

Случай аппаратной перфузии почки как детектор ошибки действий персонала. Перфузионное «излечение» отека трансплантата

С.Ф. Багненко¹, Я.Г. Мойсюк², А.Е. Скворцов¹, А.О. Резник¹, А.Н. Ананьев¹, О.Н. Резник¹

¹Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург,

²ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Контакты: Олег Николаевич Резник, e-mail: onreznik@yahoo.com

Дефицит донорских органов, лишь усугубляющийся с течением времени, вынуждает трансплантационное сообщество на поиски дополнительных источников донорских органов, одним из которых являются доноры с необратимой остановкой кровообращения, широко используемые в настоящее время во всем мире. Не секрет, что органы, полученные от таких доноров, отнюдь не идеального качества, поэтому для улучшения исходов таких трансплантаций было разработано несколько методов. Аппаратная перфузия представляется перспективным способом, позволяющим проводить селекцию, реабилитацию и лечение почек, полученных от доноров с расширенными критериями, однако точный механизм этих воздействий до сих пор полностью не изучен. В описанном клиническом случае мы предпринимаем попытку пролить свет на существование этих процессов.

Ключевые слова: НТК, гипотермическая аппаратная перфузия, KPS-1, LifePort™ Kidney Transporter, консервирующий раствор, неконтролируемые доноры с необратимой остановкой кровообращения.

A case of the kidney apparatus perfusion as a detector of errors in personnel actions. A graft edema «cure» by perfusion

S.F. Bagnenko¹, Ya.G. Moysiuk², A.E. Skvortzov¹, A.O. Reznik¹, A.N. Ananyev¹, O.N. Reznik¹

Utilization of kidneys donated from uncontrolled donors after cardiac death (UDCD) became an additional source of organs for transplantation worldwide in the light of ongoing global organ shortage. Machine perfusion proven to be a promising perspective for selection, rehabilitation and treatment of kidneys from expanded criteria donors, however, exact mechanisms of these effects remains unclear. On presented clinical case we are trying to clarify the essence of them. In 2006-2007 a pilot study was carried out by our team for use of machine perfusion to perform selection of kidney obtained from UDCD and improve their quality. According to study design each couple of grafts were divided and transplanted to different recipients. During ordinary procedure a staff mistake occurred, which, fortunately, helped us to understand one of the treatment mechanisms of hypothermic machine perfusion.

Key words: НТК, hypothermic machine perfusion, KPS-1, LifePort™ Kidney Transporter, preservation solution, uncontrolled donors after cardiac death.

Введение

Аппаратная перфузия является перспективным методом, в частности для проведения селекции и лечения почечных трансплантатов неидеального качества, широко известных как «почки от доноров с расширенными критериями» [1, 2]. Истинный механизм улучшения качества таких почек до сих пор не известен. Тем не менее, многими исследователями и трансплантационными центрами данный метод рассматривается как эффективный способ улучшения исходов трансплантаций почек [3, 4].

Материалы и методы

В 2006–2007 гг. в СПб НИИ скорой помощи исследовался метод аппаратной перфузии почечных трансплантатов [5], его влияние на качество почек, полученных от доноров с необратимой остановкой кровообращения. В соответствии с дизайном исследования трансплантаты пересаживались разным реципиентам – один трансплантат подвергался простому статическому холодовому хранению, другой проходил процедуру аппаратной перфузии для тестирования и улучшения свойств. Описанный ниже кли-

нический случай может прояснить некоторые вопросы, касающихся аппаратной гипотермической перфузии и механизмов ее воздействия на изолированные донорские органы.

Шестнадцатого января 2006 г., была произведена эксплантация двух почечных трансплантатов у асистического донора, им стал 46-летний мужчина с травмой головного мозга, не совместимой с жизнью, у которого в отделении хирургической реанимации произошла необратимая остановка кровообращения. Первичная тепловая ишемия составила 20 мин – период времени между констатацией смерти и началом заготовки донорских органов. Начальная перфузия почек *in situ* проводилась при помощи двубаллонного трехпросветного катетера, установленного через бедренный доступ. Согласно протоколу исследования, одна почка, в данном случае правая, помещалась в холодный консервирующий раствор кустодиол НТК, другая готовилась к проведению аппаратной перфузии во время процедуры *back-table*.

