

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-2-26-37

# ВЛИЯНИЕ ЭЛИМИНАЦИИ ВТОРИЧНОЙ ТЕПЛОВОЙ ИШЕМИИ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА: ЭКСПЕРИМЕНТ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Шабунин<sup>1, 2</sup>, П.А. Дроздов<sup>1</sup>, Д.А. Макеев<sup>1</sup>, И.В. Нестеренко<sup>1</sup>, О.С. Журавель<sup>1, 2</sup>, С.А. Астапович<sup>1</sup>, Э.А. Лиджиева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> БУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

**Целью** нашего исследования была оценка эффективности нового устройства для элиминации вторичной тепловой ишемии при трансплантации почки. **Материалы и методы.** Исследование включало клинический и экспериментальный этапы. В клиническую стадию вошли 63 пациента из 219, перенесших трансплантацию почки в Московской клинической больнице имени С.П. Боткина в период с июля 2018 г. по август 2022 г. Критериями включения были почечный трансплантат, полученный от DBD-донора с расширенными критериями или DCD-донора, и время вторичной тепловой ишемии (ВТИ) более 45 минут. Первую группу составили 24 реципиента, оперированных с использованием нового устройства для элиминации ВТИ. Во вторую, ретроспективную контрольную группу вошли 39 пациентов, где на этапе имплантации использовалась стерильная салфетка с ледяной крошкой. Группы не имели статистически значимых различий по основным характеристикам реципиентов и доноров, а также по периоперационным параметрам. Также с ноября 2021 г. по апрель 2022 г. было выполнено 23 эксперимента по ауто трансплантации почки у самок свиней породы ландрас. Уход за животными осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 18.03.1986). Сравнение эффективности различных методов элиминации ВТИ было проведено на двух экспериментальных моделях: 1-я – «стандартный донор» (n = 12) и 2-я – «асистолический донор» (n = 11). **Результаты.** В клиническом исследовании средняя температура ( $t_{cp}$ ) трансплантата перед реперфузией была статистически значимо ниже в 1-й группе:  $6,4 \pm 1,7$  °C (95% ДИ 3,2–8,5) против  $22,1 \pm 2,3$  °C (18,1–24,6),  $p < 0,001$ . Риск развития ОФПТ был в 3,86 раза выше (95% ДИ 1,11–13,43) при использовании стандартной методики устранения ВТИ. В экспериментальной группе в подгруппах использования нового устройства (n = 12)  $t_{cp}$  трансплантата до реперфузии составила  $5,1 \pm 0,4$  °C (95% ДИ 4,5–5,8), тогда как в подгруппах использования салфетки с ледяной крошкой (n = 11)  $t_{cp}$  составила  $29,3 \pm 1,3$  °C (95% ДИ 27,7–30,8), что было достоверно выше ( $p < 0,001$ ). Общая 1-недельная выживаемость экспериментальных животных была достоверно выше в подгруппе использования специального устройства для элиминации ВТИ (log-rank  $p = 0,036$ ). **Заключение.** Разработанное устройство показало свою эффективность в устранении вторичной тепловой ишемии почечного трансплантата.

*Ключевые слова:* трансплантация почки, вторичная тепловая ишемия, отсроченная функция почечного трансплантата, ОФПТ, ВТИ.

**Для корреспонденции:** Лиджиева Эльза Анатольевна. Адрес: 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4. Тел. (963) 648-16-59. E-mail: lidjieva99@mail.ru

**Corresponding author:** Elza Lidjieva. Address: 2, building 4, B. Pirogovskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation. Phone: (963) 648-16-59. E-mail: lidjieva99@mail.ru

# EFFECT OF SECOND WARM ISCHEMIA ELIMINATION ON KIDNEY GRAFT FUNCTION: AN EXPERIMENT AND CLINICAL STUDY

A.V. Shabunin<sup>1, 2</sup>, P.A. Drozdov<sup>1</sup>, D.A. Makeev<sup>1</sup>, I.V. Nesterenko<sup>1</sup>, O.S. Zhuravel<sup>1, 2</sup>, S.A. Astapovich<sup>1</sup>, E.A. Lidjieva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Botkin Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Sechenov University, Moscow, Russian Federation

**Objective:** to evaluate the effectiveness of a new device for second warm ischemia (SWI) elimination in kidney transplantation (KT). **Materials and methods.** The study included clinical and experimental stages. The clinical stage included 63 patients out of 219 who underwent KT at Botkin Moscow City Clinical Hospital between July 2018 and August 2022. The inclusion criteria were kidneys from donation after brain death (DBD) donors with expanded criteria or kidneys from donation after circulatory death (DCD) donors, and an SWI time greater than 45 minutes. The first group consisted of 24 recipients operated on using the new SWI elimination device. The second retrospective control group consisted of 39 patients where sterile ice bags were used at the implantation stage. The groups had no statistically significant differences in the main recipient and donor characteristics, as well as in perioperative parameters. Also, from November 2021 to April 2022, 23 kidney autotransplantation experiments in female Landrace pigs were performed. The animals were cared for in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (Strasbourg, 18 March 1986). Efficiency of different SWI elimination techniques was compared on two experimental models: standard donor (group 1, n = 12) and asystolic donor (group 2, n = 11). **Results.** In the clinical trial group, mean graft temperature ( $t_m$ ) before reperfusion was statistically significantly lower in group 1 using the special SWI elimination device:  $6.4 \pm 1.7$  °C (95% CI 3.2–8.5) versus  $22.1 \pm 2.3$  °C (18.1–24.6),  $p < 0.001$ . The risk of delayed graft function (DGF) was 3.86 times higher (95% CI 1.11–13.43) with the standard SWI elimination technique. In the experimental group, in the subgroups using the new device (n = 12), graft  $t_m$  before reperfusion was  $5.1 \pm 0.4$  °C (95% CI 4.5–5.8), whereas in the ice bag subgroups (n = 11),  $t_m$  was  $29.3 \pm 1.3$  °C (95% CI 27.7–30.8), which was significantly higher ( $p < 0.001$ ). The overall 1-week survival of the experimental animals was significantly higher in the SWI elimination device subgroup (logrank  $p = 0.036$ ). **Conclusion.** The developed device is effective in eliminating SWI of renal graft.

*Keywords:* kidney transplantation, second warm ischemia, delayed graft function, DGF, SWI.

## ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация почки (ТП) является «золотым стандартом» лечения терминальной стадии поражения почек для пациентов без абсолютных противопоказаний к данному вмешательству [1]. Отсроченная функция почечного трансплантата (ОФПТ) – одно из самых частых послеоперационных осложнений и, по данным различных авторов, в среднем наблюдается более чем в 20% случаев [2, 3]. Нельзя не отметить тот факт, что развитие ОФПТ ассоциировано с множеством отдаленных неблагоприятных последствий ТП, среди которых повышение частоты послеоперационных осложнений и снижение выживаемости трансплантатов [3–8].

