

УДК 616.61-089.843-076-037  
© Трайлин А.В., 2009

## ВЛИЯНИЕ ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ ТРУПНОЙ ДОНОРСКОЙ ПОЧКИ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА (ПАТ) В ПЕРВЫЙ ГОД ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Трайлин А.В.

*Запорожская медицинская академия последипломного образования*

**Трайлин А.В.** Влияние исходного состояния трупной донорской почки на функцию почечного аллотрансплантата (ПАТ) в первый год после операции // Украинский морфологический альманах. – 2009. – Том 7, №4. – С. 123-126.

Проведен ретроспективный анализ влияния гистологических изменений в донорской почке на функцию ПАТ в течение первого года у 75 реципиентов трупной почки. Установлено, что функция ПАТ в первый год его жизни программируется морфологическими изменениями во всех компартментах донорской почки - клубочках, канальцах, сосудах и строме. Влияние этих изменений времязависимо: эффект ишемического повреждения проявляется в 3 месяца, но нивелируется после 6 месяцев; эффект артериологипалиноза и артериосклероза начинает проявляться позже – начиная с 6 месяцев; изменения в клубочках оказывают влияние на функцию ПАТ в 3 месяца и в 1 год; интерстициальный фиброз коркового и мозгового вещества негативно влияет на функцию ПАТ на протяжении всего первого года. Считаем целесообразным гистологическое исследование «0»-биопсий для прогнозирования последующей функции ПАТ.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, «0»-биопсии, морфологическая диагностика, функция и выживание аллотрансплантата.

**Трайлін А.В.** Вплив вихідного стану трупної донорської нирки на функцію ниркового алотрансплантату (НАТ) в перший рік після операції // Український морфологічний альманах. – 2009. – Том 7, №4. – С. 123-126.

Проведений ретроспективний аналіз впливу гістологічних змін у донорській нирці на функцію НАТ протягом першого року в 75 реципієнтів трупної нирки. Встановлено, що функція НАТ у перший рік його життя програмується морфологічними змінами у всіх компартментах донорської нирки - клубочках, канальцях, судинах і стромі. Вплив гістологічних змін залежить від часу: ефект ішемічних пошкоджень проявляється в 3 місяці, але нівелюється після 6 місяців; ефект артеріологіалінозу й артеріосклерозу починає проявлятися пізніше - починаючи з 6 місяців; зміни в клубочках впливають на функцію НАТ в 3 місяці й в 1 рік; інтерстиціальний фіброз коркової й мозкової речовини негативно впливає на функцію НАТ на протязі усього першого року. Вважаємо за доцільне гістологічне дослідження "0"-біопсій для прогнозування подальшої функції НАТ.

**Ключові слова:** трансплантатія нирки, "0"-біопсії, морфологічна діагностика, функція й виживання алотрансплантату.

**Trailin A.V.** Donor tissue characteristics influence cadaver kidney allograft (KAG) function during first posttransplant year // Украинский морфологический альманах. – 2009. – Том 7, №4. – С. 123-126.

KAG function in the first year programs its survival. In this study we sought to determine the association between histologic changes on «0»-biopsies and changes in graft function during first-year after transplantation.

The retrospective analysis of the influence of histological changes in donor kidneys on the KAG function during first-year was conducted in 75 recipients of a cadaveric kidney. KAG function in the first year is programmed by histological changes in all compartments of donors kidney - glomeruli, tubuli, vessels and interstitium. Influence of histological changes is time-dependent: the effect of ischemic damage shows up quickly, but disappeared after 6 months; the effect of arteriolo-hyalinosis and arteriosclerosis begins to show up later – since 6 months; changes in glomeruli have influence on a KAG function in 3 months and 1 year; interstitial fibrosis in cortex and medulla negatively influences KAG function on the extent of all first year. Our data argue for the necessity of «0»-biopsies examination for the prediction of KAG subsequent function.

**Key words:** kidney transplantation, «0»-biopsies, morphological diagnostics, allograft function and survival.

В настоящее время отдаленные результаты трансплантации почки остаются неудовлетворительными [11]. Риск развития хронической дисфункции ПАТ определяется сочетанным воздействием повреждающих факторов иммунной и неиммунной природы на всех стадиях его жизни [14].

Среди неиммунных факторов одним из наиболее значимых является состояние пересаженного органа. Первую информацию о пригодности почки для пересадки дают результаты клиничко-лабораторных исследований. Вместе с тем, как показывает практика, функция ПАТ не всегда коррелирует с его морфологией. Во многих центрах оценка пригодности почки для трансплантации осуществляется визуально при ее макроскопическом обследовании [3]. Однако наиболее ценным методом оценки является гис-

тологическое исследование биоптата донорской почки [2, 6, 7].