Затем левая почка была помещена в устройство для аппаратной перфузии (LifePort™, ORS, USA), в резервуар которого операционная сестра добавила 1 л консервирующего раствора. Через несколько минут после начала процедуры, скорость перфузии неожиданно возросла до чрезвычайно высоких показателей – 240 мл/мин, несмотря на стандартные настройки перфузионного аппарата. Оценка перфузируемого органа проводится по значению резистивного индекса – это соотношение систолического предустановленного давления в аппарате (35 мм рт. ст.) к потоку жидкости, протекающему через почку за 1 мин. Таким образом, данный показатель отражает состояние сосудистого русла, т. е. чем выраженнее отек эндотелия и интерстиция, тем меньше будет протекать через сосудистое русло жидкости, и наоборот, что и отражается в абсолютных значениях резистивного индекса. В начале перфузии он был необычно низок – 0,1. Внезапно, спустя 3 мин после начала, процедура перфузии остановилась сама по себе.

Поток и резистивный индекс представляют собой «скрин-шоты» мониторируемых показателей компьютера устройства и иллюстрируют описанное состояние. Неоднократно предпринимались попытки возобновить процедуру, что показано, но какого-либо результата достигнуто не было. Объективная причина возникновения «запирающего давления» не выявлена (рис. 1).

В ходе анализа возможных причин произошедшего была выявлена ошибка персонала – вместо стандартного раствора KPS-1(ORS, USA) резервуар устройства был заполнен 0,9 % раствором натрия хлорида, который находился в пластиковом пакете такой же формы и со схожей маркировкой. Физиологический раствор немедленно был заменен на KPS-1. Повторно начата процедура перфузии. Спустя 6 ч параметры гипотермической перфузии пришли к норме – резистивный индекс снизился в 4 раза, а поток в почке возрос с 20 мл/мин до 110 мл/мин (рис. 2).

Результаты и обсуждение

Экспресс-биопсия не выявила значимых патологических изменений почечной ткани. Реципиентом стал 50-летний мужчина, страдающий хроническим гломерулонефритом, в течение семи лет получающий заместительную почечную терапию гемодиализом, испытывающий сложности с адекватным сосудистым доступом. Больной подписал информированное согласие на пересадку «исправленного» почечного трансплантата. Оперативное вмешательство было выполнено по стандартной методике. Послеоперационный период протекал без осложнений. Больной получал индукционную и классическую трехкомпонентную схему иммуносупрессивной терапии. Функция почечного трансплантата восстановилась на 21-е сут после операции, на 4 дня позже контралатерального почечного трансплантата. Тем не менее, к 90-м суткам уровень креатинина составлял 142 мкмоль/л, тогда как у противоположного реципиента он был равен 168 мкмоль/л. У реципиента почки, подвергшейся аппаратной перфузии, эпизодов отторжения не было, в то время как у реципиента противоположной почки – острое отторжение в течение первого месяца госпитализации купировали применением пульс-терапии солумедролом. К концу первого года уровни креатинина были 128 и 152 мкмоль/л соответственно. К концу пятого года после пересадки «восстановленный» трансплантат функционирует, уровень креатинина 141 мкмоль/л. Контралатеральная (бесперфузионная) донорская почка утратила свою функцию спустя три года после пересадки по причине развития хронической трансплантационной нефропатии.

