

Применение гипербарической оксигенации в комплексной терапии больных после трансплантации почки в раннем послеоперационном периоде

М.В. Ромасенко, О.А. Левина, А.В. Пинчук, Р.В. Сторожев, О.Н. Ржевская

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Контакты: Ольга Аркадьевна Левина levina_olga@bk.ru

Введение. Посттрансплантационный острый канальцевый некроз (ОКН) является преимущественно ишемической травмой, обусловленной в основном развитием реперфузионного синдрома, нарушением микроциркуляции и усугублением гипоксии пересаженного органа. Одним из методов борьбы с общей и регионарной гипоксией, лежащей в основе развития ишемического повреждения трансплантата, служит гипербарическая оксигенация (ГБО), позволяющая осуществлять доставку кислорода к органам и тканям за счет растворения его в жидких средах организма. **Цель исследования** – оценка эффективности ГБО в комплексной терапии пациентов с тяжелым ишемическим повреждением трансплантата почки в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ течения раннего послеоперационного периода после трансплантации почки в 2 группах больных: основной (29 пациентов, получивших сеансы ГБО в комплексной терапии) и контрольной (24 пациента, получивших традиционную терапию). Сеансы ГБО проводили в одноместных лечебных барокамерах при режиме 1,2–1,6 АТА в течение 40 мин. Проводили корреляционный анализ связи времени холодовой ишемии трансплантата и таких показателей, как восстановление водовыделительной функции, нормализация уровня азотемии, уровень креатинина и мочевины, количество процедур гемодиализа в указанных сравниваемых группах.

Результаты. Проведенный анализ показал, что имеется прямая корреляционная связь между изучаемыми параметрами. Функция почечного трансплантата в основной группе восстанавливалась в более ранние сроки по сравнению с контрольной группой.

Выводы. Раннее включение ГБО в комплексное лечение после трансплантации почки способствует более быстрому восстановлению функции трансплантата. Проведенное исследование позволяет считать необходимым максимально раннее включение ГБО в комплексное лечение, проводимое в ранние сроки после трансплантации почки.

Ключевые слова: трансплантация почки, реперфузионный синдром, гипоксия, острый канальцевый некроз, гипербарическая оксигенация

Use of hyperbaric oxygenation in the combination therapy of posttransplant kidney patients in the early postoperative period

M.V. Romasenko, O.A. Levina, A.V. Pinchuk, R.V. Storozhev, O.N. Rzhetskaya

Research Institute for Emergency named after N.V. Sklifosovsky, Moscow

Background. Posttransplantation acute tubular necrosis (CTN) is mainly an ischemic injury caused predominantly by reperfusion syndrome, impaired microcirculation, and worsening hypoxia of a transplanted organ. Hyperbaric oxygenation (HBO) making possible the delivery of oxygen to organs and tissues, by dissolving it in the body's fluids, is one of the methods for combating systemic and regional hypoxia underlying the development of ischemic graft injury.

Objective: to evaluate the efficiency of HBO in the combination therapy of patients with severe ischemic kidney graft injury in the early postoperative period.

Subjects and methods. The early postoperative period after kidney transplantation was comparatively analyzed in 2 patient groups: study (29 patients were given HBO sessions in the combination therapy) and control (24 patients receiving traditional therapy) ones. HBO sessions were carried out in single-person medical altitude chambers at 1.2–1.6 ATA for 40 min. A correlation analysis was made between cold graft ischemia time and indicators, such as recovered water excretory function, normalized azotemia level, the level of creatinine and urea, and the number of hemodialysis sessions in the above comparison groups.

Results. The performed analysis has shown that there is a direct correlation between the parameters under study. In the study group, renal graft function recovered in the earlier periods than that in the control group.

Conclusion. The early incorporation of HBO into combination treatment after kidney transplantation contributes to prompter recovery of graft function. The conducted study permits one to consider that HBO should be incorporated as soon as possible into the combination treatment performed in the early period after kidney transplantation.

