

AGNIESZKA LEPIESZA^{1, A–F}, PAWEŁ CHUDOBA^{1, A–F}, DOROTA KAMIŃSKA^{2, A–F},
ARTUR PUPKA^{1, A–F}, PATRYCJA ZALESKA^{1, A–F}

Metody redukcji czasu ciepłego niedokrwienia wykorzystywane w transplantacji nerek

Methods of Reduction of Warm Ischemic Time in Kidney Transplantation and Their Role of Early and Late Outcomes

¹ Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska

² Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska

³ Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska

A – koncepcja i projekt badania; B – gromadzenie i/lub zestawianie danych; C – analiza i interpretacja danych; D – napisanie artykułu; E – krytyczne zrecenzowanie artykułu; F – zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Streszczenie

Nerka jest najczęściej przeszczepianym narządem. Od lat obserwuje się zwiększenie liczby dawców o rozszerzonych kryteriach (expanded criteria donors – ECD), co powoduje pogorszenie kondycji przeszczepianych narządów. W ostatnim czasie także w Polsce dopuszczono ponadto prawnie możliwość pobierania narządów od dawców po nieodwracalnym zatrzymaniu krążenia (donor after cardiac death – DCD), co będzie wiązało się ze wzrostem tej liczby dawców w kolejnych latach, a każdy dawca DCD jest jednocześnie dawcą ECD. Jednym z głównych wyzwań transplantologii jest poprawa jakości przeszczepianych narządów. W niniejszej pracy przedstawiono dostępne dane o wpływie redukcji czasu ciepłego niedokrwienia (WIT) na późniejszą czynność przeszczepianej nerki. WIT może wpływać zarówno na wczesne, jak i odległe wyniki przeszczepianych nerek. Długi WIT zwiększa ryzyko wystąpienia opóźnionej funkcji przeszczepu (DGF). DGF zdecydowanie częściej występuje wśród dawców DCD. Jedną z przyczyn tego zjawiska jest właśnie znacznie dłuższy WIT w porównaniu z dawcami ze stwierdzoną śmiercią mózgu (donor after brain death – DBD). Tzw. WIT II, występujący w trakcie wykonywania zespołów naczyniowych w przeszczepianych nerkach, może być skrócony dzięki wykorzystaniu różnych rozwiązań technicznych. Autorzy niniejszego artykułu prezentują własny model polietylenowego worka. Konstrukcja tego worka, który składa się z trzech komór, umożliwia bezpieczne wykonywanie zespołów naczyniowych, utrzymując niską temperaturę przeszczepianej nerki. W artykule opisano także inne techniki wykorzystywane w celu redukcji WIT II. Wpływ czasu zespołów naczyniowych na wyniki przeszczepienia nie jest wciąż dobrze poznany. W niniejszej pracy przedstawiono najnowsze dane dotyczące wpływu WIT na wyniki przeżycia zarówno przeszczepu, jak i biorcy (Polim. Med. 2016, 46, 1, 71–77).

Słowa kluczowe: przeszczep nerki, zbiornik polietylenowy, opóźnienie funkcji graftu, technika worka z lodem, czas ciepłego niedokrwienia.

Abstract

Kidney is the organ transplanted most often. An increase in the number of expanded criteria donors (ECD) has been observed for years, and consequently the condition of transplanted organs worsened. In recent years, the possibility to recover organs from donors after cardiac death (DCD) became legally available in Poland, which will result in the increase of donors. Every DCD donor is at the same time ECD donor. One of the most important challenges the transplantology has to face is the improvement of the quality of transplanted organs. In this study the available data on the reduction of warm ischemic time (WIT) on transplanted kidney has been presented. WIT may influence early and late outcome of kidney allograft. Long WIT

increases the risk of delayed graft function (DGF). DGF occurs more often in transplanted kidneys from DCD. One of the main reasons for that is the fact that DCD have longer WIT compared to donors after brain death (DBD). So-called WIT II appearing during vascular anastomosis in kidney transplantation may be reduced by various techniques. The model of clear sterilized polyethylene bag developed by the authors has been presented. The construction of the bag, consisting of three compartments, allow to safely perform vascular anastomosis while keeping the temperature of the transplanted kidney low. The article describes as well other techniques used to decrease WIT II. The effect of anastomosis time on allograft outcome is still not well researched. The article presents the newest information regarding the influence of WIT on graft and patient survival (*Polim. Med.* 2016, 46, 1, 71–77).

Key words: kidney transplant, polyethylene bag, delayed graft function, ice bag technique, warm ischemia time.

Przeszczepienie nerki jest najlepszą metodą leczenia nerkozastępczego i najczęściej wykonywanym przeszczepieniem narządowym na świecie.