Полезно проанализировать данный клинический случай. По данным множества публика-

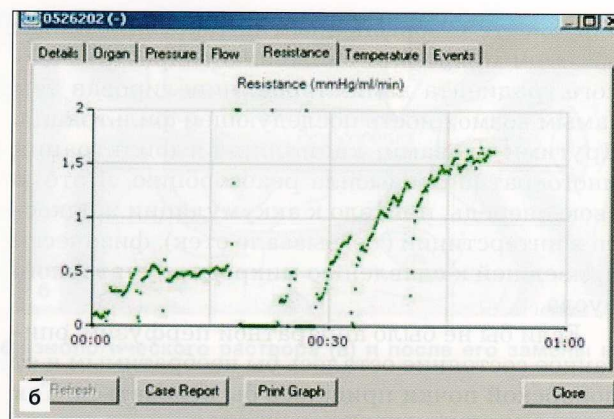
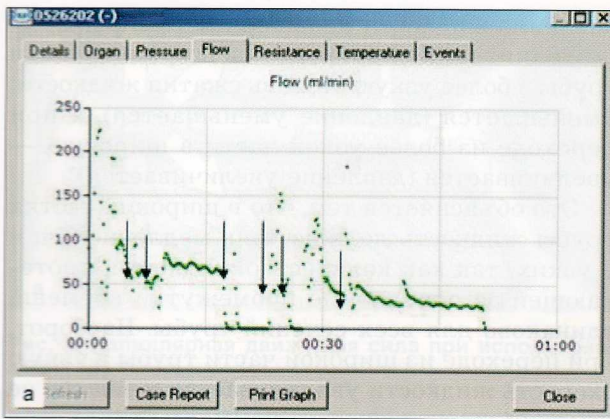


Рис. 1. Начало аппаратной перфузии

а – начальный уровень перфузии 250 мл/мин. Остановка перфузии аппаратом в автоматическом режиме. Стрелками отмечены попытки продолжить перфузию и автоматические ее остановки; б – возрастание значения резистивного индекса по мере нарастания отека почечной ткани

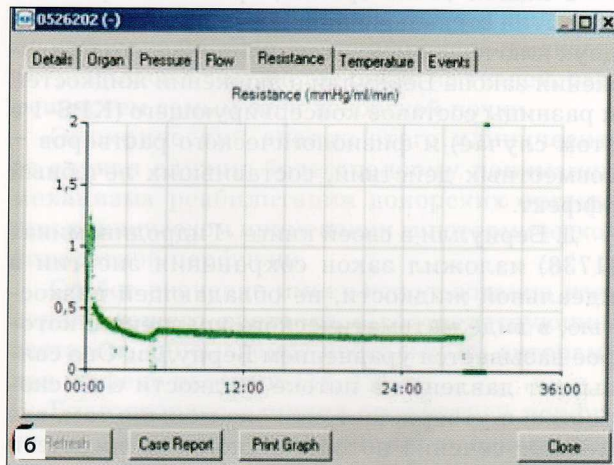
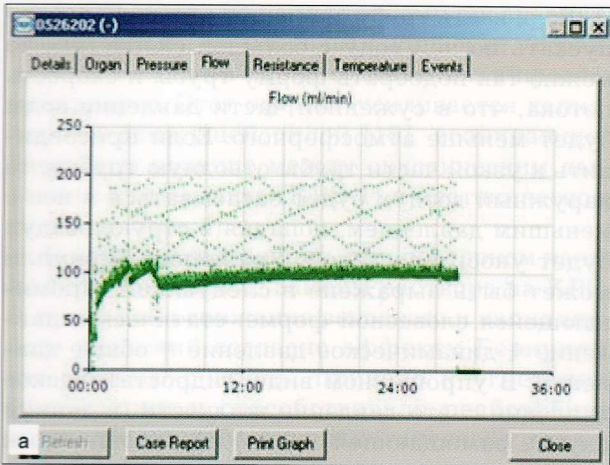


Рис. 2. «Выздоровление» почечного трансплантата

а – возрастание скорости потока перфузата по мере купирования отека паренхимы почки; б – редукция значения резистивного индекса вследствие «излечения» трансплантата

ций [6 – 8], преимущества машинной перфузии обуславливаются множеством таких факторов, как удаление продуктов метаболизма, фрагментов поврежденных клеточных структур, фильтрацией и т. д. Однако большинством авторов лишь постулируются многочисленные преимущества аппаратной перфузии в практике донорства, причины же этого не освещаются [1, 9, 10]. В доступной нам современной мировой литературе не было найдено детального описания динамики жидкости в органе, подвергшемуся аппаратной перфузии [11, 12].