Key words: kidney transplantation, reperfusion syndrome, hypoxia, acute tubular necrosis, hyperbaric oxygenation

Современная гипербарическая медицина признана одним из важных компонентов междисциплинарной интенсивной терапии. Одним из направлений развития гипербарической оксигенации (ГБО) в последнее время является ее использование после трансплантации органов, в частности печени, почек, поджелудочной железы и др. [1–4]. Основным патофизиологический синдром, развивающийся при пересадке органов, – реперфузионный синдром, характеризующийся, как известно, каскадом сложных биохимических процессов, приводящих в конечном счете к энергетической клеточной недостаточности и нарушению функции органа в целом. В частности, почечный аллотрансплантат подвергается воздействию многочисленных повреждающих факторов в процессе изъятия и трансплантации: от агонального периода донора, операции забора и реваскуляризации органа до особенностей течения послеоперационного периода. Посттрансплантационный острый канальцевый некроз (ОКН) является преимущественно ишемической травмой, которая может быть усилена синергическим действием иммунологического ответа организма на чужеродный орган. ОКН представляет собой III степень ишемического поражения трансплантата и развивается, по разным данным, в 20–80 % случаев [5], по данным НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского – у 40–50 % реципиентов [6]. Пересаженная почка особенно чувствительна к ишемически-реперфузионным нарушениям и реоксигенации паренхимы в результате действия свободных кислородных радикалов, которые инициируют перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран. Кроме того, показано, что при реперфузии образуется пероксинитрит – высокореактивный радикал кислорода и оксида азота, обладающий выраженными цитотоксическими свойствами. В результате действия свободных кислородных радикалов и пероксинитрита происходит повреждение клеточных мембран, ДНК клеток и запускается механизм апоптоза. Ранние стадии реперфузионного синдрома характеризуются также ухудшением микроциркуляции за счет усиления выработки эндотелина, высвобождения провоспалительных цитокинов, лейкостаза, усугубляющих гипоксию пересаженной почки. В результате всего комплекса патогенных сдвигов развивается острая клеточная недостаточность с нарушением функции всех элементов нефрона, что приводит к развитию ОКН [7–12]. Клинически это проявляется тем, что ранний посттрансплантационный диурез в течение нескольких часов переходит в анурию.

Один из методов борьбы с общей и регионарной гипоксией, лежащей в основе развития ишемического повреждения трансплантата, заключается в ГБО, позволяющей осуществлять доставку кислорода к органам и тканям за счет растворения его в жидких средах организма. Патогенетическими предпосылками

для использования ГБО после трансплантации почки послужили представления о том, что ГБО обладает способностью подавлять проявления оксидативного и нитрозативного стресса, устранять дисбаланс в системе ПОЛ и антиоксидантной защиты организма, уменьшая таким образом основные проявления реперфузионного синдрома [13–17]. Кроме того, в ряде исследований под влиянием ГБО показано уменьшение выброса в кровь провоспалительных цитокинов [18], улучшение микроциркуляции в гипоксически поврежденном органе за счет улучшения реологических свойств крови, нормализации коагулологических показателей, уменьшения адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке, а также доказан ее иммуномодулирующий эффект, приводящий к возможности уменьшения дозы применяемых иммуносупрессоров, профилактике развития реакции отторжения и гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде [19–23]. Следует отметить, что все указанные эффекты ГБО получены при экспериментальных исследованиях. Работ, касающихся применения ГБО при трансплантации почки в клинической практике, в литературе нет. Имеется небольшое количество работ о применении ГБО при пересадке печени [24–26].

Цель исследования – оценка эффективности ГБО в комплексной терапии пациентов с тяжелым ишемическим повреждением трансплантата почки в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы

За период с января 2009 по октябрь 2010 г. в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского было выполнено 148 трансплантаций трупных почек. Для данного исследования были отобраны пациенты после пересадки почки с тяжелым ишемическим повреждением трансплантата и развившимся ОКН. Основным критерием отбора было проведение заместительной почечной терапии в раннем послеоперационном периоде в связи с отсроченной функцией почечного аллотрансплантата (ПАТ). Из 58 пациентов с отсроченной функцией ПАТ мы исключили тех, у кого функция пересаженной почки не восстановилась, а также 1 пациента, отказавшегося от проведения ГБО после первого сеанса вследствие клаустрофобии. Все больные были разделены на 2 группы: основную (29 пациентов, которым в раннем послеоперационном периоде проводились сеансы ГБО) и контрольную (24 пациента). Все пациенты до операции страдали хронической почечной недостаточностью (ХПН) в терминальной стадии. Средний возраст пациентов – 46,7 года в основной и 46,1 года – в контрольной группе. Структура заболеваний, приведших к терминальной ХПН, была схожей (табл. 1).