Одним из значимых факторов риска развития ОФПТ является пролонгированное время вторичной тепловой ишемии (более 45 минут) [9]. Было установлено, что с каждой минутой формирования сосудистых анастомозов температура графта повышается в среднем на 1 °C [10], что может усугублять его ишемически-консервационное повреждение.

Для предотвращения нагревания трансплантата на этапе формирования сосудистых анастомозов были предложены различные способы его поверхностного охлаждения. Классической методикой элиминации вторичной тепловой ишемии (ВТИ) является оберывание почки в стерильную салфетку с ледяной крошкой [11]. Она применяется повсеместно, однако имеет ряд недостатков. Например, в ходе имплантации лед может таять или высыпаться в рану, вследствие чего оптимального охлаждения трансплантата не достигается. Это, вероятно, послужило поводом для разработки других способов элиминации ВТИ разными авторами, посредством «упаковок» из силикона, полиуретана, полиэтилена и других материалов [9, 12–14]. Многие из этих устройств имеют сложную конструкцию и высокую стоимость.

В нашей предыдущей работе пролонгированные сроки вторичной тепловой ишемии были достоверно связаны с развитием ОФПТ [15]. Это явилось поводом разработать новое устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии, эффективность которо-

го мы оценили в экспериментальных и клинических условиях.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С июля 2018-го по ноябрь 2021 года в отделении трансплантации ГКБ им. С.П. Боткина было выполнено 219 изолированных ТП от посмертного донора. С целью элиминации вторичной тепловой ишемии трансплантата во всех случаях использовалась стандартная упаковка в салфетку с ледяной крошкой. В ходе ретроспективного анализа результатов лечения оперированных пациентов было выявлено, что пролонгированное время вторичной тепловой ишемии (более 45 минут) имело место в 61 наблюдении (27,9%). Эти пациенты имели в 1,98 раза (95% ДИ 1,04–3,77) большие шансы развития отсроченной функции почечного трансплантата, что было статистически значимым ( $p = 0,035$ ). С целью профилактики ишемического повреждения трансплантата в период имплантации в нашем центре было разработано специальное устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии.

### Описание специального устройства для элиминации ВТИ

Устройство представляет собой марлевую/тканевую упаковку для почечного трансплантата и ледяной шуги. Его особенностью является наличие трех изолированных друг от друга пространств. Среднее пространство имеет два отверстия, с помощью которых сообщается с внешней средой. В эти отверстия помещается сосудистая ножка почечного трансплантата и мочеточник. В два наружных пространства, которые не имеют сообщения с окружающей средой, помещается ледяная крошка (рис. 1).

Все три пространства замыкаются сверху с помощью затягивания кисетного шва. В ходе формирования сосудистых анастомозов кисетный шов может быть ослаблен и в наружные пространства по необходимости может быть добавлена ледяная крошка (рис. 2). По завершении формирования сосудистых анастомозов устройство рассекается по передней стенке и утилизируется.

Исследование безопасности и эффективности разработанного устройства в сравнении со стандартной методикой элиминации ВТИ посредством упаковки было выполнено нами в эксперименте и затем клинических условиях.

### Экспериментальный этап

С ноября 2021-го по апрель 2022 года нами было выполнено 23 эксперимента по ауто трансплантации почки самкам свиней породы ландрас средней массой  $31 \pm 1,4$  (от 29 до 34) кг. Предоперационная подготовка, анестезиологическое пособие, уход за животным в послеоперационном периоде и вывод из

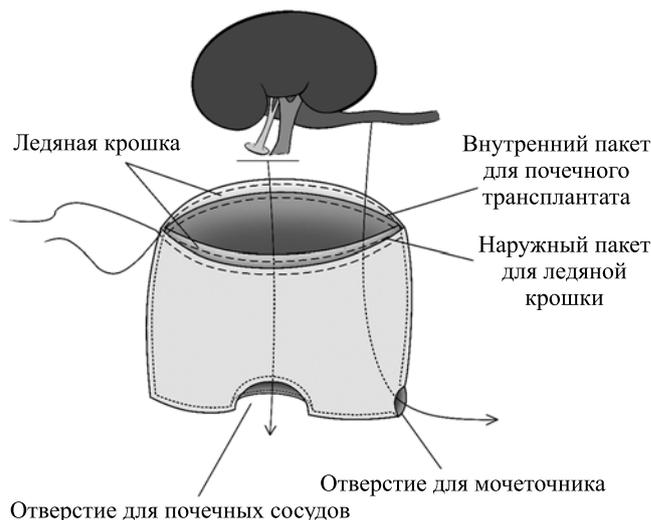


Рис. 1. Устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии почечного трансплантата. Укладка почки

Fig. 1. SWI elimination device. Placing the kidney

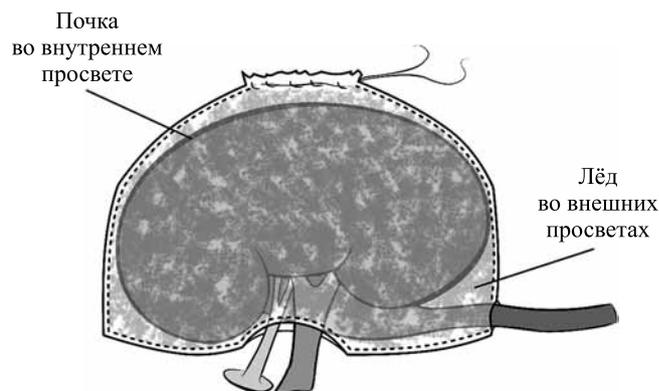


Рис. 2. Устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии почечного трансплантата. Затягивание верхнего кисетного шва

Fig. 2. SWI elimination device. Tightening of the purse-string suture

эксперимента выполнялись в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в научных целях (Страсбург, 18.03.1986). Сравнительное исследование эффективности различных способов элиминации ВТИ было выполнено в экспериментальных моделях стандартного донора ( $n = 12$ ) и асистолического донора ( $n = 11$ ). Дизайн исследования представлен на рис. 3.

Ауто трансплантацию почки выполняли по следующему протоколу.