В нашем случае, в результате ошибки персонала вместо консервирующего раствора был использован изотонический раствор, перемес-

тившийся из сосудистого русла во внеклеточное пространство по градиенту концентрации. Общеизвестно, что физиологический раствор изотоничен и не способен создавать онкотическое давление, поэтому он беспрепятственно заполнил межклеточное пространство, что послужило причиной развития тотального отека почки.

Таким образом, причиной развития *no-reflow* синдрома послужил тот факт, что микроциркуляторное русло приобрело, если можно так выразиться, запирающее давление и циркуляция жидкости в капиллярах и венулах прекратилась. Подъем гидростатического давления, имевший место во время соляной перфу-

зии вместе с повышенным интерстициальным объемом привели к снижению гидростатического градиента капилляров, нивелировав тем самым возможность последующей фильтрации. Другими словами, капиллярная фильтрация многократно превысила реабсорбцию. А это, в свою очередь, привело к аккумуляции жидкости в интерстиции (т.е. вызвало отек), физически приведшей к сдавлению микроциркуляторного русла.

Если бы не было аппаратной перфузии, описанное состояние осталось бы необратимым и от донорской почки пришлось бы отказаться. Так почему же наступило разрешение отека почечной ткани с последующей успешной трансплантацией? Ответ на этот вопрос представляет особый интерес.

С нашей точки зрения, причины обратного развития отека почечной ткани проистекают из двух ключевых моментов: клинического приложения закона Бернулли о движении жидкостей и разницы составов консервирующего (KPS-1 в этом случае) и физиологического растворов – совместных действий, составивших лечебный эффект.

Д. Бернулли в своей книге «Гидродинамика» (1738) изложил закон сохранения энергии в идеальной жидкости, не обладающей вязкостью, в виде математического уравнения, которое называется уравнением Бернулли. Оно связывает давление в потоке жидкости с её скоростью и утверждает, что оно меньше там, где меньше сечение потока, а скорость жидкости соответственно больше. Если через трубу разного сечения (рис. 3) пропускать постоянный поток воды, то по уровням в манометрических трубках будет видно, что в суженных частях

давление жидкости меньше, чем в широких.

Значит, при переходе из широкой части трубы в более узкую степень сжатия жидкости, уменьшается (давление уменьшается), а при переходе из более узкой части в широкую — увеличивается (давление увеличивается).

Это объясняется тем, что в широких частях трубы жидкость должна течь медленнее, чем в узких, так как количество жидкости, протекающей за одинаковые промежутки времени, одинаково для всех сечений трубы. Наоборот, при переходе из широкой части трубы в узкую скорость жидкости увеличивается и сжатие ее уменьшается: жидкость, ускоряясь, ведет себя подобно распрямляющейся пружине. Закон Бернулли гласит: «скорость потока жидкости увеличивается одновременно со снижением давления» [13, 14].

Если взять трубу, имеющую сужение, и пропускать по ней воду с большой скоростью, то можно так подобрать форму трубы и скорость потока, что в суженной части давление воды будет меньше атмосферного. Если присоединить к узкой части трубы отводную трубку, то наружный воздух будет засасываться в нее с меньшим давлением, попадая в струю, воздух будет уноситься водой. Уравнение Бернулли может быть выражено в следующей запоминающейся словесной форме: статическое давление + динамическое давление = общее давление. В упрощенном виде, гидростатическое давление – это давление жидкости (в данном случае замещающей кровь) по отношению к стенке сосуда при ее токе через орган. Эта сила заставляет жидкость проникать в сосуды. Применяя упрощенную модель (опуская математические уравнения) мы видим, что попереч-

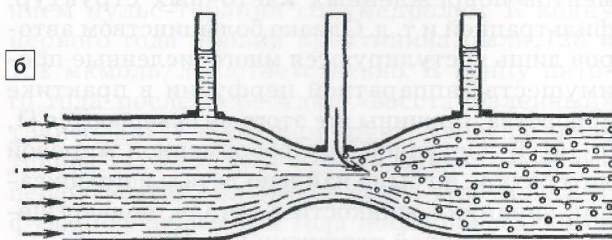
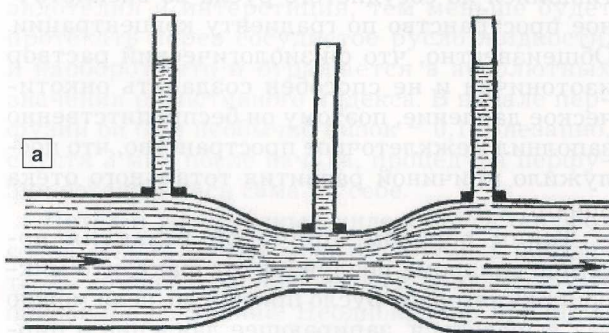