Сравниваемые группы были сопоставимы также и по донорскому фактору (табл. 2).

Таблица 1. Заболевания, приведшие к терминальной ХПН

Заболевание	Основная группа	Контрольная группа
Сахарный диабет 1-го типа	1	1
Сахарный диабет 2-го типа	4	4
Хронический гломерулонефрит	7	12
Почечно-каменная болезнь, хронический пиелонефрит	4	1
Поликистоз почек	5	0
Системные васкулиты	3	2
Врожденная аномалия развития мочевыводящей системы	0	2
Прочие	3	2

Таблица 2. Донорские факторы, влияющие на восстановление функции почечного аллотрансплантата

Фактор	Основная группа	Контрольная группа	p
Возраст донора, лет	42,9 ± 9,9	42,3 ± 11,0	0,95
Длительность холодовой ишемии, ч	12,5 ± 4,4	13,7 ± 7,7	0,99
Доноры со смертью мозга, n (%)	10 (34)	9 (37)	0,5
Смерть донора от черепно-мозговой травмы, n (%)	21 (72,4)	16 (66,7)	0,4
Смерть донора от острого нарушения мозгового кровообращения, n (%)	8 (27,6)	8 (33,3)	0,4

Пациентам в основной группе сеансы ГБО начинали в максимально ранние сроки после операции (от нескольких часов до 1 сут). Сеансы проводили в реанимационной барокамере Sechrist 2800 (США) или барокамерах БЛКС-303М и БЛКС-307 при режиме 1.2–1.6 АТА в течение 40 мин.

Больным было проведено от 3 до 15 сеансов ГБО. Основными причинами раннего прекращения терапии ГБО были: обострение лор-патологии, трудно-контролируемая артериальная гипертензия, клаустрофобия.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica, версия 8.0.

Результаты

Для оценки результатов лечения пациентов после трансплантации почки, осложнившейся развитием ОКН, нами было выбрано несколько параметров, характеризующих клиническую эффективность терапии. Основными показателями были сроки восстановления водовыделительной функции почечного трансплантата и сроки нормализации уровня азотемии. Кроме того, сравнивали количество процедур гемодиализа, проведенных до восстановления функции трансплантата, уровень креатинина и мочевины к моменту выписки и длительность госпитализации.

Проводили регрессионный анализ между указанными показателями и временем холодовой ишемии почечного трансплантата (как одного из главных факторов, влияющих на исход пересадки почки) с построением графиков зависимости (линия регрессии) и вычислением коэффициента детерминации (r²). Проведенный анализ показал, что имеется прямая корреляционная связь между этими параметрами (рис. 1–6).

В группе больных, получавших ГБО, отмечены более быстрое восстановление диуреза, нормализа-

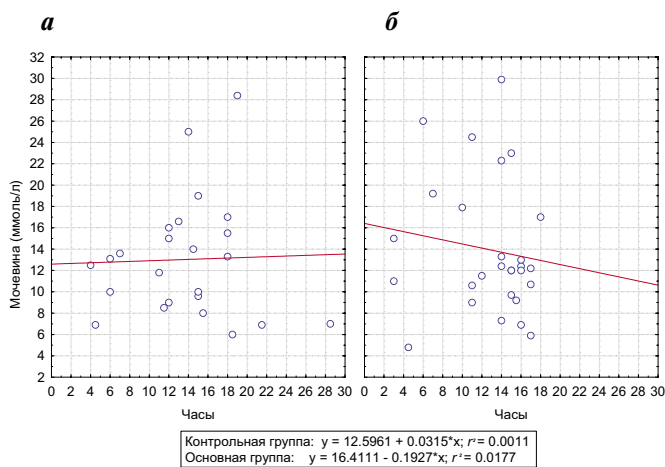


Рис. 1. Уровень мочевины (У) в зависимости от времени холодовой ишемии (Х) в контрольной (а) и основной (б) группах