W Polsce rocznie wykonuje się ok. 1100 przeszczepień nerek. Zdecydowana większość to przeszczepienia od dawców zmarłych w mechanizmie śmierci mózgu (ang. deceased brain dead donors – DBD). Mniej niż 5% stanowią przeszczepienia od dawców żywych. W ostatnim czasie także w Polsce dopuszczono ponadto prawnie możliwość pobierania narządów od dawców po nieodwracalnym zatrzymaniu krążenia (ang. donor after cardiac death – DCD), co w przyszłości będzie wiązało się również ze zwiększeniem tej liczby dawców [1].

Od lat obserwujemy wzrost liczby tzw. dawców o rozszerzonych kryteriach (ang. expanded criteria donors – ECD), ze znaczącą współchorobowością oraz coraz starszych [2]. Na świecie coraz częściej narządy są pobierane od dawców DCD, którzy stanowią także bardzo heterogenną grupę. Wszystkie te aspekty wpływają na stale pogarszającą się kondycję nerek pobieranych do przeszczepu [3]. Pogarsza się również stan kliniczny biorców, wśród których jest coraz więcej osób starszych, otyłych, z wieloma schorzeniami współistniejącymi [2].

Pomimo pogarszającej się jakości przeszczepianych narządów i jednocześnie rozszerzających się kryteriów kwalifikacji biorców w ciągu ostatnich dwóch dekad znacznie poprawiły się wczesne wyniki przeszczepiania nerek [2, 4]. Wiąże się to m.in. z lepszymi metodami leczenia immunosupresyjnego, standaryzacją techniki chirurgicznej, nowoczesnymi technikami przechowywania narządów (w tym techniki ciągłej perfuzji). Nie udało się natomiast poprawić wyników odległych [2]. Najistotniejszymi czynnikami wpływającymi na odległe wyniki przeszczepiania nerek są: wzrost puli ECD, zwiększenie wieku biorców oraz wciąż nieskuteczne leczenie przewlekłego uszkodzenia przeszczepu [5].

W przypadku każdego przeszczepienia mamy do czynienia z tzw. uszkodzeniem niedokrwienno-reperfuzyjnym (ang. ischemia-reperfusion injury – IRI). Stopień tego uszkodzenia ma niewątpliwie istotny wpływ na przeżycie przeszczepu.

IRI wpływa na wystąpienie ostrego odrzucania (ang. acute rejection – AR), pierwotnego braku funkcji (ang. primary non-function – PNF), opóźnienia funkcji przeszczepu (ang. delayed graft function – DGF) czy nieprawidłowej funkcji przeszczepu (ang. initial poor graft function – IPGF) [6].

Każdy przeszczepiany narząd podlega w pierwszym etapie procesowi niedokrwienia, w trakcie którego zachodzą zmiany prowadzące do martwicy komórek i uszkodzenia tkanek. Zakres uszkodzenia jest związany z czasem, jaki upłynie do reperfuzji, chociaż paradoksalnie okazuje się, że również w trakcie reperfuzji dochodzi do uszkodzenia narządu. To zjawisko nazywamy uszkodzeniem niedokrwienno-reperfuzyjnym. Stopień uszkodzenia przeszczepu związany z nasileniem IRI koreluje z częstością DGF i AR, ale także z przewlekłym włóknieniem i utratą przeszczepu. Metody pozwalające na zmniejszenie nasilenia IRI mogą przynieść korzyść w postaci poprawy zarówno wczesnych, jak i odległych wyników przeszczepiania nie tylko nerek, ale również innych narządów [7].

IRI składa się zasadniczo z dwóch faz: 1) niedokrwiennej, w trakcie której dochodzi do zahamowania dostarczania tlenu do komórek, a tym samym do ich uszkodzenia i aktywacji cytotoksycznych enzymów; 2) reperfuzji, która jest związana z powstaniem reaktywnych form tlenu, aktywacją płytek i neutrofilów, uszkodzeniem śródbłonna, zwiększeniem przepuszczalności naczyń, aktywacją cytokin i aktywacją układu dopełniacza [8].

W trakcie niedokrwienia, z powodu braku tlenu, ATP oraz innych wysokoenergetycznych związków fosforanowych, dochodzi do zmiany metabolizmu komórki z tlenowego na beztlenowy, co prowadzi do powstawania cytotoksycznych metabolitów [8].

Ograniczenie wytwarzania ATP przyczynia się do zachwiania homeostazy procesów wewnątrzkomórkowych oraz nieuchronnie do śmierci komórek w mechanizmie apoptozy lub nekrozy, jeśli nie nastąpi zjawisko reperfuzji. Sama reperfuzja może jednak wiązać się z jeszcze większym uszkodzeniem tkanek niż podczas fazy niedokrwienia narządu. Jest to zjawisko bardzo złożone, ale główną rolę odgrywa w nim gwałtowna reoksygenacja tkanek, które są w stanie hipoksji [8, 9].

