



ДЯТЕЛ В.В.², ЩУР О.В.¹, САМЧУК О.О.^{1,2},
МАТОЛІНЕЦЬ О.В.^{1,2}, ОВЕЧКО М.Є.²

ГІПОТЕРМІЧНА МАШИННА ПЕРФУЗІЯ НИРКИ ЯК ІНСТРУМЕНТ ПОДОВЖЕННЯ БЕЗПЕЧНОГО ЧАСУ ХОЛОДОВОЇ ІШЕМІЇ

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

² КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатoproфільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги», Львів, Україна

Вступ. Гіпотермічна машинна перфузія (ГМП) є ефективним інструментом протекції органу від ішемічно-реперфузійного ушкодження. На жаль, чітких даних про тривалість безпечного часу ішемії при трансплантації нирки з використанням ГМП обмаль. Ми презентуємо випадок першого в Україні використання ГМП при трансплантації нирки, як приклад його ролі в розширенні логістичних можливостей центру трансплантації.

Опис випадку. В центрі трансплантації у місті Львові була проведена трансплантація нирки від донора-трупа. Вилучення органів проводилось у місті Одеса. Зважаючи на тривалий час ішемії було використано ГМП. Загальний час ішемії склав 23,5 години, проте жодних симптомів ішемічно-реперфузійного ушкодження виявлено не було. Ранній післяопераційний період пройшов без ускладнень.

Висновки. Загальний час ішемії з використанням ГМП тривалістю близько 24 годин може бути безпечним, проте це питання потребує подальших досліджень.

Ключові слова: трансплантація нирки, гіпотермічна машинна перфузія, час холодової ішемії, клінічний випадок.

ВСТУП

Трансплантація нирки є золотим стандартом у лікуванні термінальної стадії хронічної хвороби нирок. Одним із найважливіших принципів трансплантології є максимальне зменшення часу ішемії органу та його захист від ішемічно-реперфузійного пошкодження. У здоровому стані гомеостатичні механізми забезпечують доставку достатньої кількості кисню та поживних речовин до ниркової тканини, що призводить до балансу між використанням аденозинтрифосфату (АТФ) і його регенерацією. Після забору органу припинення кровотоку припиняє надходження кисню та поживних речовин (викликаючи теплову ішемію). Це викликає анаеробне перемикання, яке призводить до виснаження запасів АТФ і накопичення шкідливих побічних продуктів метаболізму, таких як активні

форми кисню (АФК) і молочна кислота. Холодова ішемія (охолодження органу) навмисно впроваджується, щоб уповільнити виснаження АТФ і ушкодження, яке може виникнути при тепловій ішемії. Відновлення кровотоку стимулює регенерацію АТФ, але призводить до іншого порушення (ішемічного реперфузійного ушкодження), яке виникає як наслідок шкідливих процесів, ініційованих тепловою та холодовою ішемією – табл. 1 [1].

У 2022 році українська трансплантологія зіштовхнулася з серйозним викликом – війною РФ проти України. Основним засобом скорочення часу ішемії є якісна логістика - неможливість використання авіації та інші обмежувальні заходи, пов'язані із воєнним станом, значно ускладнили її. Одним із методів вирішення логістичних проблем

Для кореспонденції: ДЯТЕЛ ВОЛОДИМИР, лікар-хірург центру трансплантології ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатoproфільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги», 79059, м. Львів, вул. Івана Миколайчука, 9.
E-mail: volodimir.dyatel@gmail.com. Телефон: +380992817546

Таблиця 1. Огляд зміни середовища тканини трансплантата між моментом забору органів та імплантацією. Стрілкою вказаний напрям змін.