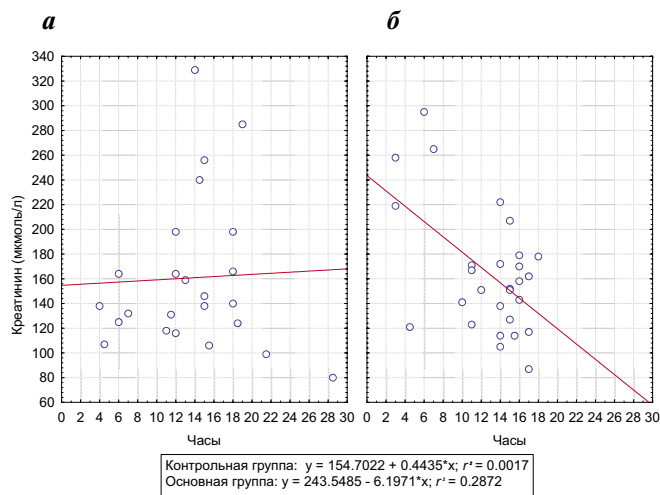


Рис. 2. Уровень креатинина (У) в зависимости от времени холодовой ишемии (Х) в контрольной (а) и основной (б) группах

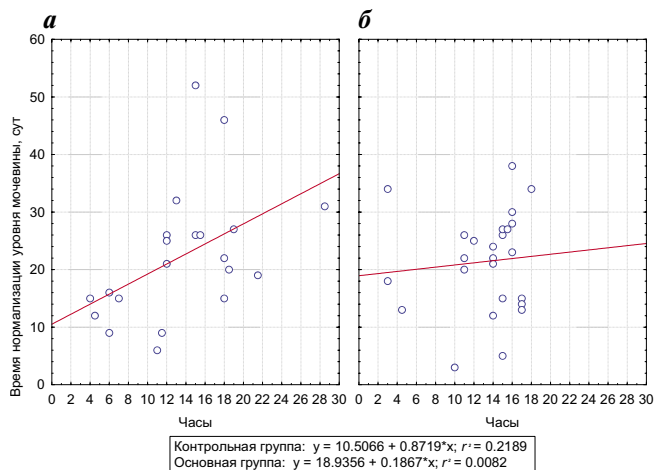


Рис. 3. Время нормализации уровня мочевины в контрольной (а) и основной (б) группах