1. Срединная тотальная лапаротомия, мобилизация почек из забрюшинного пространства. На этом этапе оценивались анатомические особенности каждой из почечных ножек, принималось решение, какая почка будет в последующем трансплантирована (рис. 4, а, б):

- а) при выполнении трансплантации почки в модели стандартного донора после удаления будущего трансплантата выполнялась его немедленная холодовая консервация;
  - б) при выполнении трансплантации почки в модели асистолического донора перед удалением и консервацией будущего трансплантата его сосуды пережимались атравматическими зажимами на 30 мин (рис. 4, в).
2. Удаление контралатеральной почки для наиболее точной оценки функции трансплантата после операции.
  3. Для статической холодной консервации во всех случаях использовался раствор НТК «Кустодиол». После перфузии выполнялась обработка сосудов трансплантата на back-table. Медиана времени холодной ишемии (ХИ) почечного трансплантата составила 180 мин (IQR 175–190).
  4. Перед имплантацией выполнялась мобилизация аорты и нижней полой вены в нижней половине брюшной полости.
  5. Имплантация почки осуществлялась посредством наложения артериального и венозного анастомоза.

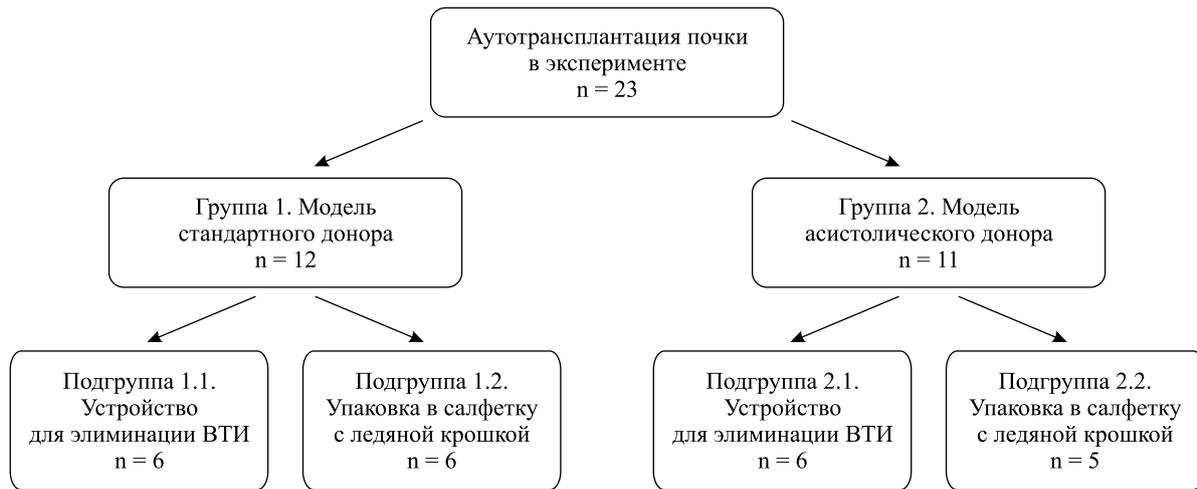


Рис. 3. Дизайн экспериментального этапа сравнительного исследования методов элиминации вторичной тепловой ишемии

Fig. 3. Experimental stage of the comparative study of SWI elimination techniques

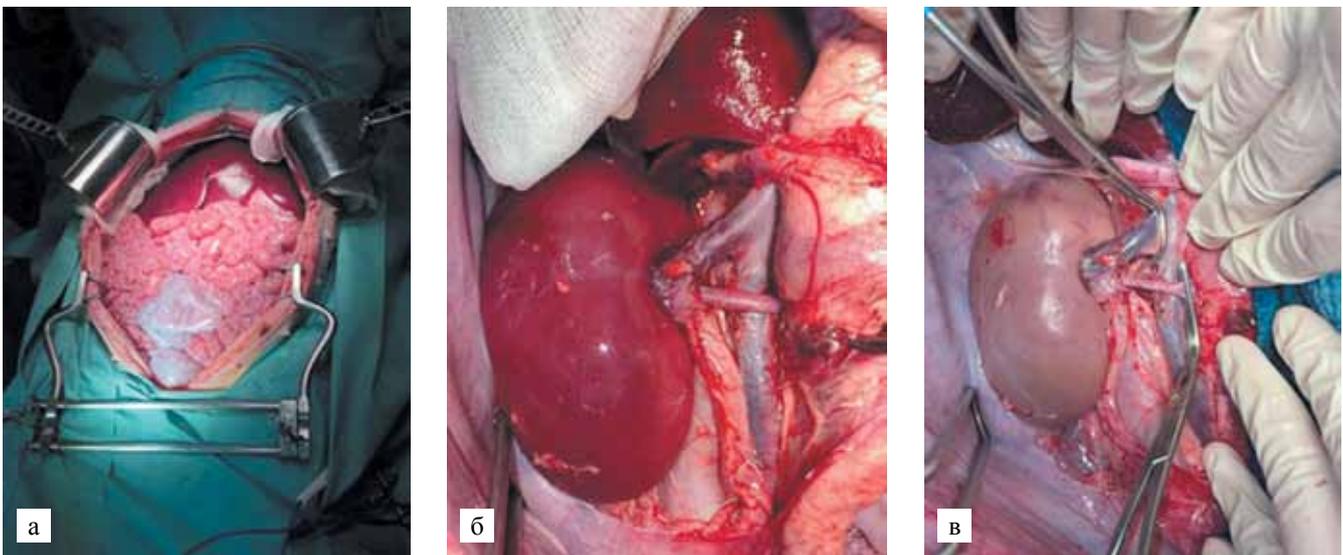


Рис. 4. Экспериментальная ауто трансплантация почки на модели свиньи, этап нефрэктомии (интраоперационное фото): а – выполнена срединная тотальная лапаротомия, установлены ретракторы; б – из забрюшинного пространства выделена правая почка, выполнена диссекция сосудистой ножки; в – на почечные сосуды наложены зажимы

Fig. 4. Experimental kidney autotransplantation in a pig model, nephrectomy stage (intraoperative photo): а – midline total laparotomy, installing the retractors; б – isolation of the right kidney from retroperitoneal space, vascular stem dissection; в – placing clamps on renal vessels



## Клинический этап

В исследование вошли 63 пациента, оперированных в ГКБ им. С.П. Боткина с июля 2018-го по август 2022 года. Критериями включения стали: использование почечного трансплантата, полученного от DBD-донора с расширенными критериями или DCD-донора, и пролонгированные сроки элиминации вторичной тепловой ишемии (более 45 минут). Пациенты исключались из исследования при развитии первичного нефункционирования трансплантата, смерти или неотложной трансплантатэктомии в течение 7 сут после операции, а также при использовании гипотермической оксигенированной машинной перфузии в ходе консервации органа. Предоперационное обследование, трансплантация почки и послеоперационное ведение реципиентов выполнялись в соответствии с национальными клиническими рекомендациями. В качестве поддерживающей иммуносупрессивной терапии использовалась трехкомпонентная схема, в основе которой был такролимус в пролонгированной форме. Стартовая доза препарата назначалась из расчета 0,2 мг на килограмм веса реципиента и принималась им перед операцией. Целевой концентрацией такролимуса считали 10–12 нг/мл. Отсроченную функцию трансплантата определяли как необходимость гемодиализа в течение первой недели после операции.