Здорова тканина (37°C)	Теплова ішемічна фаза(≤37°C)	Холодова ішемічна фаза(4-8°C)	Фаза реперфузії (37°C)	
+кисень +поживні речовини	– кисень – поживні речовини	обмежено кисень обмежено поживні речовини		+кисень +поживні речовини
✓аеробне дихання ✓активний транспорт електронів	*аеробне дихання ✓анаеробний шлях	✓сповільнення виснаження АТФ ✓лактацидоз ✓підвищена продукція АФК	✓аеробне дихання ✓активний транспорт електронів	✓вивільнення АФК ✓імунна активація
✓підтримка АТФ	*підтримка АТФ ✓лактацидоз підвищена продукція активних форм кисню		✓регенерація АТФ	✓ушкодження клітин
↓ клітинний гомеостаз	ушкодження клітин	сповільнення ушкодження клітин	клітинний гомеостаз проти ушкодження клітин, що триває	

стало впровадження гіпотермічної машинної перфузії (ГМП), яка має низку переваг.

СТАН ПРОБЛЕМИ

В систематизованому огляді Tingle S. J. et al. Доводять, що ГМП знижує частоту відтермінованої функції трансплантату нирки. Продемонстровано кращу виживаність трансплантату, що було очікувано, зважаючи на те, що відтермінована функція є давно відомим несприятливим прогностичним фактором для тривалості функціонування органу [2]. Також вказується, що у разі виникнення відтермінованої функції трансплантату, ГМП зменшує її тривалість. Окрім того, дослідники вказують, що цей метод є економічно ефективним [3]. Проте, на цей час дана технологія не є рутинною, а традиційна статична холодова консервація залишається найпопулярнішим методом, оскільки нирка має доволі тривалий безпечний час ішемії. З початком війни почали виникати ситуації, коли без використання авіації час ішемії нирки міг становити більше 24 годин. В цій ситуації єдиним доступним методом протекції органу від критичної ішемії було запровадження ГМП у нашому закладі. На жаль, інформації про безпечний час ішемії з використанням ГМП є обмаль. Фірма ExVivo, перфузійними апаратами якої користується наш центр трансплантації, заявляє про безпечність виконання машинної перфузії до 24 годин. У зв'язку із цим теоретично втрачається сенс її використання з метою профілактики критичної ішемії.

Цікавим є ретроспективний огляд Adani G.L. et al. Дослідники порівнювали групу, де виконувалась трансплантація нирки в ургентному порядку після традиційної статичного холодового зберігання, та групу, де операційне втручання виконувалося в плановому порядку, але використовувалась оксигенована гіпотермічна машинна перфузія. Медіана часу ішемії складала 11 годин 25 хвилин та 29 годин 57 хвилин у цих групах відповідно. Не було виявлено відмінностей між групами стосовно частоти розвитку відтермінованої функції, післяопераційних ускладнень, епізодів гострого відторгнення, а рівні креатиніну через 1 рік спостереження були співставні між групами [4]. Це вказує на ГМП як на потенційно ефективний інструмент для розширення логістичних можливостей центру трансплантації, особливо в умовах воєнного стану. Але думки з цього питання неоднозначні. J. Koh et al. в проспективному рандомізованому контрольному дослідженні Machine Preservation Trial порівнювали групи статичної холодової консервації та гіпотермічної машинної перфузії. Трансплантати рандомізували таким чином, що в кожного донора одна нирка зберігалась в класичних умовах, а контралатеральна в умовах гіпотермічної машинної перфузії. Згідно з результатами цього дослідження зниження частоти відтермінованої функції найчастіше спостерігалась в групі пацієнтів з часом холодової ішемії менше 10 годин, у групі більше 20 годин ця тенденція зберігалась, проте не була такою значущою. Дослідники припускають, що при збільшенні часу ішемії ГМП може не лише не мати переваг, а й навіть бути шкідливою. У підсумку автори не заперечують переваги ГМП при короткому часу ішемії, проте в групах з тривалим часом ішемії існують сумніви щодо її доцільності та безпечності. [5]

ОПИС ВИПАДКУ

Центром трансплант-координації було повідомлено про розподіл трансплантату нирки нашо-