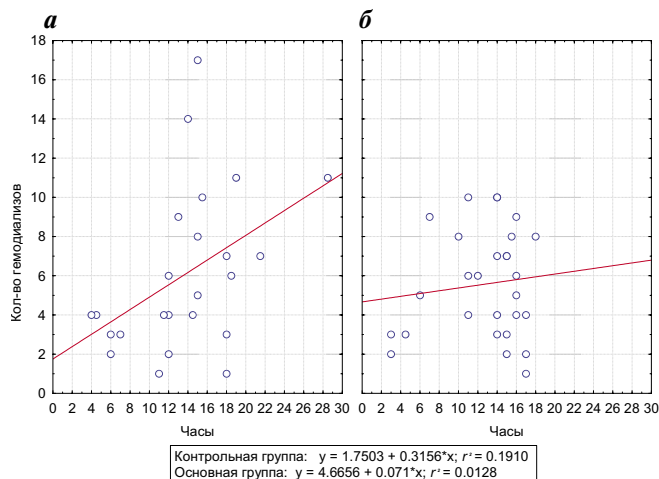


Рис. 5. Количество процедур гемодиализа в контрольной (а) и основной (б) группах

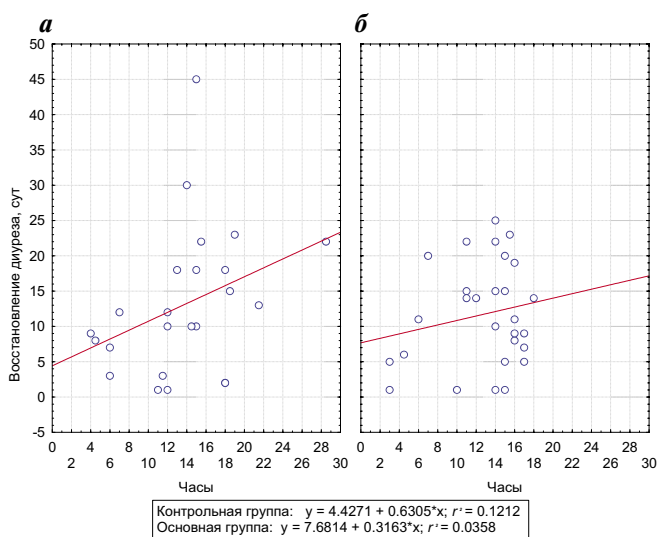


Рис. 4. Сроки восстановления диуреза в контрольной (а) и основной (б) группах

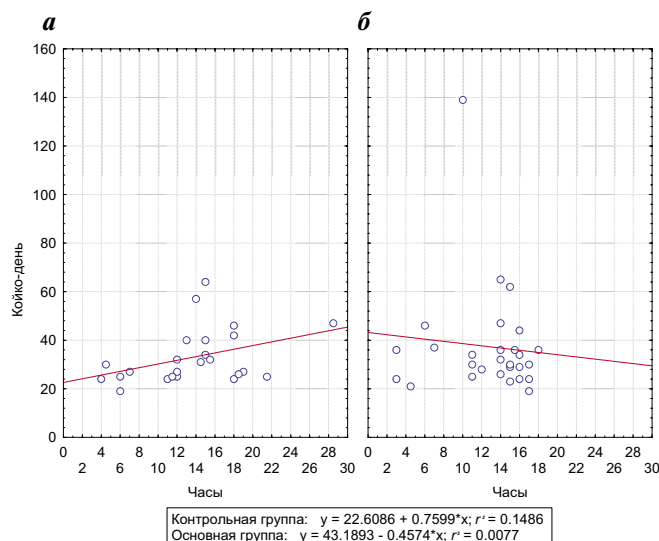


Рис. 6. Сроки пребывания больного в стационаре в контрольной (а) и основной (б) группах

ция уровня мочевины. Кроме того, выявлена прямая корреляционная связь между временем холодовой ишемии трансплантата и показателями креатинина и мочевины к моменту выписки больного из стационара. Такая же связь обнаружена для количества гемодиализов и сроков пребывания больного в стационаре. При этом, как видно из приведенных графиков, нормализация уровня азотемии, разница в сроках восстановления диуреза и нормализации показателей азотистого обмена в основной и контрольной группах более выражена у пациентов с более длительным периодом холодовой ишемии, т. е. с более тяжелым ишемическим поражением почечного трансплантата. Полученные результаты совпадают с данными экспериментальных исследований, показавших эффек-

тивность ГБО при острой почечной недостаточности ишемического генеза с развитием реперфузионного синдрома [12, 16, 17], а также после трансплантации органов, в том числе почки [4].

Выводы

Анализ полученных результатов показал, что раннее включение ГБО в комплексное лечение после трансплантации почки способствует более быстрому восстановлению функции трансплантата, оцениваемой по основным клиническим критериям. Проведенное исследование позволяет считать необходимым максимально раннее включение ГБО в комплексное лечение, проводимое в ранние сроки после трансплантации почки.