Данное исследование проведено с целью выявления морфологических предикторов нарушения функции ПАТ в течение первого года после трансплантации, поскольку функция ПАТ в этот период, и ее индикаторы - сывороточный креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в 6 месяцев [10] являются важными параметрами, влияющими на долговременное выживание.

**Материал и методы исследования.** Материалом для исследования послужили 75 трансплантаций почки от трупных доноров (10 из них - NHBD, остальные – доноры с бьющимся сердцем и диагностированной смертью мозга). При всех пересадках выполнялись 2 протокольные биопсии: на дотрансплантационном этапе (по окончании периода холодовой ишемии) и

интратрансплантационном этапе (через 30 минут после восстановления кровотока в почке).

Серийные парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, ШИК, трихромом по Массону. При обнаружении патологии клубочков срезы дополнительно окрашивали периодной кислотой-метенамином серебра для оценки состояния базальных мембран клубочковых капилляров.

Состояние канальцев характеризовали по следующим параметрам: распространенность (0-4) ишемического повреждения (ИП) канальцевого эпителия до и после реперфузии, степень атрофии канальцев (АК, 0-4) в зависимости от процента пораженной паренхимы [1]. Состояние стромы оценивалось по площади фиброза интерстиция в срезах (0-4) отдельно для коркового (ИФ) и мозгового вещества почек (ИФм). В клубочках оценивали: наличие утолщения базальных мембран (БМ, 0-4), увеличение мезангиального матрикса (ММ, 0-4), клеточность (0/1), процент полностью склерозированных клубочков (ПСК, 0-100), процент клубочков с полным и сегментарным склерозом (ПССК, 0-100) [1]. При оценке клеточности за «0» принимали нормальное количество клеток в клубочках (80-120), за «1» - гиперклеточность. Степень сужения просвета артерий за счет артериосклероза (АС) оценивалась в наиболее пораженных из них по шкале (0-4) [1]. Степень артериологалиноза (АГ) также оценивали в баллах в зависимости от степени сужения и количества пораженных артериол (0-4).

Ретроспективно были проанализированы истории болезни и амбулаторные карты реципиентов для оценки уровня креатинина в крови. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле Кокрофта-Гаульта. Оценивали цензурированную смертью с функционирующим ПАТ потерю графтов в течение 3-х летнего периода наблюдений.

Результаты выражали в виде медианы и межквартильного размаха. Достоверность отличий между тремя группами сначала оценивалась с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскелла-Уоллиса, а для попарного сравнения групп использовались Mann-Whitney

**Таблица 1.** Влияние морфологических изменений в донорских почках на концентрацию сывороточного креатинина (приведены только до-стоверные данные). Beta – стандартизованный коэффициент регрессии.

Оцениваемые параметры	3 месяца		6 месяцев		1 год	
	Beta	p	Beta	p	Beta	p
ИП после реперфузии	0,40	0,006	0,33	0,007		
БМ	0,33	0,006				
ПСК (%)	0,24	0,05				
АС			0,25	0,05	0,29	0,03
АГ			0,38	0,003		

За период с 1991 по 2000 в мире отмечалось улучшение функции ПАТ трупного происхождения: СКФ в 6 месяцев возросла от 49,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> до 54,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [8]. Средняя СКФ в 6 месяцев у наших пациентов составила 65±21 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

СКФ в 3 месяца у наших пациентов досто-

У-тест. Выживание ПАТ оценивалось по методу Каплан-Мейер [13]. Для оценки влияния отдельных гистологических изменений на выживаемость ПАТ применяли логрэнк тест. Влияние гистологических изменений в донорской почке на функцию ПАТ оценивалось методом множественной регрессии. Все виды анализа выполнялись с использованием программы Стати-стика 7,0 (StatSoft Inc., USA). Отличия между группами и предсказательная ценность критерия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Актуарная 1-годичная выживаемость ПАТ составила 100%, 2-летняя – 95%, 3-летняя – 93%. Эти показатели соответствуют мировым стандартам [11]. Не было установлено достоверного влияния ни одного из морфологических параметров на актуарную выживаемость ПАТ, что, по-видимому, обусловлено ее высоким уровнем.

Первые месяцы послеоперационного периода во многом определяют судьбу пересаженной почки [10]. Клинически, первыми признаками хронической недостаточности ПАТ являются повышение креатинина в сыворотке крови, снижение СКФ и остро развивающаяся протеинурия [10].

