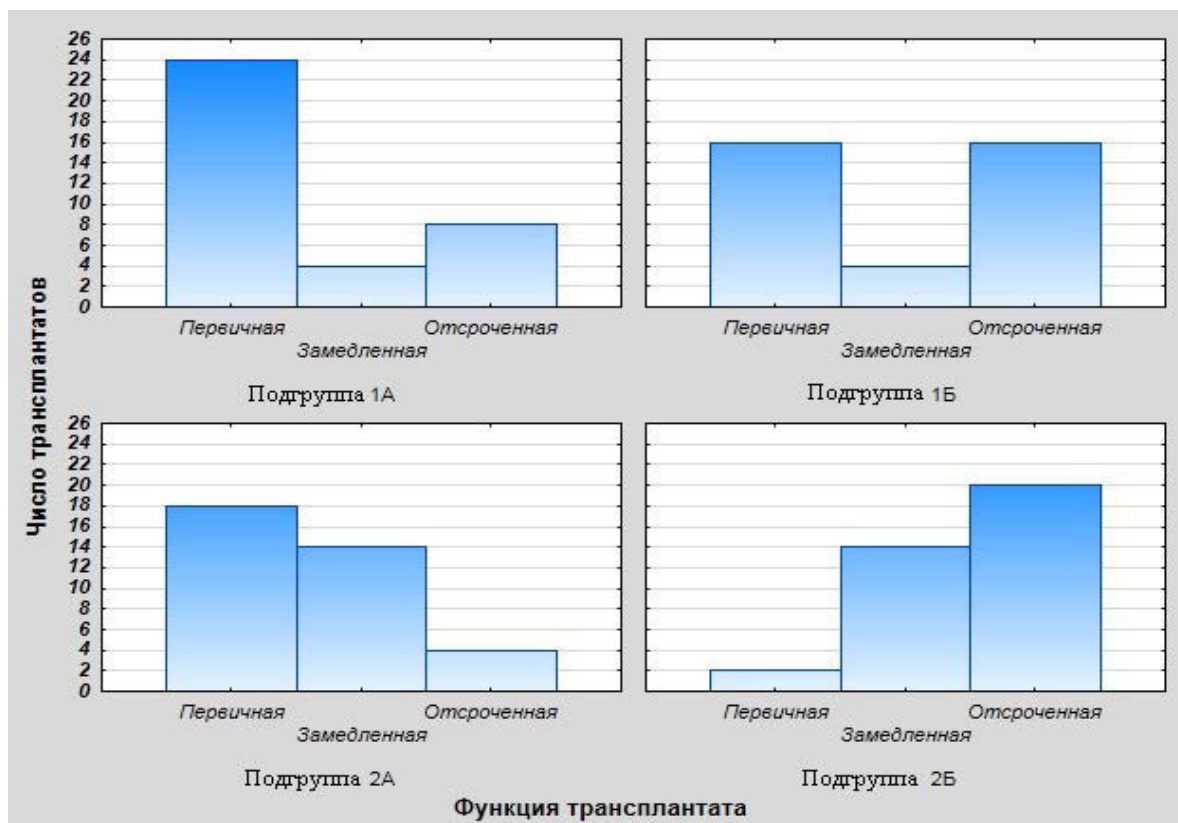


Рис. 5. Функція трансплантата між підгрупами

ри, що отримали ГЗТ і фармакологічну протекцію) 0,11 [0,09; 0,16]. Різниця між підгрупами була статистично достовірною (p = 0,001, Kruskal-Wallis), максимальне значення ге-

моглобіна, також в 2Б підгрупі – 16,10 [12,45; 17,30] г/л, а мінімальне значення гемоглобіна спостерігалося в 1А підгрупі – 2,20 [1,70; 2,60], г/л. (p = 0,001, Kruskal-Wallis).

Статистически значимые различия выявлены по уровню гемоглобина и числу эритроцитов: наименьшее количество в подгруппах 1А, 2А (в которых использовалась фармакологическая протекция). Эти данные показывают, что использование фармакологической протекции донорских органов способствует хорошему удалению из почечного трансплантата форменных элементов и не требуется дополнительная отмывка его перед трансплантацией, что является важным условием, влияющим на последующую функцию трансплантата.

После окончательной оценки пригодности трансплантата, во время операции по эксплантации по причине несоответствия донора почек критериям отбора потенциальных доноров, 16 почек были признаны непригодны для трансплантации и направлены на морфологическое исследование. В последующем была проведена трансплантация 144 кадаверных почек, с оценкой функции трансплантата у реципиента, в раннем послеоперационном периоде.