Первую группу составили 24 реципиента почечного трансплантата, у которых в ходе операции использовалось разработанное специальное устройство для элиминации ВТИ. Среди них мужчин было 14 (58,3%), женщин – 10 (41,7%). Медиана возраста реципиентов составила 48 лет (IQR 39–55), медиана ИМТ – 27,5 кг/м<sup>2</sup> (IQR 23,0–31,0). Основными причинами развития терминальной стадии поражения почек были хронический гломерулонефрит (16 из 24; 66,7%), сахарный диабет (3 из 24; 12,5%) и дру-

гие (5 из 24; 20,8%). Медиана объема резидуального суточного диуреза перед трансплантацией составила 300 мл (IQR 100–600). Во всех случаях почечный трансплантат был получен от донора с констатированной смертью головного мозга с расширенными критериями. Медиана возраста доноров составила 65 лет (IQR 54–68), медиана ИМТ – 34,0 кг/м<sup>2</sup> (IQR 27,2–36,0).

В ретроспективную контрольную группу 2 вошли 39 пациентов, кому в ходе операции для элиминации ВТИ использовалась упаковка в салфетку с ледяной крошкой. Среди них мужчин было 28 (71,8%), женщин – 11 (28,2%). Медиана возраста реципиентов составила 51 год (IQR 39–54), медиана ИМТ – 26,0 кг/м<sup>2</sup> (IQR 24,0–28,3). Основными причинами развития терминальной стадии поражения почек были: хронический гломерулонефрит (21 из 39; 53,8%), сахарный диабет (4 из 39; 10,2%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (3 из 39; 7,7%) и другие (11 из 39; 28,2%). Медиана объема резидуального суточного диуреза перед трансплантацией составила 300 мл (IQR 0–700). В 37 случаях (94,9%) почечный трансплантат был получен от донора с констатированной смертью головного мозга с расширенными критериями, в 2 наблюдениях – от донора с необратимой остановкой эффективного кровообращения (5,1%). Медиана возраста доноров составила 62 года (IQR 53–67), медиана ИМТ – 32,5 кг/м<sup>2</sup> (IQR 25,3–34,5).

Группы не имели статистически значимых различий по основным характеристикам реципиентов и доноров, а также ряду периоперационных параметров. Подробная сравнительная характеристика представлена в табл. 1.

## Статистический анализ

Статистическая обработка и анализ данных выполнялись в программе IBM SPSS Statistics 26-й вер-

Таблица 1

### Сравнительная характеристика групп в зависимости от метода элиминации вторичной тепловой ишемии

#### Comparative characteristics of groups depending on the SWI elimination technique

Показатель	Группа 1 Устройство для элиминации ВТИ n = 24		Группа 2 Упаковка в салфетку с ледяной крошкой n = 39		p-value
	М	IQR	М	IQR	
Возраст реципиента, лет	48	39–55	51	39–54	0,657
ИМТ реципиента, кг/м <sup>2</sup>	27,5	23,0–31,0	26,0	24,0–27,3	0,725
Резидуальный диурез, мл	300	100–600	300	0–700	0,756
Возраст донора, лет	65	54–68	62	53–67	0,645
ИМТ донора, кг/м <sup>2</sup>	34,0	27,2–36,0	32,5	25,3–35,0	0,238
Время холодной консервации, мин	725	550–820	775	640–790	0,343
Время вторичной тепловой ишемии, мин	58	50–65	62	55–75	0,411
Наибольшая C <sub>0</sub> такролимуса в первую неделю, нг/мл	19,2	17,0–25,1	22,4	18,6–28,3	0,19

сии для Microsoft Windows (США). Для сравнения двух групп количественных показателей, учитывая небольшой объем выборки, вне зависимости от типа распределения использовался U-критерий Манна–Уитни. Сравнение качественных данных выполнялось с использованием  $\chi^2$ -критерия Пирсона либо точного критерия Фишера с определением ОШ и 95% ДИ, а также тесноты связи изучаемых признаков по значению V-Крамера. Анализ выживаемости осуществлен с помощью метода Каплана–Мейера с определением статистически значимых различий с помощью лонгранкового теста Мантеля–Кокса. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Экспериментальный этап

Во всех 23 экспериментальных операциях средняя температура трансплантата перед погружением в рану составила  $4,8 \pm 1,1$  °C (95% ДИ 4,2–5,9) и не различалась между подгруппами ( $p > 0,05$ ). В подгруппах 1.1 и 2.1, где элиминация ВТИ выполнялась с помощью разработанного устройства ( $n = 12$ ), средняя температура трансплантата по завершении сосудистых анастомозов составила  $5,1 \pm 0,4$  °C (95% ДИ 4,5–5,8), в то время как в подгруппах 1.2 и 2.2 – упаковка трансплантата в салфетку с ледяной крошкой ( $n = 11$ ) –  $29,3 \pm 1,3$  °C (95% ДИ 27,7–30,8), что было статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ).

В первых 3 (13,04%) экспериментах развились жизнеугрожающие хирургические осложнения:

тромбоз артерии почечного ауто трансплантата ( $n = 2$ ) и массивная лимфоррея в брюшную полость ( $n = 1$ ). Эти животные были выведены из эксперимента досрочно.

В группе 1 (экспериментальная модель трансплантации почки от стандартного донора) нами были зафиксированы статистически значимые различия по уровням креатинина на 1-е, 3-и и 5-е сутки, а также темпам диуреза на 1-е сутки послеоперационного периода между подгруппами. В подгруппе 1.1 они были статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ). Напротив, исследуемые подгруппы не имели достоверных различий по уровням калия ( $p > 0,05$ ), и ни в одном наблюдении не было зафиксировано развития отсроченной функции трансплантата. Результаты сравнительного исследования в группе 1 представлены в табл. 2.

По данным морфологического исследования, в группе 1 (экспериментальная ауто трансплантация почки в модели стандартного донора) почечные трансплантаты, в ходе имплантации которых применялась стандартная методика элиминации ВТИ, имели незначительно более выраженные микроскопические признаки повреждения почечных канальцев (рис. 7).