Celem tej pracy jest zwrócenie uwagi na pierwszą fazę uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego, a więc na samo zjawisko niedokrwienia narządu. Znany jest szkodliwy wpływ tzw. czasu zimnego niedokrwienia (ang. cold ischemia time – CIT) w trakcie przechowywania pobranego narządu przed wszczepieniem. Powszechnie wiadomo, że długi okres CIT wpływa na czynność przeszczepu. Wiadomo, że CIT jest niezależnym czynnikiem wpływającym na wystąpienie DGF u dawców

zmarłych [10]. Jest jedną z głównych manifestacji tzw. ostrego uszkodzenia nerek (ang. acute kidney injury – AKI). DGF u biorców przeszczepu nerki od dawców zmarłych występuje z częstością 5–50% [11]. DGF jest najczęściej następstwem niedokrwiennego uszkodzenia nerek, do którego dochodzi przed pobraniem narządów i po nim, a także następstwem reperfuzyjnego uszkodzenia nerek po przywróceniu przepływu krwi przez nerkę w trakcie operacji przeszczepu. Mechanizm wpływu DGF na późniejszą czynność nerki wciąż jest niejasny. Według niektórych badaczy DGF powoduje stopniowe zmniejszenie liczby nefronów, co prowadzi do hiperfiltracji, nadciśnienia pochodzenia kłębuszkowego oraz nefrosklerozy i w konsekwencji stopniowego pogorszenia funkcji przeszczepu [8]. Toppman et al. [12] twierdzą, że DGF bez następowej reakcji ostrego odrzucania nie ma wpływu na odległe wyniki. Z kolei Henk et al. [13, 14] sądzą, że DGF ma wpływ na funkcję przeszczepu, ale nie na jego przeżycie.

Poza CIT w przypadku przeszczepianych narządów określamy również tzw. czas ciepłego niedokrwienia (ang. warm ischemia time – WIT). Od lat 90. XX w. próbowano różnymi metodami skrócić ten czas [15]. Mimo to wciąż dysponujemy niewielką liczbą badań i publikacji, które analizują ten czynnik ryzyka zarówno w kontekście wczesnych, jak i odległych wyników przeszczepianych narządów.

WIT składa się w rzeczywistości z dwóch czasów ciepłego niedokrwienia. Pierwszy okres ciepłego niedokrwienia (WIT I) jest to czas od zatrzymania przepływu krwi przez pobierany narząd do momentu jego przepłukania płynem perfuzyjnym i schłodzenia [16]. W przypadku dawców żywych (ang. living donor – LD) może wynosić kilka minut [17], w przypadku dawców DCD nawet kilkadziesiąt minut, a u dawców DBD praktycznie jest zredukowany do 0 [18]. W przypadku DBD krążenie krwi przez pobierane narządy jest utrzymane do momentu rozpoczęcia przez nie perfuzji, tzn. zatrzymanie krążenia występuje bezpośrednio w chwili puszczenia perfuzji w ciele dawcy. W przypadku LD od momentu zaciśnięcia tętnicy nerkowej do czasu wyjęcia nerki i jej przepłukania na bocznym stoliku mija zwykle kilka minut. W przypadku DCD ten czas jest istotnie dłuższy i wynosi kilkadziesiąt minut niezależnie od typu dawcy DCD (kontrolowany czy niekontrolowany). U tzw. dawców kontrolowanych (DCD typ III) zanim po odłączeniu respiratora dojdzie do zatrzymania krążenia, a następnie perfuzji narządów, mija czasem kilkadziesiąt minut. Podobnie jest w przypadku dawców niekontrolowanych (DCD typ I i II), gdy po odpowiednio długim czasie prowadzenia nieskutecznej reanimacji dochodzi do stwierdzenia zgonu. Wówczas dopiero następuje zakaniulowanie naczyń udowych dawcy i rozpoczęcie perfuzji. Wg zaleceń hiszpańskich czas od zatrzymania akcji serca do rozpoczęcia perfuzji nie może być dłuższy niż 120 min [19].

W Polsce pomimo istnienia odpowiednich przepi-

sów żaden z ośrodków transplantacyjnych nie rozpoczął aktywnie programu z wykorzystaniem dawców DCD. Opierając się na doświadczeniu innych krajów, gdzie ta metoda jest powszechnie stosowana, w tej grupie dawców istotnie częściej dochodzi do DGF, ale wyniki odległe dawców DCD i DBD są porównywalne [19].