Рис. 3. Иллюстрация закона Бернулли

а – статическое давление текущей жидкости меньше в суженной части трубы, чем в широкой; б – принцип работы водоструйного насоса

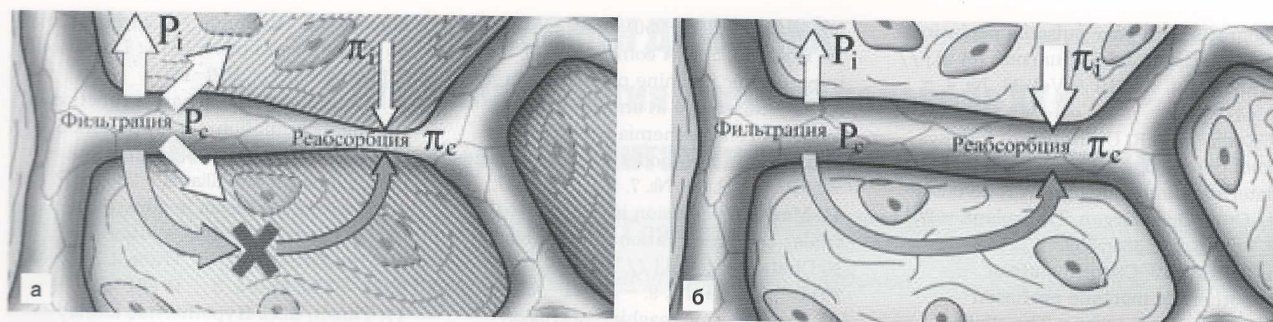


Рис. 5. Капиллярная движущая сила при использовании физиологического раствора (а) и после его замены на KPS-1 (б)

ное сечение сосудистого дерева почечного трансплантата от центра к периферии снижается, а скорость повышается, что служит причиной снижения давления в капиллярах. Благодаря присасывающей силе, возникающей при движении раствора по капиллярному руслу, внутриклеточная и внеклеточная жидкости устремляются в область низкого давления, в просвет капилляров. Этот эффект усиливается капиллярной движущей силой [15], возникающей благодаря разнице между онкотическим давлением консерванта (KPS-1) и изотонического раствора (рис. 4).

С нашей точки зрения, при повторном начале перфузии, после замены раствора на KPS-1, произошло снижение венозного и капиллярного давлений согласно эффекту Бернулли, что, в свою очередь, привело к угнетению фильтрации и способствовало реабсорбции жидкости из тканей по онкотическому градиенту консервирующего раствора и изотонической жидкости.

Необходимо отметить, что жидкость фильтруется (поступление ее из капилляра в интерстиций) в начальном отделе капилляра а реабсорбция (движение жидкости обратно в сосуд) происходит в конечном. В течение того времени, когда просвет капилляров был заполнен изотонической жидкостью фильтрация была воз-

можна лишь по градиенту концентрации, а после повторного запуска процедуры с использованием более вязкого раствора с высоким онкотическим компонентом, возникло онкотическое давление, возобновилась и реабсорбция, дополнительно поддерживаемая движением жидкости по капиллярам. «Экстравазальная» жидкость устремилась в сосудистое русло из тканей, разрешая тем самым отек донорской почки.

Эмпирический анализ этого клинического случая служит более полному пониманию механизма реабилитации донорских органов при клиническом применении гипотермической аппаратной перфузии.

Особое значение имеет использование консервирующего раствора с соответствующим составом, описываемое несколькими авторами как эффект раствора [16, 17].

