

УДК 616.61-089.843-07:517.11

О.С. Никоненко, С.М. Гриценко

ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти»

РЕНОПРОТЕКЦІЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРКИ

Встановлені різноспрямовані зміни елементів антиоксидантної системи на 5-й і 30-й хвилини реперфузії нирок алотрансплантата: збільшення активності CuZn-супероксиддисмутази, зниження активності вітамінів А, Е і С, незмінне інгібування активності каталази і церулоплазміну. Під час ниркової алотрансплантації реперфузія перекисного окиснення ліпідів була обмежена збільшенням активності CuZn-супероксиддисмутази на тлі інгібування елементів антиоксидантної системи. На найближчому і ранньому післяопераційному періодах обмежування активності продуктів перекисного окиснення ліпідів відбувалося в основному за рахунок збільшення активності каталази і меншою мірою через збільшення концентрації вітаміну А.

Ключові слова: трансплантація нирки, реперфузія, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, вазапростан.

Трансплантація нирки залишається найбільш ефективним методом лікування пацієнтів з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності і забезпечує кращі віддалені результати лікування, ніж діаліз, що дозволяє досягти найбільш високих показників виживаємості хворих та якості їх життя при найбільш низьких затратах на лікування [1].

Реперфузія — критичний момент у нирковій трансплантації. Відновлення кровотоку викликає численні метаболічні зміни як результат початкового стану нирок та їх консервація. В результаті реперфузії порушується кислотно-лужна рівновага. Метаболічний ацидоз з початку реперфузії може бути зумовлений накопиченням лактатом в ішемізованій нирці. Зниження HCO_3^- може вказувати на постреперфузійне пошкодження нирок. Антиоксидантні системи обмежують виникнення оксидантного стресу. Клітинна CuZn-супероксиддисмутаза, каталаза та клітинна пероксидаза є скавенджерами активних кисневих радикалів [2–4].

У зв'язку з цим важливою проблемою є запобігання або нівелювання зазначених ефектів при трансплантації нирки. Однак дотепер не вирішені питання ренопротекції при цих операціях.

Мета — розроблення комплексу діагностично-лікувальних заходів на етапах операції та ранньому післяопераційному періоді, які вміщують застосування тотальної внутрішньовенної анестезії та вазапростану для фармакологічного протиішемічного та про-

тиреперфузійного захисту ниркового трансплантата з обґрунтуванням дозування, часу та кратності введення, що дозволить істотно збільшити кількість первинно функціонуючих трансплантатів та значно знизити кількість ускладнень, сеансів гемодіалізу, тривалість госпіталізації.

Матеріал і методи. Проведено дослідження гемодинаміки, кисневого режиму, деяких показників метаболізму, а також крові, яка відтікає від ниркового трансплантата, на 5-й та 30-й хвилини реперфузії, 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му добу післяопераційного періоду у 194 хворих, котрим виконана алотрансплантація трупної донорської нирки. Хворі були розподілені на групи в залежності від методики ренопротекції.

У групу 1 (контрольна) включені 117 хворих, які оперовані під тотальною внутрішньовенною анестезією з ШВЛ, керованою гідратацією кристалоїдами в об'ємі, підтримуючим ЦВТ на рівні 10–12 мм рт. ст., введенням блокаторів кальцієвих каналів (верапаміл у дозі 0,15 мг/кг) і манітолом.

В групу 2 включено 77 хворих, які оперовані під тотальною внутрішньовенною анестезією з ШВЛ, керованою гідратацією кристалоїдами в об'ємі, підтримуючим ЦВТ на рівні 10–12 мм рт. ст., введенням в ниркову артерію трансплантата альпростадилу (вазапростан) у дозі 20 мкг і системно у дозі 20 мкг протягом 5 діб.

Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали визначенням первинних і вторин-

© О.С. Никоненко, С.М. Гриценко, 2011

них продуктів ПОЛ (дієнові кон'югати і малоновий діальдегід). Про стан антиокисних механізмів судили за рівнем ретинолу, токоферолу, аскорбінової кислоти, каталази і білка церулоплазміну, який містить мідь. Кількісне визначення супероксиддисмутази проводили імуноферментним методом стандартними наборами фірми Bender Med-Systems (Австрія).