В группе экспериментальной ауто трансплантации почки в модели асистолического донора развития хирургических осложнений и связанной с ними летальности зафиксировано не было. В подгруппе 2.1 использования специального устройства для элиминации ВТИ состояние, соответствующее принятым

Таблица 2

### Динамика лабораторных и клинических показателей функции трансплантата после ауто трансплантации почки в модели стандартного донора

#### Dynamics of laboratory and clinical indicators of graft function after kidney autotransplantation in the standard donor model

Показатель		Подгруппа 1.1 Устройство для элиминации ВТИ n = 5		Подгруппа 1.2 Упаковка в салфетку с ледяной крошкой n = 4		p-value
		M	IQR	M	IQR	
Креатинин, мкмоль/л	Перед операцией	53,4	52,0–54,2	53,0	52,2–54,0	0,758
	0-е сутки	159,2	156,4–163,0	173,2	158,1–175,1	0,152
	1-е сутки	252,0	235,3–282,1	324,8	301,4–356,5	<b>0,031</b>
	3-и сутки	221,4	213,3–253,6	345,0	322,4–398,3	<b>0,008</b>
	5-е сутки	168,9	142,2–211,5	234,4	201,6–269,5	<b>0,043</b>
Калий, ммоль/л	Перед операцией	4,3	4,3–4,5	4,2	4,1–4,5	0,823
	0-е сутки	4,7	4,4–5,0	4,9	4,5–5,0	0,743
	1-е сутки	4,0	3,8–4,3	4,5	3,9–4,7	0,521
	3-и сутки	4,4	4,3–5,4	5,3	4,2–5,3	0,213
	5-е сутки	4,7	4,3–4,8	4,6	4,3–4,9	0,642
Диурез, мл	1-е сутки	1200	1000–1200	600	600–700	<b>0,025</b>
	2-е сутки	1500	1300–1600	1300	1200–1500	0,342
	3-и сутки	1300	1000–1500	1400	1100–1400	0,412

для экспериментальных животных критериям ОФПТ, развилось в одном наблюдении из 6 (16,7%), в связи с чем животное было выведено из эксперимента на 4-е сутки послеоперационного периода. В подгруппе 2.2, в свою очередь, ОФПТ развилась в 4 из 5 наблюдений (80%), в связи с чем животные выводились из эксперимента на 2-е, 4-е и 5-е сутки после операции. Таким образом, выживаемость экспериментальных животных в первую неделю после операции была статистически значимо выше в подгруппе с использованием специального устройства для элиминации ВТИ (log-rank  $p = 0,036$ ). Графики выживаемости экспериментальных животных с немедленной функцией почечного трансплантата в зависимости от используемого метода элиминации вторичной тепловой ишемии представлены на рис. 8.

По данным морфологического исследования, в группе 2 (экспериментальная аутотрансплантация почки в модели асистолического донора) трансплантаты, в ходе имплантации которых использовалась стандартная методика элиминации вторичной тепловой ишемии посредством упаковки в салфетку с ледяной крошкой, имели значительно более выраженные признаки повреждения и некроза почечных канальцев (рис. 9).

### Клинический этап

Из 63 наблюдений, отобранных в клинический этап исследования, госпитальной летальности и развития тяжелых хирургических осложнений транс-

плантации почки (Clavien–Dindo >II) в раннем послеоперационном периоде не зафиксировано ни в одном случае. Средняя температура трансплантата перед реперфузией была статистически значимо ниже в группе 1 – использование разработанного специального устройства для элиминации ВТИ:  $6,4 \pm 1,7$  °C (95% ДИ 3,2–8,5) против  $22,1 \pm 2,3$  °C (18,1–24,6) ( $p < 0,001$ ).

В ретроспективной группе отсроченная функция почечного трансплантата развилась у 17 из 39 реципиентов (43,6%), что было статистически значимо ниже, чем в группе 1: 4/24 (16,7%) ( $p = 0,032$ ). Шансы развития ОФПТ при использовании стандартной методики элиминации ВТИ были в 3,86 раза выше (95% ДИ 1,11–13,43), и между признаками отмечена связь средней силы ( $V = 0,277$ ). Средняя длительность госпитализации в группе 1 составила  $14,5 \pm 4,4$  койко-дня (от 12 до 18), что было также статистически значимо ниже ( $p = 0,024$ ), чем в ретроспективной контрольной группе:  $18,3 \pm 3,2$  койко-дня (от 16 до 25). Результаты клинического этапа исследования безопасности и эффективности разработанного устройства для элиминации ВТИ в сравнении со стандартным методом представлены в табл. 3.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Отсроченная функция почечного трансплантата, по данным отечественных и зарубежных авторов, является распространенным осложнением у реципиентов в раннем посттрансплантационном периоде.

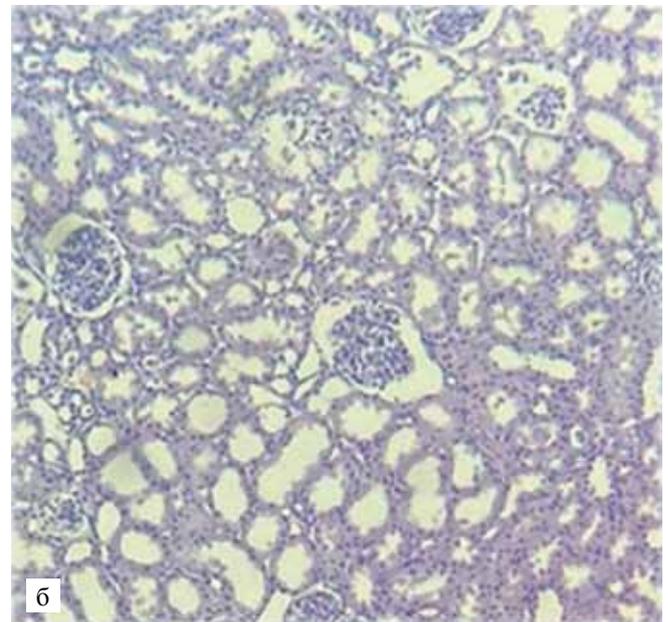
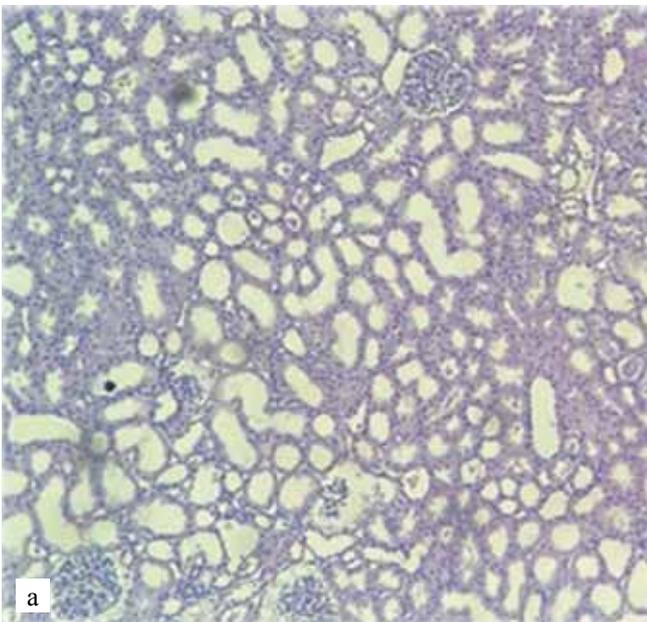