WIT składa się jeszcze z tzw. drugiego czasu ciepłego niedokrwienia (WIT II), czyli tzw. czasu zespolenia naczyniowych (ang. anastomosis time – AT). Jest to czas liczony od momentu wyjęcia nerki z worka z płynem perfuzyjnym do czasu reperfuzji nerki w ciele biorcy po zakończeniu wykonywania zespolenia naczyniowych [16]. W warunkach polskich, gdzie dawcy DBD stanowią zdecydowaną większość całkowitej puli dawców, ważny staje się głównie problem dotyczący WIT II. Wyeliminowanie WIT II nie jest nowym tematem w transplantologii. Już w latach 90. XX w. pojawiły się publikacje o wykorzystaniu różnych metod mających na celu zmniejszenie WIT II [15].

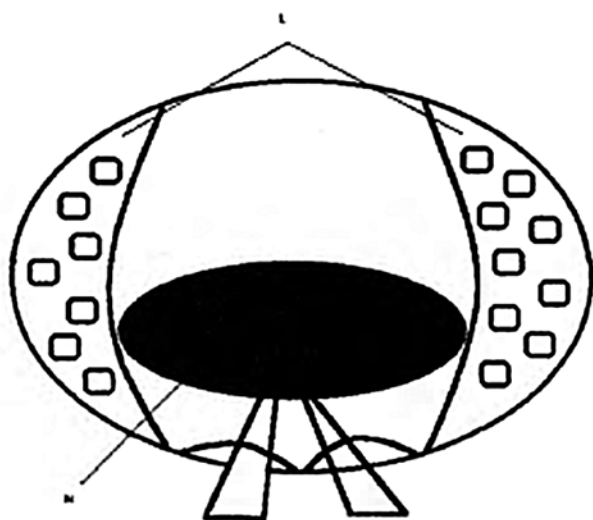
Jedną z pierwszych była technika polegająca na wykorzystaniu gąbki nasączonej płynem prezerwującym o temperaturze lodu i umieszczeniu w tym przeszczepianej nerki [20]. Kolejne rozwiązanie opisali w 1994 r. Gill et al. [6, 21], którzy w grupie ok. 1000 biorców uzyskali redukcję WIT II poprzez użycie bawełnianej „pończochy” (cotton stockinette), w której na czas zespolenia naczyniowych umieszczano nerkę wraz z topniejącym lodem.

W następnych latach rozwijano technikę redukcji WIT II. Coraz częściej pojawiały się różne modele worków, w których umieszczano nerkę na czas wykonywania zespolenia. Większość z nich można było zgrupować pod wspólną nazwą tzw. Ice Bag Technique (IBT) i opisać jako wykorzystanie w czasie zespolenia naczyniowych worka z topniejącym lodem i solą, w którym umieszcza się nerkę w celu utrzymania jej niskiej temperatury [6].

Planet et al. wykonali doświadczenie z wykorzystaniem zbiornika schładzającego nerkę w czasie zespolenia naczyniowych na modelu zwierzęcym (świniach). Autorzy zauważyli, że zwłaszcza w sytuacji zespolenia naczyniowych trwających ponad 45 min dochodzi do wolniejszego powrotu funkcji przeszczepu, co może się także wiązać z gorszym rocznym przeżyciem przeszczepu, koniecznością wykonania zabiegów dializy, a przede wszystkim skróceniem całkowitego przeżycia przeszczepu i zwiększeniem częstości epizodów ostrego odrzucania [22]. Autorzy zaproponowali wykorzystanie specjalnego zbiornika („cooling jacket”) składającego się z dwóch półzbiorników („half-jackets”) otaczających przeszczep, z dostępem do naczyń i moczowodu poprzez nacięcia w ich przyśrodkowych brzegach. Ściany tych półzbiorników były zbudowane z 1-centymetrowej grubości sztywnego biokompatybilnego poliestru zawierającego gąbkę Multitherm (Electrolux system) impregnowaną wodą i siatką zabezpieczającą przestrzeń pomiędzy gąbką a ścianą zbiornika. Utrzymanie schłodzenia nerki zapewniano dzięki od-

parowywaniu wody zawartej w gąbce. Tak wytworzony zbiornik zapewniał w czasie trwania zespożeń schłodzenie nerki do temperatury nieprzekraczającej 10°C przez ok. 1 godz. [23, 24]. Wnioski z doświadczenia Planet et al. były podobne jak we wcześniej wspomnianych grupach. Szczególnie istotne wydaje się wykorzystanie metod pozwalających na redukcję WIT II w przypadku pacjentów, u których zespolenia naczyniowe mogą trwać dłużej, tj. ponad 45 min (np. przy mnogich tętnicach, przy trudnych warunkach anatomicznych ze strony biorcy). Autorzy tego artykułu zauważyli także konieczność dalszego modyfikowania wspomnianych technik redukcji WIT II. Jednym z celów nowych rozwiązań technicznych miałyby być m.in. zmniejszenie wielkości pojemników, do których wkłada się przeszczepianą nerkę. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z dużym BMI lub biorców, u których przestrzeń w dole biodrowym jest zbyt mała, aby pomieścić dodatkową objętość w postaci np. worka z lodem [22].