У всіх випадках застосовували тотальну внутрішньовенну анестезію. Хворим виконували первинну алотрансплантацію трупної донорської нирки. Переважали хворі у віці від 20 до 52 років. Маса тіла коливалася від 22 до 90 кг і в середньому маса тіла складала $(65,0 \pm 0,7)$ кг.

Тривалість лікування гемодіалізом — $(10,8 \pm 0,6)$ місяця. Рівень креатиніну сироватки крові напередодні трансплантації нирки в середньому складав (341 ± 26) мкмоль/л. Передіснуючі антитіла були відсутні у 39 реципієнтів. Число збігу антигенів донора й реципієнта за системою HLA у середньому дорівнювало $(1,85 \pm 0,14)$.

Результати та їх обговорення. Вихідні показники ПОЛ у хворих наведені у табл. 1.

Первинні продукти ПОЛ (ГПЛ — гідроперекис ліпідів) були підвищені в серед-

характеризувався підвищеною активністю в порівнянні з нормальними показниками.

Показники ПОЛ на етапах реперфузії в крові, що відтікає безпосередньо від трансплантата, наведені в табл. 2. На 5-й хвилині реперфузії у венозній крові (що відтікає від ниркового трансплантата) концентрація гідроперекисів ліпідів і малонового діальдегіду вірогідно не відрізнялася від відповідних вихідних показників.

Концентрації дієнових кон'югат і дієнових кетонів знижувалися в середньому на 37,2 і 38,4 % у порівнянні з відповідними вихідними показниками. Концентрація основ Шиффа в середньому збільшувалася на 23,1 % ($p < 0,05$).

На 30-й хвилині реперфузії концентрації гідроперекисів ліпідів, дієнових кон'югат, дієнових кетонів, малонового діальдегіду вірогідно зменшувалися відносно вихідних показників у середньому на 23,2; 35,1; 42,1 і 35,7 % ($p < 0,001$). Концентрація основ Шиффа в середньому збільшувалася на 28,4 % ($p < 0,05$).

Таким чином, на 5-й хвилині реперфузії ниркового трансплантата намітилася тенденція до обмеження активності системи ПОЛ ниркового алотрансплантата, на 30-й

Таблиця 1. Вихідні показники ПОЛ і АОС у хворих

Показник	Норма	Вихідні дані
ГПЛ, ΔD_{220} , мЛ	$3,09 \pm 0,16$	$8,52 \pm 0,40$
Дієнові кон'югати, ΔD_{233} , мЛ	$2,17 \pm 0,14$	$7,32 \pm 0,23$
Дієнові кетони, ΔD_{273} , мЛ	$0,43 \pm 0,03$	$2,16 \pm 0,17$
ШО, у. о.	$27,25 \pm 2,70$	$43,3 \pm 2,5$
МДА, мкмоль/л	$3,80 \pm 0,23$	$5,99 \pm 0,36$
CuZn-супероксиддисмутаза, пг/мл	104 ± 21	643 ± 57
Каталаза, мкат/л	$50,1 \pm 1,5$	$12,65 \pm 1,95$
Церулоплазмін, мг%	$27,00 \pm 1,44$	$12,54 \pm 0,86$
Вітамін А, мкмоль/л	$2,52 \pm 0,03$	$1,88 \pm 0,05$
Вітамін Е, мкмоль/л	$20,00 \pm 0,28$	$16,20 \pm 0,39$
Вітамін С, мкмоль/л	$57,9 \pm 3,3$	$20,2 \pm 1,2$

Примітка. $p < 0,001$.

ньому на 275,7 % ($p < 0,001$). Показники вторинних продуктів ПОЛ (дієнові кон'югати, дієнові кетони, малоновий діальдегід) перевищували в середньому відповідні показники норми на 337,3; 502,3 та 157,6 % . Концентрація основ Шиффа (ШО), що характеризують сумарно кінцеві продукти ПОЛ, була збільшена в середньому на 158,9 % . Таким чином, вихідний стан ПОЛ у реципієнтів

хвилині реперфузії активність системи ПОЛ ниркового трансплантата в порівнянні з вихідним станом вірогідно знижувалася.

Антиоксидантна система у хворих на етапах трансплантації нирки, зазнала таких змін.