Применение метода множественной регрессии позволило установить морфологические предикторы концентрации креатинина (табл. 1) и СКФ (табл. 2) в 3, 6 и 12 месяцев. Концентрация креатинина в 3 месяца достоверно (и в наибольшей степени – Beta=0,40) зависела от степени ИП в интраоперационных биопсиях, а также от степени утолщения БМ клубочков, и %ПСК. Концентрация креатинина в 6 месяцев достоверно зависела от степени ИП в интраоперационных биопсиях, степени артериосклероза и артериологалиноза, причем последний оказывал наибольшее влияние (Beta=0,38). Следует отметить, что более чем на 105 тысячах реципиентов ретроспективно было показано, что имеется четкая связь концентрации сывороточного креатинина в 6 месяцев, и выживания ПАТ в сроки 1 год и 5 лет [10]. Концентрация креатинина в 1 год достоверно зависела от степени артериосклероза в ПАТ на момент пересадки.

верно и негативно зависела от степени ИП в интраоперационных биопсиях, степени ИФ коры и %ПССК, причем изменения в клубочках оказывали наименьшее влияние СКФ в 6 месяцев достоверно и негативно зависела от степени ИП в интраоперационных биопсиях, степени ИФ коры и артериологалиноза, причем по-

следний оказывал наибольшее влияние (Beta=-0,36). СКФ в 1 год достоверно и негативно зависела от степени ИФ мозгового вещества и %ПСК на момент пересадки. В этом сроке эффект доли склерозированных клубочков превалировал (табл. 2).

Таким образом, эффект степени ИП - про-

**Таблица 2.** Влияние морфологических изменений в донорских почках на СКФ. Beta – стандартизованный коэффициент регрессии.

Оцениваемые параметры	3 месяца		6 месяцев		1 год	
	Beta	p	Beta	p	Beta	p
ИП после реперфузии	-0,45	0,002	-0,31	0,02		
ИФ	-0,49	0,004	-0,30	0,04		
ИФ <sub>м</sub>					-0,29	0,04
ПСК (%)					-0,46	0,01
ПССК (%)	-0,32	0,017				
АГ			-0,36	0,01		

Изменения в клубочках начинают оказывать влияние на функцию ПАТ уже в 3 месяца, а затем, по-видимому, компенсируются за счет гиперфльтрации в неповрежденных клубочках к 6 месяцам. К 1 году их эффект усиливается и вновь приобретает достоверное влияние на функцию ПАТ (видимо, вследствие прогрессирования патологии). Согласно данным Muramatsu M. и соавт. [4], гломерулосклероз в “0”-биопсиях значительно усугубляет последующие морфологические изменения в ПАТ и краткосрочный прогноз (но не долговременный). Интерстициальный фиброз коркового и мозгового вещества негативно влияет на функцию ПАТ на

протяжение всего первого года.

Далее все гистологические изменения в ПАТ на момент пересадки были классифицированы как легкие (0-1-2 степень - гр. 1) и выраженные (3-4 степень - гр. 2) и показатели функции ПАТ сравнены в 2-х группах. Состояние фильтрационного барьера было достоверно связано с функцией ПАТ (табл. 3, 4): выраженная степень утолщения БМ закономерно приводила к достоверно более высоким показателям креатинина ( $p < 0,05$ ) крови (и соответственно, более низким показателям СКФ -  $p < 0,05$ ) в 3 и 6 месяцев, а выраженная степень увеличения ММ – влияла только на показатель креатинина крови в 3 месяца ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 3.** Уровни сывороточного креатинина в 3, 6 и 12 месяцев после трансплантации у пациентов легкими (гр.1) и выраженными (гр.2) гистологическими изменениями в донорских почках.

Оцениваемые параметры	Креатинин 3 мес.		Креатинин 6 мес.		Креатинин 12 мес.	
	Гр1	Гр2	Гр1	Гр2	Гр1	Гр2
ИП до	118 (104-154)	128 (107-160)	130 (105-152)	131 (103-170)	139 (119-173)	120 (102-140)
ИП после	107 (95-121)	128 (106-160)	112 (92-157)	132 (106-163)	130 (106-148)	125 (104-149)
ИФ	119 (104-160)	138 (111-158)	128 (100-155)	140 (128-170)	122 (103-141)	142 (112-168)
ИФ <sub>м</sub>	116 (103-157)	135 (109-159)	128 (99-158)	133 (120-168)	120 (96-146)	136 (111-159)
АК	117 (104-160)	135 (109-159)	128 (99-165)	133 (115-152)	120 (102-176)	134 (112-145)
БМ	113 (101-139)	150 (114-175)	126 (93-151)	147 (128-176)	126 (104-141)	135 (104-177)
ММ	114 (104-144)	154 (117-165)	130 (100-159)	133 (123-170)	123 (102-141)	136 (107-168)
Клеточность	115 (95-160)	128 (109-156)	119 (93-150)	137 (113-168)	125 (99-177)	123 (105-149)
СК (%)	117 (104-156)	128 (102-160)	128 (103-152)	145 (115-172)	120 (101-144)	136 (119-206)
АС	117 (104-154)	142 (109-176)	128 (101-158)	151 (135-176)	124 (104-145)	191 (106-282)
АГ	117 (104-156)	136 (109-159)	128 (101-150)	168 (145-189)	120 (102-141)	168 (123-269)