W ośrodku autorów w latach 2003–2004 opracowano własną metodę konstrukcji worka, w którym umieszczano nerkę na czas wykonywania zespożeń naczyniowych. Pojemnik do konserwacji przeszczepianej nerki został objęty patentem (PL 201872 B1). Pojemnik był zbudowany z przezroczystej folii polietylenowej o niskiej gęstości, wytwarzanej pod wysokim ciśnieniem (High Density Polyethylene – HDPE) wykorzystywanej w produkcji opakowań medycznych, o grubości 0,04–0,06 mm. Składał się z trzech zbiorników, które łączono z użyciem specjalnej zgrzewarki typu SMS-350 (Super Magnet Sealer). W zbiorniku wewnętrznym dno było umieszczone nieco niżej niż dno przylegających bocznie



Ryc. 1. Schemat worka polietylenowego z topniejącym lodem i nerką (N – zbiornik z nerką, L – zbiornik z topniejącym lodem) – przekrój poprzeczny

Fig. 1. Scheme of polyethylene bag with melting ice and kidney (N – container with kidney, L – container with melting ice) – cross section



Ryc. 2. Naczynia przeszczepianej nerki wyciągnięte przez otwór w dnie środkowego worka

Fig. 2. Vessels of transplanted kidney extracted through the hole in the bottom of middle container

do jego zewnętrznych ścian dwóch pozostałych zbiorników. Worki sterylizowano przez 6 godzin za pomocą tlenu etylenu. Następnie wysterylizowane worki poddawano degazacji przez 7 dni w temperaturze pokojowej (ryc. 1). Konstrukcja tego pojemnika umożliwiała, dzięki nacięciu dna środkowego worka, swobodne wyciągnięcie przez wytworzony otwór naczyń przeszczepianej nerki (ryc. 2). Do zewnętrznych zbiorników wkładano topniejący lód i zalewano roztworem soli fizjologicznej w temp. 4°C (ryc. 3). Pozwalało to na utrzymanie nerki w warunkach podobnych do jej przechowywania w tzw. prostej hipotermii, praktycznie uniemożliwiając zwiększenie temperatury w trakcie wykonywania zespożeń naczyniowych. Taka konstrukcja worka pozwalała ponadto na odizolowanie kawałków lodu bezpośrednio od powierzchni przeszczepianej nerki, aby uniknąć w ten sposób uszkodzenia jej powierzchni przez bezpośrednie przyleganie do niej kawałków topniejącego lodu (ryc. 4) [25]. Chociaż Karipineni et al. [6] w swojej publikacji przyznali, że nigdy przez bezpośredni kontakt topniejącego lodu z powierzchnią nerki nie doszło u nich do uszkodzenia powierzchni nerki, to jednak wykorzystanie trójkomorowych worków wydaje się bezpieczniejsze. Zaproponowana konstrukcja worka z wprowadzeniem przez otwór w dnie środkowego zbiornika naczyń pozwalała na ich swobodne zespalanie. Uwolnienie nerki z worka następowało bezpośrednio przed zdjęciem zacisków z zespożeń naczyniowych. W ten



Ryc. 3. Topniejący лёд wraz z roztworem soli fizjologicznej w temperaturze 4°C wkładany do zewnętrznych zbiorników

Fig. 3. Melting ice with saline solution of 4°C putting in external containers

sposób praktycznie całkowicie eliminowano WIT II. To szczególnie ważne w przypadku trudnych, długo trwających zespoleń, gdy może dochodzić do istotnego zwiększenia temperatury przeszczepianej nerki. Feuillu et al. [26] zbadali, że w trakcie wykonywania zespoleń naczyniowych temperatura zwiększa się o 0,48°C na każdą minutę wykonywanego zespolecia naczyniowego i może osiągnąć nawet 26,7°C bezpośrednio przed reperfuzją. Szostek et al. [27] zauważyli, że wzrost temperatury powyżej 15°C wpływa na częstość występowania DGF. Każde 5 minut czasu wykonania zespoleń naczyniowych było związane z przedłużeniem hospitalizacji po przeszczepieniu o jeden dzień [16].

Od ok. 10 lat w ośrodku autorów niniejszego artykułu są wykorzystywane gotowe worki o podobnych parametrach i niemal identycznej konstrukcji worka (Drei-Kammer-Beutel-sterill, Raguse GmbH). Nie stwierdzono istotnej różnicy między tymi dwoma modelami.