Рис. 7. Микроскопическое исследование почечных трансплантатов после аутотрансплантации почки в модели стандартного донора: а – после использования специального устройства для элиминации ВТИ; б – после использования стандартной методики элиминации ВТИ

Fig. 7. Microscopic examination of kidney grafts after kidney autotransplantation in the standard donor model: а – after using the special SWI elimination device; б – after using the standard SWI elimination technique

Безусловно, повышение ее частоты главным образом ассоциировано с неизбежным, ввиду колоссального спроса на трансплантацию почки, расширением критериев к посмертному донорству. В то же время, понимая чрезвычайную актуальность данной проблемы, учитывая повышенный риск развития осложнений и снижения отдаленной выживаемости

трансплантатов, необходимо стремиться воздействовать на каждый модифицируемый фактор, повышающий риск развития отсроченной функции почечного трансплантата.

Как во многих работах, так и в нашем исследовании пролонгированное время вторичной тепловой ишемии было статистически значимым и модифици-

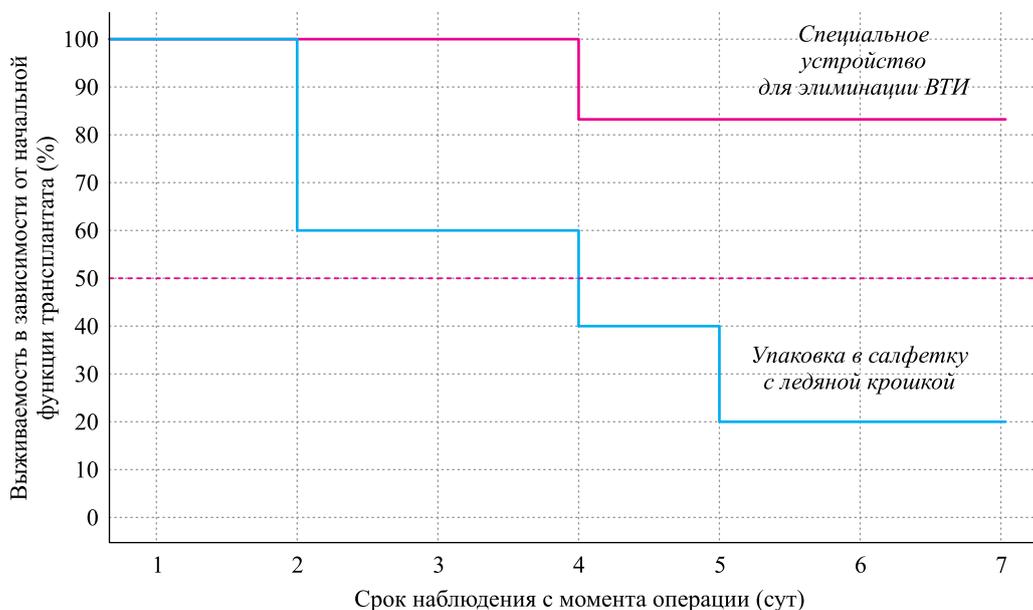


Рис. 8. Выживаемость с немедленной функцией почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде в зависимости от способа элиминации вторичной тепловой ишемии при ауто трансплантации почки в модели асистолического донора

Fig. 8. Survival with immediate renal graft function in the early postoperative period depending on the SWI elimination technique during kidney autotransplantation in the asystolic donor model

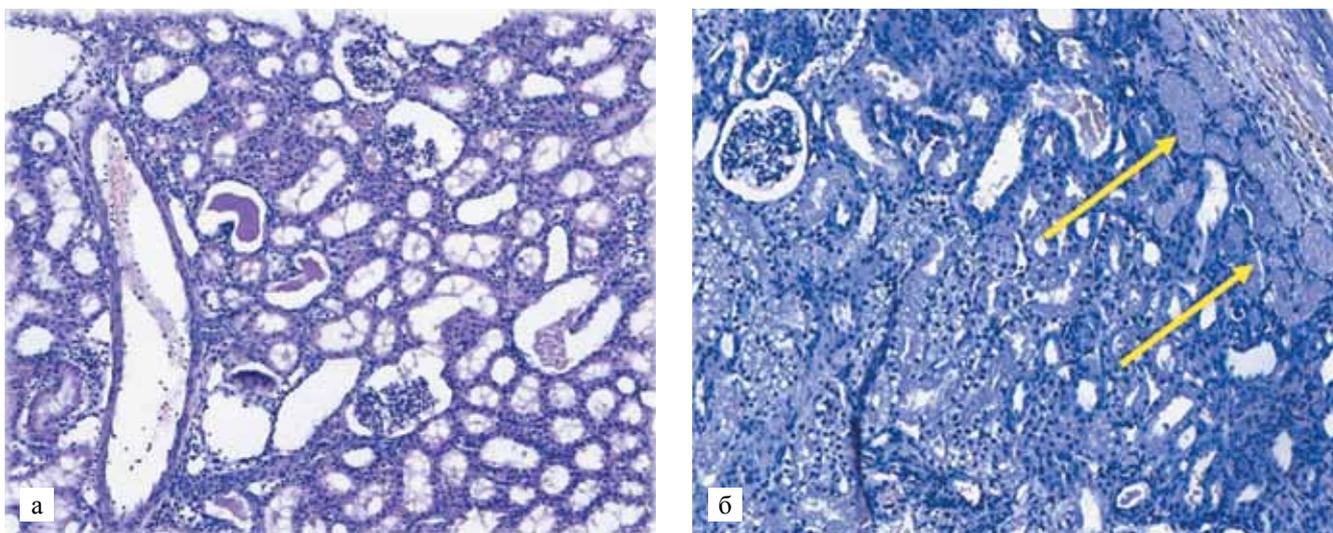


Рис. 9. Микроскопическое исследование почечных трансплантатов после ауто трансплантации почки в модели асистолического донора: а – после использования специального устройства для элиминации ВТИ; б – после использования стандартной методики элиминации ВТИ (желтыми стрелками отмечены очаги острого канальцевого некроза)