Вихідні показники АОС у хворих наведені в табл. 1. До операції показник CuZn-супероксиддисмутази в 6 разів перевищував

Таблиця 2. Показники ПОЛ і АОС на етапах реперфузії у венозній крові ниркового трансплантата у хворих 2-ї групи

Показник	Вихідні дані	5-та хвилина реперфузії	30-та хвилина реперфузії
ГПЛ, ΔD_{220} , мл	8,52 \pm 0,40	8,09 \pm 0,36	6,54 \pm 0,37 [@]
Дієнові кон'югати, ΔD_{233} , мл	7,32 \pm 0,23	4,60 \pm 0,27 [@]	4,75 \pm 0,26 [@]
Дієнові кетони, ΔD_{273} , мл	2,16 \pm 0,17	1,33 \pm 0,09 [@]	1,25 \pm 0,07 [@]
ШО, у. о.	43,3 \pm 2,5	53,3 \pm 2,5*	55,6 \pm 2,5*
МДА, мкмоль/л	5,99 \pm 0,36	5,14 \pm 0,20	3,85 \pm 0,29 [@]
CuZn-супероксиддисмутаза, пг/мл	643 \pm 57	947 \pm 51 [@]	909 \pm 48 [@]
Каталаза, мкат/л	12,65 \pm 1,95	12,99 \pm 3,72	10,10 \pm 2,50
Церулоплазмін, мг%	12,54 \pm 0,86	10,13 \pm 0,89	9,99 \pm 0,84 [#]
Вітамін А, мкмоль/л	1,88 \pm 0,05	1,70 \pm 0,05 [#]	1,75 \pm 0,04*
Вітамін Е, мкмоль/л	16,20 \pm 0,39	15,20 \pm 0,42	14,50 \pm 0,34*
Вітамін С, мкмоль/л	20,2 \pm 1,2	18,3 \pm 1,1	15,2 \pm 1,0 [@]

Примітка. Розходження в порівнянні з вихідними даними достовірні: * $p < 0,05$; # $p < 0,01$; @ $p < 0,001$.

норму. Вихідні показники концентрації каталази, церулоплазміну, вітамінів А, Е і С у пацієнтів були вірогідно знижені відносно показників норми в середньому на 74,7; 53,5; 25,4; 19,0 і 62,1 % відповідно.

Таким чином, до операції у реципієнтів ниркових алотрансплантатів мало місце гноблення активності АОС.

Показники АОС на етапах реперфузії в крові, що відтікає безпосередньо від трансплантата, наведені в табл. 2.

На 5-й хвилині реперфузії у венозній крові (що відтікає від ниркового трансплантата) концентрація CuZn-супероксиддисмутази вірогідно зросла в середньому на 47,3 % у порівнянні з вихідним показником. Концентрації каталази, церулоплазміну, вітаміну Е вірогідно не відрізнялися від відповідних вихідних значень. Концентрація вітаміну А була знижена в середньому на 9,6 %. Концентрація аскорбінової кислоти вірогідно не відрізнялася від вихідної.

На 30-й хвилині реперфузії концентрація CuZn-супероксиддисмутази вірогідно перевищувала відповідний вихідний показник у середньому на 41,4 %. Показник каталазної активності вірогідно не відрізнявся від вихідного.

Встановлено, що до трансплантації нирки у реципієнтів груп 1 і 2 спостерігається нормодинамічний тип кровообігу, артеріальна гіпертензія 1-ї ст., знижена доставка кисню. Вихідний стан ПОЛ у реципієнтів характеризувався підвищеною активністю і гнобленням активності АОС.

На 5-й хвилині реперфузії у реципієнтів групи 2 у венозній крові, що відтікає від ниркового трансплантата, має місце субкомпенсований метаболічний ацидоз. Концентрація CuZn-супероксиддисмутази вірогідно зросла в середньому на 47,3 % у порівнянні з вихідним показником. Концентрація вітаміну А була знижена в середньому на 9,6 %.