Zastosowanie IBT można rozważyć praktycznie przy każdym przeszczepieniu nerki. Niewiele jest sytuacji, w których zastosowanie takiego worka może oka-



Ryc. 4. Nerka przygotowana do wszczepienia z wykorzystaniem IBT

Fig. 4. Kidney prepared to transplantation using IBT

zać się niemożliwe. Wymienione przez Karipineni et al. sytuacje, w których odstąpiono od użycia worka z lodem to m.in.: uszkodzona tętnica, mnogie tętnice, krótka żyła, zbyt mała przestrzeń w dole biodrowym u biorcy, duże BMI biorcy, uszkodzony worek [6], pokrywają się z doświadczeniami naszego ośrodka.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że każdy przypadek trzeba traktować indywidualnie i pochopnie nie rezygnować z użycia IBT, np. niektóre rodzaje rekonstrukcji naczyniowych można bezpiecznie wykonać na bocznym stoliku i dopiero po ich zakończeniu umieścić nerkę w worku z lodem, a w czasie transplantacji nerkę na każdym etapie zespoleń można łatwo usunąć z worka.

W większości ośrodków, pomimo niewykorzystywania IBT, operatorzy stosują wiele różnych sposobów, aby nerkę chociaż trochę schładzać w trakcie wykonywania zespoleń. Powszechne jest polewanie zimnym (o temperaturze 4°C) roztworem soli fizjologicznej lub wykorzystywanie gazików nasączonych roztworem zimnej soli fizjologicznej z topniejącym lodem, którymi obkłada się nerkę podczas trwania zespoleń. Wymienione techniki nie wykluczają całkowicie czasu WIT II, ale w pewnym stopniu hamują wzrost temperatury nerki w trakcie AT [15].

Temat zmniejszenia WIT II w ostatnim czasie został kilkakrotnie poruszony w różnych publikacjach. Wciąż jednak pula biorców podlegająca analizie pozostaje niewielka. Wielokrotnie pojawiające się w przeszłości prace, w których analizowano ryzyko wystąpienia DGF, odnosiły się do CIT i nie brały pod uwagę WIT [16, 28].

Nie da się ponadto całkowicie uniezależnić CIT i WIT II (czyli AT) od siebie. Heylen et al. [29] zauważyli, że ryzyko wystąpienia DGF zwiększa się wraz ze wzrostem długości AT, dopiero gdy CIT przekroczy > 15 godz. Gdy CIT jest < 15 godz., DGF rzadko występuje. W innych z kolei badaniach CIT < 18 godz. nie miał wpływu na przeżycie przeszczepu od dawców DBD [30].

Chociaż w pracy Karipineni et al. [6] nie stwierdzono wpływu redukcji WIT II na częstość i długość występowania DGF, to jednak sami autorzy przyznali, że wciąż nie jest znana górna granica czasu WIT II, która niewątpliwie będzie miała ważny wpływ na późniejszą funkcję przeszczepu. Jak dotąd niewiele jest badań na dużych grupach biorców, w których ocenie podlega właśnie WIT i jego wpływ na DGF.

Marzouk et al. [16] stwierdzili, że AT > 29 min wiązało się z gorszymi wynikami. Stężenie kreatyniny po 7 dniach od przeszczepu nerki było istotnie wyższe w grupie z dłuższym AT i wiązało się z wolniejszym powrotem funkcji przeszczepionej nerki.

Ponowne zainteresowanie WIT może być także związane z ostatnimi doniesieniami, w których zwrócono szczególną uwagę na czas trwania WIT przy częściowych nefrektomiach. W tych pracach zauważono, że bardzo istotnym czynnikiem funkcji nerki po zabiegu jest czas WIT, a w niektórych pracach pojawiło się nawet sformułowanie, że „każda minuta ma znaczenie”, co oznacza, że nie ma minimalnego czasu trwania WIT, przy którym nie nastąpi pogorszenie funkcji nerki, i w trakcie tych zabiegów należy znaleźć kompromis między bezpieczeństwem procedury a maksymalnym skróceniem WIT [31].

Zainteresowanie WIT ponadto zaczyna się również pojawiać w pracach dotyczących przeszczepów nerki od dawców żyjących (ang. living donor kidney transplantation – LDKT) [17]. W tej grupie biorców można wyróżnić dwa istotne aspekty. Po pierwsze wykorzystywanie technik laparoskopowych do pobierania nerki od dawcy żywego wpłynęło w istotny sposób na wydłużenie czasu trwania WIT I w porównaniu z klasyczną nefrektomią [32]. Stwierdzono, że wydłużenie WIT I pogarsza wczesną funkcję przeszczepu, a wystąpienie EGF wiąże się z gorszymi wynikami przeżycia przeszczepu nerki od dawcy żywego [33].