Гиперклеточность клубочков была связана со снижением СКФ в 6 месяцев (табл. 4,  $p < 0,05$ ). Гиперклеточность может свидетельствовать о воспалительной природе поражения и формироваться за счет пролиферации мезангиальных, эпителиальных, эндотелиальных клеток. В то же время, определенный вклад в формирование показателя клеточности клубочков вносят инфильтрирующие его лейкоциты. Поэтому трансплантаты, клубочки которых в большей степени инфильтрированы лейкоцитами, подвержены более высокому риску развития ОРО в ранний послеоперационный период.

В случае, если %ГС в имплантационных биопсиях превышал 10%, то концентрация креатинина в 1 год была достоверно ( $p < 0,05$ ) повышена (а

СКФ снижена -  $p < 0,05$ ) по сравнению %ГС менее 10% (табл. 3, 4). По данным литературы, степень ГС в донорских почках является независимым предиктором СКФ в 3 месяца [6, 7].

Выраженная степень ИФ приводила к более низким показателям СКФ в 1 год ( $p < 0,05$ , табл. 4).

Изменения сосудов ПАТ оказывали достоверное негативное влияние на функцию ПАТ. Выраженная степень артериосклероза провоцировала достоверно более высокие показатели креатинина сыворотки (и низкую СКФ) на всех этапах наблюдения ( $p < 0,05$ , табл. 3, 4). Выраженная степень артериологалиноза вела к снижению СКФ на всех этапах наблюдения, хотя креатинин был повышен только в 6 и 12 месяцев ( $p < 0,05$ , табл. 3, 4).

**Таблица 4.** СКФ в 3, 6 и 12 месяцев после трансплантации у пациен-тов легкими (гр.1) и выраженными (гр.2) гистологическими изменениями в донорских почках.

Оцениваемые параметры	СКФ 3 мес.		СКФ 6 мес.		СКФ 12 мес.	
	Гр1	Гр2	Гр1	Гр2	Гр1	Гр2
ИП до	65 (53-77)	59 (44-72)	61 (50-75)	58 (44-74)	60 (42-73)	65 (47-75)
ИП после	63 (59-76)	60 (46-74)	62 (49-85)	61 (46-75)	61 (48-70)	63 (45-74)
ИФ	63 (49-76)	52 (43-70)	62 (50-75)	46 (37-66)	65 (47-76)	50 (38-67)
ИФм	63 (49-76)	57 (45-74)	64 (51-75)	57 (45-74)	65 (45-76)	60 (43-68)
АК	63 (48-74)	59 (42-46)	60 (50-76)	61 (45-74)	64 (45-76)	59 (47-70)
БМ	66 (49-77)	53 (44-67)	66 (51-76)	52 (38-67)	63 (48-76)	62 (42-73)
ММ	63 (48-76)	51 (45-73)	61 (50-74)	56 (37-77)	61 (47-75)	67 (40-73)
Клеточность	71 (48-79)	60 (46-71)	68 (56-80)	55 (42-69)	61 (44-76)	64 (45-73)
СК (%)	63 (48-77)	59 (42-72)	62 (50-78)	57 (37-66)	64 (48-76)	52 (33-68)
АС	63 (48-76)	47 (42-63)	62 (50-75)	45 (31-51)	64 (46-75)	32 (25-64)
АГ	63 (49-76)	47 (43-63)	66 (52-77)	43 (31-46)	64 (49-76)	38 (31-54)

В литературе имеются данные о связи васкулопатии донорских почек и снижения выживаемости ПАТ [12]. Так, например, в работе [9] показано, что более 50% «0»-биопсий характеризуются наличием фиброэластоза интимы артерий или артериологиперплазии, а в 18% биопсий степень сужения артерий достигает 25-50% и увеличивается с возрастом донора.

В случае такого значительного сужения у реципиентов отмечаются повышенные показатели креатинина сыворотки в 3 и 6 месяцев или потеря ПАТ в срок 1 год [2, 7].