му центру трансплантації. Донором був 54-річний чоловік, причиною смерті мозку якого став внутрішньомозковий крововилив. Пацієнт знаходився на стаціонарному лікуванні в одному із закладів охорони здоров'я міста Одеса, де було діагностовано смерть мозку та отримано згоду родини на проведення забору органів для трансплантації. Орієнтовний час доїзду складає близько 11 годин. З моменту повідомлення було відправлено транспорт з метою отримання зразків крові для проведення тестів на сумісність та бригаду хірургів. В процесі кондиціонування донор став нестабільним, було прийнято рішення про проведення забору органів в невідкладному порядку. В цей час перший автомобіль зі зразками крові лише виїхав з Одеси та був на зворотному шляху до Львова, а бригада хірургів знаходилася на під'їзді до Одеси. Зважаючи на ситуацію було прийнято рішення про застосування гіпотермічної машинної перфузії, оскільки розрахунковий час ішемії складав близько доби. Орган було передано бригаді забору через 3 години після вилучення. Користуючись можливостями використання спеціальних сигналів на транспорті час доїзду вдалось скоротити до 9 годин. На момент доставки органу до центру трансплантації час холодової ішемії складав 12 годин. За результатами тестів на сумісність та розподілу ЄДІСТ було викликано реципієнта. Пацієнт, віком 43 роки, страждав на хронічний гломерулонефрит з дитинства, у 2006 році хронічна хвороба нирок прогресувала до термінальної стадії – було розпочато нирково-замісну терапію шляхом перитоніального діалізу. У 2010 році пацієнту було виконано трансплантацію нирки від донора-трупа. Трансплантована нирка втратила свою функцію у зв'язку з хронічною дисфункцією трансплантату у 2021 році. Повторно було розпочато нирково-замісну терапію шляхом хронічного амбулаторного гемодіалізу – по 4 години тричі на тиждень. Час очікування на трансплантацію склав 2 роки. Пацієнт прибув в центр трансплантації, коли загальний час ішемії становив 18 годин. Після необ-

хідного об'єму підготовки пацієнту було виконано гетеротопічну трансплантацію нирки в ліву клубову ділянку. Операція відбулась без технічних особливостей. Загальний час ішемії склав 23 години 25 хвилин. Час статичного холодового зберігання склав 12 годин, час машинної перфузії 11 годин 25 хвилин. Варто відмітити, що одразу після реперфузії було відмічено виділення сечі. Трансплантат набув рівномірного рожевого забарвлення, його тургор був задовільним, жодних ознак, які характерні для реперфузії трансплантату з великим часом ішемії виявлено не було. Безпосередній післяопераційний період перебігав без ускладнень. Динаміка покращення лабораторних показників була задовільною (Таблиця 2). На 9 добу пацієнта в задовільному стані було виписано зі стаціонару. Нами було прораховано вартість цього випадку. Витрати на виконання цієї трансплантації склали 857 тис. гривень, що, зважаючи на тариф у 801 тис. гривень за виконання трансплантації нирки, зробило цей пролікований випадок нерентабельним. Слід зазначити, що даний клінічний випадок є першим застосуванням гіпотермічної машинної перфузії при трансплантації нирки в Україні.

Обговорення. Гіпотермічна машинна перфузія є безпечним і ефективним інструментом в сфері трансплантації нирки. Проте використання цього методу для вирішення логістичних проблем потребує чіткого розуміння та визначення безпечного часу ішемії. На жаль, досліджень, під час яких вивчають результати трансплантацій при тривалості ішемії, яка перевищує 24 години, обмаль. Однією з причин недостатнього використання НМР в Україні є висока вартість витратних матеріалів для апаратів машинної перфузії та відносна дешевизна медикаментозного забезпечення нирково-замісної терапії, оплати праці медичного персоналу. На нашу думку, варіантами вирішення цієї проблеми можуть бути наступні заходи. В першу чергу це включення ГМП в програму медичних гарантій та відповідну компенсацію коштів. Іншим варіантом здешевлення цієї технології може бути виконання

Таблиця 2. Динаміка результатів лабораторних досліджень за час перебування в стаціонарі.

Післяопераційна доба	Рівень креатиніну (мкмоль/л)	Рівень сечовини (ммоль/л)	Рівень калію (ммоль/л)	Розрахункова ШКФ (СКД-EPI)
1	325	15,2	3,9	20
2	292	14,2	3,9	23
3	269	13,5	3,9	25
4	235	13,1	3,6	30
5	200	12,1	3,2	36
6	208	12,2	4,2	34
7	161	11,5	4,6	47
8	200	11,5	4,9	36
9	189	10,7	4,8	39

перфузії двох нирок від посмертного донора одним апаратом. Цього можна досягти шляхом вилучення обох нирок en-blok та проведення трансаортальної перфузії.