Po drugie nerki pobrane od dawcy żywego zwykle mają krótsze naczynia. Wynika to m.in. z bezpiecznego marginesu odcięcia się z tętnicą i żyłą nerkową w ciele LD w porównaniu z techniką pobrania od dawcy zmarłego (DD). Krótsze naczynia utrudniają, a czasami nawet uniemożliwiają zastosowanie IBT w trakcie LDKT. Zatem WIT u biorcy LDKT składa się zarówno z WIT I, jak i WIT II i oba te czasy mogą mieć znaczenie dla EGF, a przez to mogą wpływać na wyniki odległe.

Czas ciepłego niedokrwienia jest ważnym czynnikiem wpływającym na wczesne i odległe wyniki przeszczepiania nerek. Z całą pewnością metody redukcji WIT w kontekście całej heterogenicznej grupy dawców (DBD, DCD, LD) wymagają dalszych badań. Wydaje się to szczególnie ważne w sytuacji stopniowego zwiększania nowej puli dawców w Polsce, jaką są dawcy DCD. WIT II, poprzez zmodyfikowaną przez lata IBT, może być natomiast w prosty sposób całkowicie wyeliminowany u większości biorców, poprawiając istotnie przeżycie przeszczepionej nerki.

Piśmiennictwo

- [1] Antoszkiewicz K., Czerwiński J.: Przeszczepianie narządów w Polsce 1966–2014. *Biuletyn Informacyjny Poltransplantu* 2015, 1, (23), 41–42.
- [2] Weissenbacher A., Oberhuber R., Cardini B., Weiss S., Ulmer H., Bosmuller C., Schneeberger S., Pratschke J., Ollinger R.: The faster the Belter: anastomosis time influence patient survival after deceased donor kidney transplantation. *Transpl. Int.* 2015, 28, (5), 535–543.
- [3] Denecke C., Yuan X., Ge X., Kim I.K., Bedi D., Boenisch O., Weiland A., Juridisch A., Kotsch K., Pratschke J., Reutzel-Selke A., Tullius S.G.: Synergistic effects of prolonged warm ischemia and donor age on the immune response following donation after cardiac death kidney transplantation. *Surgery* 2013, 153, (2), 249–261.
- [4] Lamb K.E., Lodhi S., Meier-Kriesche H.U.: Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am. J. Transplant.* 2011, Mar, 11, (3), 450–462.
- [5] Legendre C., Canaud G., Martinez F.: Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl. Int.* 2014, 27, (1), 19–27.
- [6] Karipineni F., Campos S., Parsikia A., Durinka J.B., Chang P.N., Khanmoradi K., Zaki R., Ortiz J.: Elimination of warm ischemia using the Ice Bag Technique does not decrease delayed graft function. *Int. J. Surg.* 2014, 12, (6), 551–556.
- [7] Saat T.C., Akker E.K., IJzermans J.N.M., Dor F.J.M.F., Bruin R.W.F.: Improving the outcome of kidney transplantation by ameliorating renal ischemia reperfusion injury: lost in translation? *J. Transl. Med.* 2016, 14, 20.
- [8] Perico N., Cattaneo D., Sayegh M.H., Remuzzi G. et al.: Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004, 364, (9447), 1814–1827.
- [9] Boratyńska M., Kamińska D., Mazanowska O.: Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury in renal transplantation. *Post. Hig. Med. (Online)* 2004, 5, 58, 1–8.
- [10] Siedlecki A., Irish W., Brennan D.C.: Delayed graft function in the kidney transplant. *Am. J. Transplant.* 2011, 11, (11), 2279–2296.
- [11] Yarlagadda S.G., Coca S.G., Formica R.N. Jr, Poggio E.D., Parikh C.R.: Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, (3), 1039–1047.