Благотворное влияние аппаратной перфузии на донорские органы очевидно, однако, нам кажется, что его нельзя считать полноценным без применения растворов, обладающих онкотическими свойствами, разработка которых представляется перспективным направлением в борьбе за улучшение исходов трансплантации органов, полученных от доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения, также как и поиск оптимальных видов аппаратной перфузии.

Литература

1. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter, randomized, controlled trial / I. Jochmans [et al.] // *Ann. Surg.* – 2010. – Vol. 252, № 5. – P. 756–764.
2. Hartono C. Transplantation: Pump it Up: Conserving a Precious Resource? / C. Hartono, M. Suthanthiran // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2009. – Vol. 5, № 8. – P. 433–434.
3. Organ preservation: current concepts and new strategies for the next decade / E.E. Guibert [et al.] // *Transfus. Med. Hemother.* – 2011. – Vol. 38. – P. 125–142.
4. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation / R.J. Ploeg [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, № 1. – P. 7–19.
5. Machine perfusion as a tool to select kidneys recovered from uncontrolled donors after cardiac death / O.N. Reznik [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2008. – Vol. 40, № 4. – P. 1023–1026.
6. 'When good kidneys pump badly': outcomes of deceased donor renal

- allografts with poor pulsatile perfusion characteristics / J.V. Guarrera [et al.] // *Transpl. Int.* – 2010. – Vol. 23, №. 4. – P. 444–446.
7. Evenson, A.R. Utilization of kidneys from donation after circulatory determination of death / A.R. Evenson // *Curr. Opin. Organ. Transplant.* – 2011. – Vol. 16. – P. 385–389.
8. Taylor, M.J. Current state of hypothermic machine perfusion preservation of organs: The clinical perspective / M.J. Taylor, S.C. Baicu // *Cryobiology.* – 2010. – Vol. 60, №. 3. – P. 20–35.
9. Hosgood, S.A. Hypothermic machine perfusion after static cold storage does not improve the preservation condition in an experimental porcine kidney model / S.A. Hosgood // *Br. J. Surg.* – 2011. – Vol. 98, №. 7. – P. 943–950.
10. Hosgood, S.A. A comparison of hypothermic machine perfusion versus static cold storage in an experimental model of renal ischemia reperfusion injury / S.A. Hosgood // *Transplantation.* – 2010. – Vol. 89, №. 7. – P. 830–837.
11. Machine perfusion in clinical trials: the preservation solution bias / N. Chatauret [et al.] // *Transpl. Int.* – 2011. – Vol. 24, №. 9. – P. e81–e82.
12. Hypothermic machine perfusion of kidney grafts: which pressure is preferred? / B.M. Doorschodt [et al.] // *Ann. Biomed. Eng.* – 2011. – Vol. 39, №. 3. – P. 1051–1059.
13. The Mechanics of the Circulation / C.G. Caro [et al.] // *J. Fluid Mech.* – 1979. – Vol. 90, №. 4. – P. 794–797.
14. Klabunde, R.E. Energetics of flowing blood / R.E. Klabunde // *Cardiovascular physiology concepts.* – [S.I.] : Lippincot & Williams, 2004. – P. 9–10.
15. Klabunde, R.E. Exchange function of the microcirculation / R.E. Klabunde // *Cardiovascular physiology concepts.* – [S.I.] : Lippincot & Williams. – 2004. – P. 176.
16. Machine perfusion in clinical trials: the preservation solution bias / N. Chatauret [et al.] // *Transpl. Int.* – 2011. – Vol. 24, №. 9. – P. e81–e82.
17. Timsit, M.O. Hypothermic kidney preservation: a remembrance of the past in the future? / M.O. Timsit, S.G. Tullius // *Curr. Opin. Organ. Transplant.* – 2011. – Vol. 16, №. 2. – P. 162–168.
18. Weiss, J. Is there one solution for perfusion? / J. Weiss, F.F. Immer // *Organs, Tissues & Cells.* – 2010. – Vol. 13. – P. 163–170.

1. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

2. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

3. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

4. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

5. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

6. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

7. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

8. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

9. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

10. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

11. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

12. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

13. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

14. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

15. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

16. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

17. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

18. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

19. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.

20. Machine perfusion versus cold storage. *Transplantation* 2010; 90: 830–837.