Fig. 9. Microscopic examination of kidney grafts after kidney autotransplantation in the asystolic donor model: а – after using a special SWI elimination device; б – after using the standard SWI elimination technique (yellow arrows indicate foci of acute tubular necrosis)

руемым фактором риска развития ОФПТ ( $p = 0,035$ ). Тем не менее необходимость элиминации вторичной тепловой ишемии на сегодняшний день не очевидна. По результатам ретроспективного исследования Karipineni et al. (2014), устранение ВТИ не приводило к улучшению функции трансплантата после операции и не влияло на отдаленные результаты [12]. Вероятно, это было связано с тем, что отсроченная функция трансплантата имеет множество факторов риска, как со стороны донора, так и реципиента, что не было учтено авторами при формировании групп сравнения. Напротив, в работе Kamińska et al. (2016) влияние элиминации ВТИ было исследовано на «парных» почках, и практически устранив влияние факторов риска ОФПТ со стороны донора, авторы получили ожидаемый результат: наличие вторичной тепловой ишемии было независимым предиктором отсроченной функции и острого отторжения почечного трансплантата, как в однофакторном, так и в многофакторном анализе, что подтвердило необходимость ее устранения [14]. Авторы также отметили, что трансплантаты, полученные от доноров с расширенными критериями, вероятно, более чувствительны к вторичной тепловой ишемии.

Это предположение было взято за основу нами и отражено в двух этапах настоящего исследования. Первый, экспериментальный этап был выполнен на крупных свиньях – общепризнанной оптимальной модели для доклинических исследований в нефротрансплантологии. Использование экспериментальной модели аутотрансплантации почки позволило на этапе планирования исследования исключить потенциальные факторы риска отсроченной функции почечного трансплантата помимо изучаемого: все экспериментальные операции были выполнены свиньям одной породы, возраста и массы тела, и использование почечного аутотрансплантата позволило исключить иммунологический конфликт. Также

экспериментальные условия дали возможность создания идентичных сроков холодовой консервации и вторичной тепловой ишемии в группах. При трансплантации почки от стандартного донора в нашем исследовании отсроченная функция трансплантата не развилась ни в одном наблюдении. Вероятно, вклада одного фактора времени ВТИ недостаточно для развития тяжелого ишемического повреждения и неудовлетворительной начальной функции трансплантата, однако в совокупности с другими факторами риска пролонгированные сроки формирования сосудистых анастомозов могут привести к развитию ОФПТ. Так, в модели трансплантации почки от асистолического донора, частота развития ОФПТ в подгруппе использования стандартного метода элиминации ВТИ была в 4,8 раза выше, чем при использовании разработанного устройства для элиминации ВТИ, что было статистически значимым ( $p = 0,036$ ).

Таким образом, нами было доказано, что разработанное устройство позволяет более эффективно охлаждать почечный трансплантат в ходе формирования сосудистых анастомозов, даже при пролонгированных сроках имплантации ( $p < 0,001$ ); его использование при трансплантации почки от стандартного донора способно незначительно улучшить функцию трансплантата, однако без влияния на частоту ОФПТ; и его использование при трансплантации почки от асистолического донора приводит к достоверному снижению тяжести ишемического повреждения трансплантата, и частоты развития ОФПТ соответственно ( $p = 0,036$ ).

Действительно, пролонгированные сроки вторичной тепловой ишемии трансплантата – зачастую непредсказуемый фактор риска развития отсроченной функции почечного трансплантата. Пациенты с терминальной стадией ХПН, длительно находящиеся на гемодиализе, практически всегда имеют атеросклеротическое поражение и/или кальциноз

Таблица 3

**Результаты лечения реципиентов почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде в зависимости от использованного метода элиминации вторичной тепловой ишемии в ходе операции**

**Outcomes of treatment of renal transplant recipients in the early postoperative period depending on the SWI elimination technique used during surgery**

Показатель	Группа 1 Устройство для элиминации ВТИ n = 24	Группа 2 Упаковка в салфетку с ледяной крошкой n = 39	p-value
Средняя температура трансплантата перед реперфузией	6,4 ± 1,7 (3,2–9,5) °C	17,1 ± 2,3 (13,1–24,6) °C	<b>0,013</b>
Частота ОФПТ	4/24 (16,7%)	17/39 (43,6%)	<b>0,032</b>
Длительность госпитализации	14,5 ± 4,4 (12–18)	18,3 ± 3,2 (16–25)	<b>0,024</b>
Госпитальная летальность	0	0	1
Осложнения (Clavien–Dindo >II)	0	0	1

подвздошных артерий. При трансплантации почки от субоптимальных возрастных доноров площадка аорты и стенка почечной артерии также могут быть поражены атеросклеротическим процессом, в связи с чем даже у опытного хирурга сосудистая реконструкция может потребовать больше времени, в течение которого нагревание трансплантата неизбежно. Разработанное нами устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии позволяет длительное время поддерживать оптимально низкую температуру графта в ходе имплантации, в отличие от классической упаковки в салфетку с ледяной шугой ( $p < 0,001$ ), что было продемонстрировано нами как в эксперименте, так и в клиническом исследовании. Эффективная элиминация ВТИ с помощью разработанного нового устройства была ассоциирована со статистически значимо меньшей частотой развития ОФПТ ( $p = 0,032$ ) и длительностью госпитализации ( $p = 0,024$ ) в сравнимых по основным факторам риска отсроченной функции трансплантата группам пациентов.

Таким образом, использование разработанного нами «специального устройства для элиминации вторичной тепловой ишемии» позволило существенно снизить бремя ОФПТ и тем самым улучшить результаты лечения реципиентов почечного трансплантата, полученного от субоптимального донора.