- [12] Troppmann C., Gillingham K.J., Gruessner R.W. et al.: Delayed graft function in the absence of rejection has no long term impact. *Transplantation* 1996, 61, 1331–1337.
- [13] Ounissi M., Cherif M., Abdallah T.B., Bacha M., Hedri H., Abderrahim E., Goucha R., Kheder A., Slama R.B., Derouiche A., Chebil M., Bardi R., Sfar I., Gorgi Y.: Risk factors and consequences of delayed graft function. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2013, 24, (2), 243–246.
- [14] Boom H., Mallat M.J., de Fijter J.W., Zwinderman A.H., Paul L.C.: Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int.* 2000, 58, 859–866.
- [15] Schenkman E., Goldinger M., Tarry W.F., Lamm D.L.: Preventing warm ischemia with a polyurethane bag during renal transplantation. *Urology* 1997, 50, (3), 436–437.
- [16] Marzouk K., Lawen J., Alwayn I., Kiberd B.A.: The impact of vascular anastomosis time on early kidney transplant outcomes. *Transplant. Res.* 2013, 15, 2, (1), 8.
- [17] Hellegering J., Visser J., Kloke H.J., D'Ancona F.C., Hoitsma A.J., van der Vliet J.A., Warlé M.C.: Deleterious influence of prolonged warm ischemia in living donor kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2012, 44, (5), 1222–1226.
- [18] Pupka A., Chudoba P., Patrzalek D., Szyber P.: Przeszczep nerki z eliminacją czasu ciepłego niedokrwienia. *Doniesienie wstępne. Urol. Pol.* 2004, 57, 1.
- [19] Sánchez-Fructuoso A.I., Prats D., Torrente J., Pérez-Contín M.J., Fernández C., Alvarez J., Barrientos A.: Renal transplantation from non-heart beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000, 11, (2), 350–358.
- [20] Ortiz J., Siddeswarappa M., Sea S., Parsikia A., Campos S., Khanmoradi K., Zaki R.: The Elimination of Warm Ischemic Time in Kidney Transplantation Using the Ice Bag Technique: A Feasibility Study. *J. Exp. Clin. Med.* 2011, 3, 4, 187–190.
- [21] Gill I.S., Munch L.C., Lucas B.A.: Use of a stockinette to minimize warm ischemia during renal transplant vascular anastomoses. *J. Urol.* 1994, 152, 2053–2054.
- [22] Planet M., Desgrandchamps F., Hauet T., Gourmel B., Goujon B., Carretier M., Teillac P., Grise P., Le Duc A.: Experimental study of a cooling jacket in renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2000, 32, (2), 493–495.
- [23] Desgrandchamps F., Eugene M., Tuchschnid Y., Muller F., Le Moyec L., Teillac P., Bedrossian J., Idatte J.M., Le Duc A.: A cooling jacket to reduce tubular damage during kidney transplantation: evaluation of a prototype in the pig model. *Transplant. Proc.* 28, 1996, p. 293–296.
- [24] Desgrandchamps F., Eugene M., Tuchschnid Y.: Cooling shell in renal transplantation. Thermometric evaluation of a prototype. *Prog. Urol.* 6, 1996, p. 25–29.
- [25] Pupka A., Chudoba P., Patrzalek D., Janczak D., Szyber P.: Modyfikacja przeszczepiania nerki z zastosowaniem własnego zbiornika polietylenowego. *Polim. Med.* 2003, 3, 33–39.
- [26] Feuille B., Cormier L., Frimat L., Kessler M., Amrani M., Mangin P., Hubert J.: Kidney warming during transplantation. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation* 2003, 16 (5), 307–313.
- [27] Szostek M., Kosieradzki M., Chmura A., Pacholczyk M., Lagiewska B., Adadyński L., Pączek L., Lao M., Wałasewski J., Rowiński W.: Does “second warm ischemia time” play a role in kidney allograft function? *Transplant. Proc.* 1999, 31, (1–2), 1037–1038.
- [28] Kamińska D., Kościelska-Kasprzak K., Chudoba P., Klinger M.: Kidney injury due to warm ischemia during transplantation can be reduced. *Am. J. Transplant.* 2015, 28 [Epub ahead of print].
- [29] Heylen L., Naesens M., Jochmans I., Monbaliu D., Lerut E., Claes K., Heye S., Verhamme P., Coosemans W., Bammens B., Evenepoel P., Meijers B., Kuypers D., Sprangers B., Pirenne J.: The effect of anastomosis time on outcome in recipients of kidneys donated after brain death: a cohort study. *Am. J. Transplant.* 2015, 15, (11), 2900–2907.
- [30] Opelz G., Döhler B.: Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation* 2007, 83, 247–253.
- [31] Patel A.R., Eggener S.E.: Warm ischemia less than 30 minutes is not necessarily safe during partial nephrectomy: every minute matters. *Urol. Oncol.* 2011, 2, 826–828.
- [32] Wilson C.H., Sanni A., Rix D.A., Soomro N.A.: Laparoscopic versus open nephrectomy for live kidney donors. *Cochrane Database Syst. Rev* 2011, 9, (11).
- [33] Hellegering J., Visser J., Kloke H.J., D'Ancona F.C., Hoitsma A.J., van der Vliet J.A., Warlé M.C.: Deleterious influence of prolonged warm ischemia in living donor kidney transplantation. *Transplant. Proc* 2012, 44, (5), 1222–1226.

Adres do korespondencji:

Agnieszka Lepiesza
Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Transplantacyjnej
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Borowska 213
50-556 Wrocław
Polska
e-mail: agnieszka.lepiesza@gmail.com

Konflikt interesów: nie występuje

Praca wpłynęła do Redakcji: 28.02.2016 r.

Po recenzji: 23.03.2016 r.

Zaakceptowano do druku: 26.04.2016 r.

Received: 28.02.2016

Revised: 23.03.2016

Accepted: 26.04.2016