Таким образом, нами показано, что преобладающая патология донорских почек (васкулопатия, гломерулопатия, ИФ) ведет к раннему нарушению функции ПАТ.

**Заключение.** Анализ полученных результатов показал зависимость исходного состояния донорской почки и функции ПАТ в течение первого года, что согласуется с данными других исследователей [2, 6, 7]. С целью прогнозирования нарушения функции ПАТ мы считаем целесообразным выполнять исследование «0»-биопсий для оценки состояния органа и определения риска нарушения функции ПАТ.

Обеспечить оптимальную функцию ПАТ в течение первого года можно путем сокращения времени холодовой ишемии, подбора оптимальной пары донор-реципиент, применением противоишемической и антирадикальной защиты во время операции, отказом от нефротоксических агентов и применением других терапевтических подходов, которым посвящен ряд обзоров [5, 12].

#### Выводы:

1. Функция ПАТ в первый год его жизни программируется морфологическими изменениями во всех компартментах донорской почки - клубочках, канальцах, сосудах и строме.

2. Влияние морфологических изменений времязависимо: эффект ИП наиболее сильно проявляется в срок 3 месяца, но нивелируется после 6 месяцев; эффект артериологиперплазии и артериосклероза начинает проявляться позже – начиная с 6 месяцев; изменения в клубочках оказывают влияние на функцию ПАТ в 3 месяца и в 1 год; интерстициальный фиброз коркового и мозгового вещества негативно влияет на функцию ПАТ на протяжении всего первого года.

3. Считаем целесообразным гистологическое исследование «0»-биопсий для прогнозирования последующей функции ПАТ.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Влияние состояния донорской почки на начальную функцию почечного аллотрансплантата / А.В. Траилин, Т.Н. Никоненко, А.С. Никоненко [и др.] // Украинский журнал нефрологии и диализа.- 2009.- Т.21, № 1.- С. 7-11
2. Adverse effect of donor arteriosclerosis on graft outcome after renal transplantation / E. Pokorná, S. Vitko, M. Chadimova [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant.- 2000.- Vol.15.- P. 705-710.
3. A Early Experience with Dual Kidney Transplantation in Adults using Expanded Donor Criteria / G. Remuzzi, J. Grinyo, P. Rugenenti [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol.- 1999.- V. 10.- P. 2591–2598.
4. Baseline glomerular sclerosis influences morphological changes, but not level of serum creatinine / M.Muramatsu, M.Miyagi, Y.Ishikawa [et al.] // Transplant Proc.- 2005.- V. 37, № 2.- P. 709-11.
5. Delayed graft function in kidney transplantation / N.Perico, D.Cattaneo, M.H.Sayegh, G.Remuzzi // Lancet-2004.- Vol. 364.- P. 1814–1827.
6. Donor Structural and Functional Parameters Are Independent Predictors of Renal Function at 3 Months / M. Ibernón, C. González-Segura, F. Moreso [et al.] // Transplant. Proc.- 2007.- V. - P. 2095–2098.
7. Evaluation of pre-implantation kidney biopsies: Comparison of Banff criteria to a morphometric approach / J.A. Lopes, F. Moreso, L. Riera [et al.] // Kidney International.- 2005.- Vol. 67.- P. 1595–1600.
8. Factors Associated with Improvement in Deceased Donor Renal Allograft Function in the 1990s / D.S. Keith, A. deMattos, M. Golconda [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol.- 2005.- V. 16.- P. 1512–1521.
9. Fibrous intimal thickening at implantation as a risk factor for the outcome of cadaveric renal allografts / J.L. Bosmans, A. Woestenburg, D.K. Ysebaert [et al.] // Transplant.- 2000.- V. 69, № 11.- P. 2388-2394.
10. First M.R. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients / M.R. First // Nephrol. Dial. Transplant.- 2003.- V. 18, P. i3–i6.
11. McDonald S. ANZDATA Registry Report 2004 / S.McDonald, L.Excell.- Adelaide: 2004.- 250p.
12. Halloran P.F. Delayed Graft Function: State of the Art / Philip Hal-loran and Lawrence Hunsicker // Am. J. Transplantation.- 2001.- Vol. 1.- P. 115-120.
13. Kaplan E.L. Nonparametric estimation from incomplete observations / E.L.Kaplan, P.Meier // J. Am. Stat. Assoc.- 1958.- V. 53.- P. 457–481.
14. Ponticelli C. Renal transplantation 2004: where do we stand today? / C.Ponticelli // Nephrol. Dial. Transplant.- 2004.- V.19, № 12.- P. 2937-2947.

Надійшла 25.10.2009 р.  
Рецензент: проф. С.А.Кашенко