После проведения трансплантаций 144 кадаверных почек, нами изучена функция почечного трансплантата у реципиентов, получивших почки от доноров в зависимости от применения ГЗТ на этапе кондиционирования ПД и фармакологической протекции почек на этапе эксплантации по подгруппам. В подгруппах сравнения средний возраст реципиентов почки, основной диагноз, тип диализотерапии не различались. Операцию аллотрансплантации почки выполняли по стандартной методике гетеротопической трансплантации. Иммуносупрессивную терапию проводили по трёхкомпонентной схеме (ингибиторы кальциневрина, мофетина микрофенолат и глюкокортикостероиды).

Для оценки возможности прогнозирования функции трансплантата с помощью исследуемых параметров эфлюента, а также для оценки влияния ГЗТ и фармакологической протекции на функцию трансплантата проведен анализ исследуемых показателей с учетом функции трансплантата: (первичная немедленная (П), отсроченная (О), замедленная (З)).

При оценке функции почечного трансплантата у реципиентов установлено, что в подгруппе 1А трансплантатов почки с первичной функцией было 24 случая, а в подгруппе 1Б, 2А, 2Б было, 13, 18 и 2 из 36 (соответственно). Максимальное количество отсроченной функции почечного трансплантата у реципиентов во 2Б подгруппе было 14 случаев (39 %), а в подгруппе 1А – 4 случая (11 %), что графически отражено на рисунке 5.1.

Для анализа качественных признаков (функции почечного трансплантата) использовали критерий соответствия Хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера (F). Учитывая, что в подгруппе 2Б чис-

ло трансплантатов почки с первичной функцией было только 2 из 36 случаев, а в подгруппах 1А, 1Б, 2А было 24, 13 и 18 из 36 (соответственно), из данного анализа подгруппа 2Б была исключена. Чтобы определить влияние ГЗТ и фармакологической протекции, а также их сочетания на функцию трансплантата почки, проведено сравнение функции почки (первичная, замедленная, отсроченная) между подгруппами 1А, 1Б, 2А. Установлено, что первичная функция трансплантата почки между этими подгруппами достоверно не отличалась ($\chi^2 = 3,9$; $p > 0,05$). Замедленная функция трансплантата между подгруппами 1А – 1Б ($\chi^2 = 4,0$, $p = 0,046$) и 1Б – 2А достоверно отличается ($p = 0,002$, Fisher). Сравнив функцию трансплантата между разными подгруппами, по результатам сравнения исключили 2А подгруппу, так как отсроченная функция трансплантата во 2А подгруппе составляет 38,9 %, что значимо больше, чем в 1А подгруппе, и в 2 раза больше, чем в 1Б подгруппе. Сравнение первичной функции трансплантата между подгруппами 1А и 1Б показало, что в 1А подгруппе доля почек с первичной функцией была 66,7 %, тогда как в 1Б подгруппе – 36,1 % ($\chi^2 = 6,7$, $p = 0,010$). Это убедительно доказывает, что применение ГЗТ и фармакологической протекции донорских органов улучшает перфузию почек, что приводит к увеличению частоты первично-функционирующего трансплантата и уменьшению числа пациентов с замедленной и отсроченной ее функцией.

Для оценки эффективности разработанного нами метода кондиционирования ПД и фармакологической протекции донорских органов морфологическому исследованию подверглись почки от доноров, которым в комплексе кондиционирования применялись гормонзаместительная терапия и фармакологическая протекция. Однако после окончательной оценки пригодности трансплантата во время операции по эксплантации было исключено по 4 кадаверные почки в каждой группе по причине несоответствия донора почек критериям отбора потенциальных доноров, утвержденных инструкцией по применению Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 140-1201 от 13.12.2002 «Основные принципы отбора и ведения больных, являющихся потенциальными донорами почек для трансплантации» [18], и наличием мочекаменной болезни и камней в почках. Почки были изъяты и направлены на патоморфологическое исследование в УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска.

Фиксация эксплантированных почек проводилась в 10 % буферном растворе формалина. Затем из каждой почки вырезаны по 5 участков размером 1x1x0,3 см, которые после проводки в

спиртах возрастающей концентрации залиты в парафиновые блоки. Срезы толщиной 3-4 микрона выполнены на ротаторном микротоме «Microm HM 340E» (MICROM (Zeiss), Германия) с последующей окраской препаратов гематоксилином-эозином по стандартной методике.