Слід зазначити, що повний клінічний потенціал різних стратегій машинної перфузії в цілому ще не реалізований.

ВИСНОВКИ

1. Наведений клінічний випадок демонструє, що ішемія тривалістю близько 24 годин може бути безпечною, проте це питання потребує подальших досліджень.
2. В умовах нашої країни використання гіпотермічної машинної перфузії нирки є нерентабельним, але іноді це єдиний шанс зменшити ризики для пацієнта. Необхідно впроваджувати заходи для популяризації цієї технології в рутинній клінічній практиці.

Фінансування / Funding

Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest

Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /
All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval

Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /
This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 16.08.2024

Після доопрацювання / Revised: 20.09.2024

Прийнято до друку / Accepted: 28.11.2024

Опубліковано онлайн / Published online: 30.12.2024

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Smith TB, Nicholson ML, Hosgood SA. *Advances in Hypothermic and Normothermic Perfusion in Kidney Transplantation*. *Transplantation*. 2021; 2(4):460-477. <https://doi.org/10.3390/transplantation2040044>
2. Yokoyama, I., Uchida, K., Kobayashi, T., Tominaga, Y., Orihara, A., & Takagi, H. (1994). *Effect of prolonged delayed graft function on long-term graft outcome in cadaveric kidney transplantation*. *Clinical transplantation*, 8(2 Pt 1), 101-106.
3. Tingle, S. J., Figueiredo, R. S., Moir, J. A., Goodfellow, M., Talbot, D., & Wilson, C. H. (2019). *Machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
4. Adani, G. L., Pravisani, R., Tulissi, P., Isola, M., Calini, G., Terrosu, G., ... & Baccarani, U. (2021). *Hypothermic machine perfusion can safely prolong cold ischemia time in deceased donor kidney transplantation. A retrospective analysis on postoperative morbidity and graft function*. *Artificial Organs*, 45(5), 516-523.
5. Kox, J., Moers, C., Monbaliu, D., Strelnece, A., Treckmann, J., Jochmans, I., ... & Ploeg, R. (2018). *The Benefits of Hypothermic Machine Preservation and Short Cold Ischemia Times in Deceased Donor Kidneys*. *Transplantation*, 102(8), 1344-1350.

DIATEL V., SHCHUR O., SAMCHUK O., MATOLINETS N., OVECHKO M.

HYPOTHERMIC MASHINE PERFUSION AS A TOOL OF PROLONGATION OF SAFE COLD ISCHEMIA TIME IN KIDNEY TRANSPLANTATION. CASE REPORT

Introduction. Hypothermic machine perfusion (HMP) is an effective tool for organ protection against ischemia-reperfusion injury. However, we have not enough clear data about duration of safe cold ischemia time in a case of kidney transplantation with using HMP. We present a case of the first in Ukraine using of HMP in a case of deceased donor kidney transplantation as an example of role of HMP in the extending the logistic capabilities of transplant center.

Case report. Deceased donor kidney transplantation was performed in transplant center in Lviv. Graft was procured in Odesa. Due to long ischemic time HMP was used. Cold ischemic time was 23.5 hours, but no symptoms of ischemia-reperfusion injury were detected. The postoperative period passed without complication.

Conclusion. Cold ischemia time of about 24 hours with using HMP may be safe, but its issue requires further research.

Keywords: kidney transplantation, hypothermic machine perfusion, cold ischemia time, case report.

ВНЕСОК АВТОРІВ У ПІДГОТОВКУ СТАТТІ:

Дятел В.В., Овечко М.Є., Щур О.О. – створення концепції,

Дятел В.В., Овечко М.Є., Самчук О.О., Матолінець Н.В. – обробка результатів дослідження,

Дятел В.В., Щур О.О. – написання статті,

Щур О.О., Матолінець Н.В. – редактування та затвердження остаточного варіанта статті.