1. Sawai T., Niimi A., Takahashi H., Ueda M. Histologic study of the effect of hyperbaric oxygen therapy on autogenous free bone grafts. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54(8):975–81.
2. Kutlay M., Colak A., Demircan N. et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on fetal spinal grafts: an experimental study. *Undersea Hyperb Med* 2000;27:205–13.
3. Juang J.-H., Hsu B.R.S., Kuo C.H. et al. Beneficial effects of hyperbaric oxygen therapy on islet transplantation. *Cell Transplant* 2002;11(2):95–101.
4. Muradlidharan V., Cristophi C. Hyperbaric oxygen therapy and liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2007; 9(3):174–82.
5. Трансплантология. Руководство. Под ред. В.И. Шумакова. Гл. 1. Трансплантация почки. М.: Медицина, 1995; с.183–210.
6. Хубутя М.Ш., Пинчук А.В. Трансплантация почки. В кн.: Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре. Под ред. М.Ш. Хубутя. М., 2011; с. 144–72.
7. Piper H.M., Garcia-Dorado D., Ovize M. A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 1998;38:291–300.
8. Mashlach E., Sela S., Winaver J. et al. Renal ischemia-reperfusion injury: contribution of nitric oxide and renal blood flow. *Nephron* 1998;80:458–67.
9. Kihara K., Ueno S., Sakoda M., Aikou T. Effects of hyperbaric oxygen exposure on experimental hepatic ischemia reperfusion injury: relationship between its time and neutrophil sequestration. *Liver Transpl* 2005;11(12):1574–80.
10. Wang W., Jittikanont S., Falk S.A. et al. Interaction among nitric oxide, reactive oxygen species and antioxidants during endotoxemia-related acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284(3):532–7.
11. Thom S. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol* 2008;106(3):988–95.
12. Rubinstein I., Abassi Z., Milman F. et al. Hyperbaric oxygen treatment improves GFR in rat with ischemia/reperfusion renal injury: a possible role for the antioxidant/oxidant balance in the ischemic kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):428–36.
13. Kolski J., Mazolewski P.J., Stephenson L.L. et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on testicular ischemia-reperfusion injury. *J Urol* 1998;160(2):601–4.
14. Buras J. Basic mechanism of hyperbaric oxygen in the treatment of ischemia-reperfusion injury. *Int Anesthesiol Clin* 2000; 38(1):91–109.
15. Ozden T., Uzun H., Bohloli M. et al. The effect of hyperbaric oxygen treatment on oxidant and antioxidant levels during liver regeneration in rats. *Tohoku J Exp Med* 2004;203 (4):253–65.
16. Gurer A., Ozdogan M., Gomceli I. et al. Hyperbaric oxygenation attenuates renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplant Proc* 2006; 38(10):3337–40.
17. Solmazgul E., Uzun G., Cermik H. et al. Hyperbaric oxygenation attenuates renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Urol Int* 2007;78(1):82–5.
18. Benson R., Minter L.M., Osborne B.A. et al. Hyperbaric oxygen inhibits stimulus induced proinflammatory cytokine synthesis by human blood derived monocyte macrophages *Clin Exp Immunol* 2003;134:57–62.
19. Mizuguchi T. Hyperbaric oxygen stimulated cell proliferation and normalizes multidrug resistance protein-2 protein localization in primary rat hepatocytes. *Wound Repair Regen* 2005;6(13):551–7.
20. Labrousche S., Javorschi S., Leroy D. et al. Influence of hyperbaric oxygen on leukocyte functions and haemostasis in normal volunteer dives. *Thromb Res* 1999; 96:309–15.
21. Larson J.L., Stephenson L.L., Zamboni W.A. Effect of hyperbaric oxygen on neutrophil CD 18 expression. *Plast Reconstr Surg* 2000;4(105):1375–81.
22. MacKenzie D.A., Sollinger H.W., Hullett D.A. et al. Decreased immunogenicity of human fetal pancreas allografts following hyperbaric oxygen culture. *Transplant Proc* 2003;35(4): 1449–502.
23. Miao G., Ostrowski R. P., Mace J. et al. Dynamic production of hypoxia- Induction factor -1 (alfa) in early transplanted islets. *Am J Transplantation* 2006;6(11):2636–43.
24. Mazariegos G.V., O'Toole K., Miele L.A. et al. Hyperbaric oxygen therapy for hepatic artery thrombosis after liver transplantation in children. *Liver Transpl Surg* 1999;5(5):429–36.
25. Dubost T., Goubaux B., Duhalde M. et al. Use of hyperbaric oxygen for hepatic artery thrombosis following adult orthotopic liver transplantation. *Eur J Anesthesiol* 2002;19(3):223–4.
26. Suehiro T., Shimura T., Okamura K. et al. The effect of hyperbaric oxygen treatment on postoperative morbidity of left lobe donor in living donor adult liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2008;55(84):1014–9.