При оценке гистологической картины ткани почки от ПД 1А и 2А подгрупп, на этапе эксплантации которым применяли ФП растворами гепарина, эбрантила и стрептокиназы, констатировано отсутствие элементов крови (эритроцитов, лейкоцитов) в просветах сосудов стромы (артериях, венах, капиллярах) и в капиллярах клубочков (рисунки 6 и 7). В ткани почки ПД 1Б и 2Б групп (ФП не проводилась) выявлены фокусы полнокровия в клубочках (рисунок 8) и интерстиции (рисунок 9). В мелких капиллярах видны скопления эритроцитов, что может указывать на недостаточную эффективность проведенного флешинга и необходимость дополнительной перфузии трансплантатов почки консервирующим раствором во время операции по их подготовке к трансплантации (back-table).

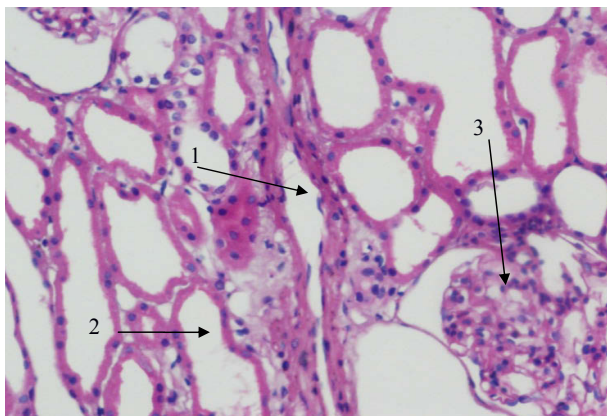


Рис 6. Морфологическая картина ткани почки ПД 1А подгруппы, с фармакологической протекцией ГЗТ и раствором гепарина, эбрантила, стрептокиназы. Окраска – гематоксилин-эозин, увеличение x 200. Просветы междольковых артерий (1), капилляров стромы (2) и клубочка (3) свободны

Морфологическое исследование донорских почек подтверждает эффективность использования разработанной нами схемы ГЗТ на этапе кондиционирования ПД с использованием метилпреднизолона, инсулина, метформина, десмопрессина и левотироксина, и фармакологической протекции гепарином, стрептокиназой, эбрантилом на этапе эксплантации органов и тканей.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная нами схема гормонзаместительной терапии на донорском этапе с применением метилпреднизолона, левотироксина, инсули-

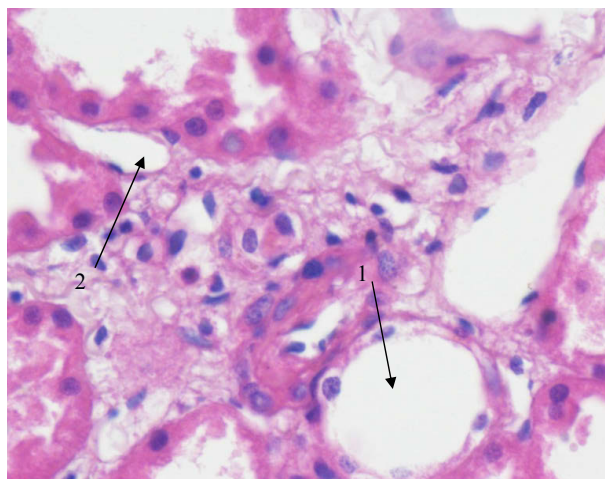


Рис 7. Морфологическая картина ткани почки ПД 2А подгруппы, с фармакологической протекцией раствором гепарина, эбрантила, стрептокиназы. Просветы междольковой артерии (1) и капилляров стромы (2) свободны. Окраска – гематоксилин-эозин, увеличение x 400