## ВЫВОДЫ

1. Пролонгированное время вторичной тепловой ишемии (более 45 мин) является статистически значимым фактором риска развития отсроченной функции почечного трансплантата ( $p = 0,035$ ).
2. Наиболее чувствительными к вторичной тепловой ишемии являются трансплантаты, полученные от доноров с расширенными критериями, что было доказано нами в экспериментальной модели ауто трансплантации почки от асистолического донора. Частота развития отсроченной функции трансплантата при неэффективной элиминации вторичной тепловой ишемии может достигать 80%.
3. Разработанное специальное устройство для элиминации вторичной тепловой ишемии позволяет оптимально охлаждать трансплантат в течение всей имплантации, даже при ее пролонгированных сроках, в отличие от классического метода упаковки в салфетку с ледяной крошкой ( $p < 0,001$ ).
4. Использование разработанного специального устройства для элиминации вторичной тепловой ишемии в клинической практике позволяет безопасно и эффективно снизить частоту отсроченной функции трансплантата ( $p = 0,032$ ), полученного

от донора с расширенными критериями и при пролонгированном времени имплантации.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V et al. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. *Transplantation*. 2020; 104 (4S1): S11–S103. PMID: 32301874. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003136>.
2. Chen R, Wang H, Song L, Hou J, Peng J, Dai H et al. Predictors and one-year outcomes of patients with delayed graft function after deceased donor kidney transplantation. *BMC Nephrology*. 2020; 21 (1): 1–10. PMID: 33276737. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02181-1>.
3. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *American Journal of Transplantation*. 2011; 11 (11): 2279–2296. PMID: 21929642. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03754.x>.
4. Narayanan R, Cardella CJ, Cattran DC, Cole HC, Tinckam KJ, Schiff J et al. Delayed graft function and the risk of death with graft function in living donor kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56 (5): 961–970. PMID: 20870331. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.06.024>.
5. Tapiawala SN, Tinckam KJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattran DC, Cole EH et al. Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21 (1): 153–161. PMID: 19875806. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009040412>.
6. Nagaraja P, Roberts GW, Stephens M, Horvath S, Fialovaet J, Chavez R et al. Influence of delayed graft function and acute rejection on outcomes after kidney transplantation from donors after cardiac death. *Transplantation*. 2012; 94 (12): 1218–1223. PMID: 23154212. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182708e30>.
7. Kayler LK, Magliocca J, Zendejas I, Srinivas TR, ScholdImpact JD. Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis. *American Journal of Transplantation*. 2011; 11 (12): 2647–2656. PMID: 21906257. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03741.x>.
8. Wu WK, Famure O, Li Y, Kim SJ. Delayed graft function and the risk of acute rejection in the modern era of kidney transplantation. *Kidney International*. 2015; 88 (4): 851–858. PMID: 26108067. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.190>.
9. Hameed AM, Yuen L, Pang T, Rogers N, Hawthorne WJ, Pleass HC. Techniques to Ameliorate the Impact of Second Warm Ischemic Time on Kidney Transplantation Outcomes. *Transplantation Proceedings*. 2018; 50 (10): 3144–3151. PMID: 30577180. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.09.003>.
10. Dienst SG, Ansari MR. Use of a Cooling Jacket During Kidney Transplantation. *Henry Ford Hospital Medical Journal*. 1971; 19 (3): 127–134.

11. Danovitch GM (Ed.). Handbook of kidney transplantation. Lippincott Williams & Wilkins. 2009.

12. Karipineni F, Campos S, Parsikia A, Durinka JB, Chang PN, Khanmoradi K et al. Elimination of warm ischemia using the Ice Bag Technique does not decrease delayed graft function. *International Journal of Surgery*. 2014; 12 (6): 551–556. PMID: 24735894. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.04.002>.

13. Khan T, Kwarcinski J, Pang T, Hameed A, Boughton P, O’Grady G et al. Protection From the Second Warm Ischemic Injury in Kidney Transplantation Using an Ex Vivo Porcine Model and Thermally Insulating Jackets. *Transplantation Proceedings*. 2021; 53 (2): 750–754. PMID: 33581848. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.01.037>.

14. Kamińska D, Kościelska-Kasprzak K, Chudoba P, Hałoń A, Mazanowska O, Gomółkiewicz A et al. The influence of warm ischemia elimination on kidney injury during transplantation – clinical and molecular study. *Scientific Reports*. 2016; 6 (1): 1–10. PMID: 27808277. <https://doi.org/10.1038/srep36118>.

15. Шабунин АВ, Дроздов ПА, Нестеренко ИВ, Makeev DA, Zhuravel OS, Astapovich SA. Факторы риска отсроченной функции почечного трансплантата от посмертного донора. *Трансплантология*. 2022; 14 (3): 265–277. *Shabunin AV, Drozdov PA, Nesterenko IV, Makeev DA, Zhuravel OS, Astapovich SA*. Risk factors for delayed kidney graft function from a deceased donor. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022; 14 (3): 265–277. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-265-277>.

Статья поступила в редакцию 15.02.2023 г.  
The article was submitted to the journal on 15.02.2023

**УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!**

Подписку на журнал «Вестник трансплантологии и искусственных органов» можно оформить в ближайшем к вам почтовом отделении.

**Подписной индекс** нашего издания нашего издания в каталоге почты России – **ПН380**



Ф. СП-1	<b>ВЕСТНИК</b> ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>ПН380</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><small>(индекс издания)</small></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><small>количество комплектов</small></td> </tr> </table>	<b>ПН380</b>	<small>(индекс издания)</small>	<small>количество комплектов</small>																					
<b>ПН380</b>																										
<small>(индекс издания)</small>																										
<small>количество комплектов</small>																										
<b>на 2023 год по месяцам</b>																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
Куда _____ <small>(почтовый индекс) (адрес)</small>																										
Кому _____ <small>(фамилия, инициалы)</small>																										
Ф. СП-1	<b>ВЕСТНИК</b> ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><b>ПН380</b></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><small>(индекс издания)</small></td> </tr> </table>	<b>ПН380</b>		<small>(индекс издания)</small>																					
<b>ПН380</b>																										
<small>(индекс издания)</small>																										
<b>ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА</b>																										
на журнал																										
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;"><small>ПВ</small></td> <td style="width: 30%;"><small>место</small></td> <td style="width: 30%;"><small>ли-тер</small></td> </tr> </table>			<small>ПВ</small>	<small>место</small>	<small>ли-тер</small>																					
<small>ПВ</small>	<small>место</small>	<small>ли-тер</small>																								
<small>(индекс издания)</small>																										
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 10%;"><small>стоимость</small></td> <td style="width: 15%;"><small>подписки</small></td> <td style="width: 15%;"><small>руб.</small></td> <td style="width: 15%;"><small>коп.</small></td> <td style="width: 45%;"><small>количество комплектов</small></td> </tr> <tr> <td></td> <td><small>пере-адресовки</small></td> <td><small>руб.</small></td> <td><small>коп.</small></td> <td></td> </tr> </table>			<small>стоимость</small>	<small>подписки</small>	<small>руб.</small>	<small>коп.</small>	<small>количество комплектов</small>		<small>пере-адресовки</small>	<small>руб.</small>	<small>коп.</small>															
<small>стоимость</small>	<small>подписки</small>	<small>руб.</small>	<small>коп.</small>	<small>количество комплектов</small>																						
	<small>пере-адресовки</small>	<small>руб.</small>	<small>коп.</small>																							
<b>на 2023 год по месяцам</b>																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12															
Куда _____ <small>(почтовый индекс) (адрес)</small>																										
Кому _____ <small>(фамилия, инициалы)</small>																										