На 30-й хвилині після відновлення кровотоку трансплантата у реципієнтів групи 2 у венозній крові продовжував зберігатися субкомпенсований метаболічний ацидоз. У реципієнтів групи 1 посилення процесів ПОЛ спостерігалось тільки в першу добу. На етапі реперфузії ниркового трансплантата у реципієнтів групи 2 активність системи ПОЛ обмежувалася підвищенням активності CuZn-супероксиддисмутази на тлі зниження вивчених ланок АОС. У найближчому і ранньому післяопераційному періодах обмеження активності процесів ПОЛ в основному відбувалося за рахунок зростання каталазної активності. Концентрація аскорбінової кислоти була нижче норми більш, ніж у 3 рази. Негайна функція ниркового трансплантата відмічена: в контрольній групі — у 86,3 % реципієнтів, у групі 2 — у 94,87 %. Комплексна програма анестезії та протишемічного захисту трансплантатів дозволяє збільшити кількість ниркових трансплантатів із негайною функцією на 8,48 % ($p < 0,05$), зменшити тижневу летальність з 1,7 до 0 %. Фармакологічний протишемічний захист ниркових транс-

плантатів на етапі реперфузії більш ефективний при використанні альпростадилу (вазапростану) у реципієнтів групи 2 з керованою гідратацією кристалідами до досягнення у реципієнтів цільового ЦВТ 10–12 мм рт. ст.

Висновок

Завдяки застосуванню вазапростану на етапі реперфузії ниркового трансплантата

активність системи ПОЛ обмежувалася підвищенням активності CuZn-супероксиддисмутаз. На 5-й і 30-й хвилинах реперфузії мали місце різнонаправленні зміни ланок АОС: підвищення антиоксидантної активності CuZn-супероксиддисмутаз і зниження активності вітамінів А, Е і С при незмінній пригнотеній активності каталази і церулоплазміну.

Список літератури

1. Трансплантация почки от живого родственного донора / Я. Г. Мойсюк, А. В. Шаршаткин, С. М. Арутюнян [и др.] // Нефрология и диализ. — 2003. — № 3. — С. 17–22.
2. Activity of CuZn-superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in erythrocyte in kidney allografts during reperfusion in patients with and without delayed graft function / L. Domanski, B. Dolegowska, K. Safranow [et al.] // Clin. Transplant. — 2006. — V. 1. — P. 67–71.
3. Early acid-base balance disorders during kidney transplantation / K. Tejchman, L. Domanski, J. Sienko [et al.] // Transplant. Proc. — 2006. — V. 1. — P. 123–126.
4. Superoxide anion as a marker of ischaemia-reperfusion injury of the transplanted kidney / M. Masztalerz, Z. Wlodarczyk, J. Czuczejko [et al.] // Transplant. Proc. — 2006. — V. 1. — P. 46–48.

А.С. Никоненко, С.Н. Гриценко

РЕНОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Установлены разнонаправленные изменения элементов антиоксидантной системы на 5-й и 30-й минутах реперфузии почек аллотрансплантата: повышение активности CuZn-супероксиддисмутазы, снижение активности витаминов А, Е и С и неизменное ингибирование активности каталазы и церулоплазмينا. Во время почечной аллотрансплантации реперфузия перекисного окисления липидов было ограничено увеличением активности CuZn-супероксиддисмутазы на фоне ингибирования изучаемых элементов антиоксидантной системы. На ближайшем и раннем послеоперационном сроке ограничение активности продуктов перекисного окисления липидов происходило в основном за счет увеличения активности каталазы и в меньшей степени из-за роста концентрации витамина А.

Ключевые слова: трансплантация почки, реперфузия, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, вазапростан.

A.S. Nikonenko, S.N. Gritsenko

KIDNEY PROTECTION ON STAGES OF KIDNEY ALLOGRAFTING

It has been found differently directed changes of AOS elements on 5 and 30 minutes of kidney allograft reperfusion: increase of activity of CuZn-superoxide dismutase, decrease of activity of vitamins А, Е and С and unchanged inhibited activity of catalase and ceruloplasmin. During kidney allograft reperfusion LP activity was limited by increase of CuZn-superoxide dismutase activity on the background of inhibition of the studied AOS elements. On the nearest and early postoperative period limitation of LP activity took place mainly in expense of increase of catalase activity and, in lesser degree, because of rise of concentration of vitamin А.

Key words: kidney allografting, reperfusion, lipid peroxidation, antioxidant system, vasaprostan.