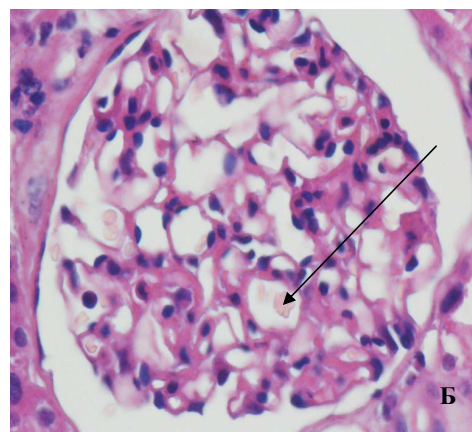
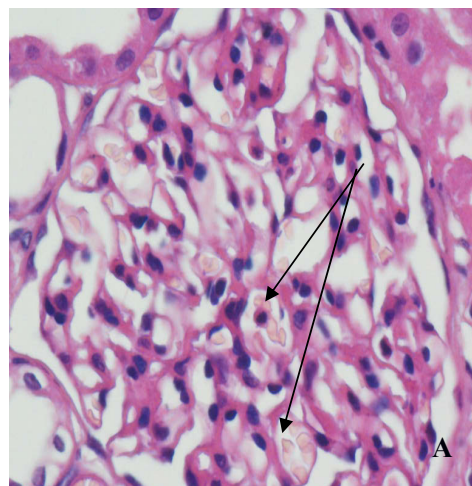


Рис 8. Морфологическая характеристика клубочков в ткани почки ПД 1 Б и 2 Б подгрупп без применения раствора гепарина, эбрантила, стрептокиназы. А – полнокровие просветов капилляров. Б – сладжи эритроцитов в капиллярных петлях. Окраска – гематоксилин-эозин, увеличение x 400

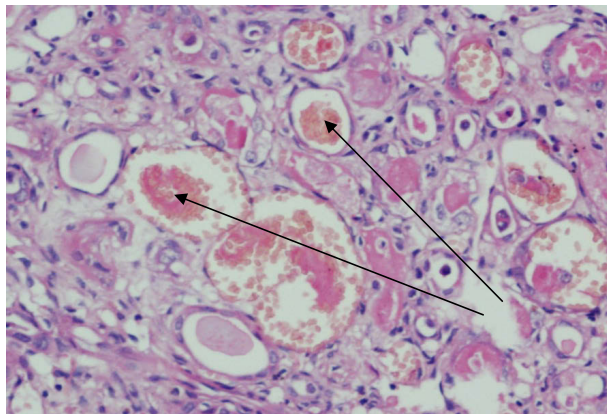


Рис 9. Полнокровие и расширение капилляров стромы ПД 2-й Б подгруппы. Окраска – гематоксилин-эозин, увеличение x 200.

на, метформина, десмопрессина, является эффективной для стабилизации гомеостаза потенциального донора, что подтверждается снижением потребности вазопрессоров, нормализацией температуры тела.

2. Схема фармакологической протекции органов на этапе эксплантации, с применением гепарина, стрептокиназы, эбрантила повышает качество флашинга донорских органов, что подтверждается проведенным исследованием крови донора почки до флашинга, эффлюента после флашинга и морфологическим исследованием донорских почек.

3. Применение ГЗТ и фармакологической протекции донорских органов увеличивает количество мультиорганых заборов органов, улучшает перфузию почек, что приводит к увеличению

ЛАВРИНЮК Р.П., КРИВЕНКО С.І., САДОВСКИЙ Д.Н., РУММО О.О., ПИКИРЕНЯ І.І.
ФАРМАКОЛОГІЧНА ПРОТЕКЦІЯ ОРГАНІВ НА ДОНОРСЬКОМУ ЕТАПІ

Мета дослідження: оцінити ефективність розробленої схеми гормонозамісної терапії (ГЗТ) потенційних донорів (ПД) і фармакологічного захисту донорських органів на етапі експлантації, з подальшою оцінкою функції трансплантата в ранньому післяопераційному періоді.

Матеріали та методи. Проведено рандомізоване проспективне, одноцентрове дослідження ефективності запропонованої нами схеми ГЗТ (метилпреднізолон, левотироксин, інсулін, метформін, десмопресин) на етапі кондиціонування ПД і використання фармакологічних препаратів: гепарину, стрептокинази, ебрантілу на етапі експлантації з включенням 80 потенційних донорів зі смертю мозку і вивченням результатів 144 трансплантацій нирки.

Результати дослідження. Встановлено, що у всіх пацієнтів, які отримували ГЗТ при кондиціонуванні ПД на донорському етапі, статистично достовірно знижувалася потреба в дозі вазопресорів, підвищувався основний обмін і посилювалася теплопродукція. Використання фармакологічної протекції покращує метаболічні і електролітні показники еффлюента після флашинга донорської нирки. Достовірно значимо збільшилась кількість мультиорганних заборів у донорів і первинно-функціонуючого трансплантата нирки в порівнянні з контрольною групою.

Висновок. Використання розробленої авторами ГЗТ і фармакологічної протекції донорських органів дозволяє поліпшити якість кондиціонування потенційних донорів і результати трансплантації нирки.

Ключові слова: потенційний донор, гормонозамісна терапія, кондиціонування потенційного донора, трансплантація нирки.

LAVRYNYUK R.P, KRIVENKO S.I., SADOUSKI D.N., RUMMO O.O., PIKIRENIA I.I.
DONOR ORGANS PHARMACOLOGICAL PROTECTION

Study objective. To evaluate the effectiveness of the developed scheme HRT PD and pharmacological protection of organs at the stage of explantation, with further assessment of graft function in the early postoperative period.

Materials and methods. It was conducted that a randomized, prospective, single-center study aimed to determine the effectiveness of the proposed HRT (methylprednisolone, levothyroxine, insulin, metformin, desmopressin) at the stage of PD conditioning with the use of pharmacological agents: heparin, streptokinase, ebrantil during explantation of 80 potential donors with brain death and basing on the results of 144 kidney transplants.

Study results. It was statistically proved that the need in a vasopressors dose were reduced, basal metabolism and heat production were enhancing of all the patients treated with HRT when PD conditioning on the donor phase. The use of pharmacological protection improves metabolic and electrolyte performance effluent after donor kidney flushing. Reliably significantly increased the number of multiorgan donors retrievals and primary functioning kidney transplant compared to the control group.

Conclusion. Usage of the HRT therapy and donor organs' pharmacological protection suggested by the authors improves the quality of potential donors conditioning during a kidney transplant.

Key words: potential donor, hormone replacement therapy, potential donor conditioning, kidney transplant.

частоты первично – функционирующего трансплантата и уменьшению числа пациентов с замедленной и отсроченной ее функцией.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Надійшла до редакції / Received: 09.09.2019
Після доопрацювання / Revised: 20.09.2019
Прийнято до друку / Accepted: 02.10.2019

REFERENCES

1. Wall S.P., et al. A Potential Solution to the Shortage of Solid Organs for Transplantation. 2015; 23: 21-34.
2. Dalal A.R., et al. Philosophy of organ donation: Review of ethical facets. World J Transplant. 2015; 24: 44-51.
3. Simpkin A.L. et al. Modifiable factors influencing relatives' decision to offer organ donation: systematic review. BMJ. 2009; 338 - 991.
4. Wall S.P., et al. Uncontrolled Organ Donation After Circulatory Determination of Death: US Policy Failures and Call to Action. BMJ. 2014; 4: 392 - 400.
5. Salim A. et al. Using thyroid hormone in brain-dead donors to maximize the number of organs available for transplantation. Clin. Transplant. 2007; 21: 405-409.
6. Mascia L. et al. Management to optimize organ procurement in brain dead donors. Minerva Anestesiol. 2009; 75: 125-133.
7. Cooper D. K. et al. A review of studies relating to thyroid hormone therapy in brain-dead organ donors. Front Biosci. 2009; 14: 3750-3770.
8. Lee K. et al. Management of 'no-reflow' complicating reperfusion therapy. Acute Card Care. 2008; 10: 5-14.
9. Khalil R. et al. The diagnosis and treatment of the no-reflow phenomenon in patients with myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. Exp Clin Cardiol. 2008; 13: 121- 128.
10. Sharpe M.D., Rassel B., Haddara W. Oral and intravenous thyroxine (T4) achieve comparable serum levels for hormonal resuscitation protocol in organ donors: a randomized double-blinded study. Can J Anaesth. 2013; 60: 998-1002.
11. Nicolas-Robin A. et al. Hydrocortisone Supplementation Enhances Hemodynamic Stability in Brain-dead Patients. Anesthesiology. 2010; 112: 1204-1210.
12. Kotloff R. et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU. Crit Care Med. 2015; 43: 1291- 1325.
13. Nikonenko A. S. et al. Modern approach to the estimation of the kidney allograft state. Modern Medical Technology. 2009; 1: 64-72.
14. Coher . J. et al. Management of the brain-dead, heart-beating potential donor Isr. Med. Assoc. J. 2002; 4: 243-246;
15. Інструкція по применію «Основныя принципы отбора и ведения больных, являющихся потенциальными донорами почек для трансплантации» утв. приказом М-ва здравоохран. Респ. Беларусь, 13 декабря 2002г, № 140-1201 – Минск, 2002. – 10 с.