

На правах рукописи

ПОГРЕБНИЧЕНКО

Игорь Викторович

**ЭФФЕКТИВНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЕЧЕНИ МУЛЬТИОРГАННОГО ДОНОРА
ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ**

14.01.24 - трансплантология и искусственные органы

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2014

Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И.Шумакова» Минздрава России.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Мойсюк Ян Геннадиевич

Официальные оппоненты:

Скипенко Олег Григорьевич

Доктор медицинских наук, профессор,
ФГБУ «РНЦХ им. академика Б.В.Петровского»
РАМН, руководитель отделения хирургии
печени, желчных путей и поджелудочной железы

Гранов Дмитрий Анатольевич

Член корр. РАМН, профессор,
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и
хирургических технологий» Минздрава России,
руководитель отдела интервенционной
радиологии и оперативной хирургии

Ведущее учреждение: ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского»

Защита диссертации состоится «....» 2014 года в часов на заседании Диссертационного Совета (Д.208.055.01) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, по адресу: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России и на сайте <http://www.transpl.ru>.

Автореферат диссертации разослан «...» марта 2014 года.

Ученый секретарь Диссертационного Совета (Д.208.055.01)

Доктор медицинских наук

Шаршаткин Алексей Вячеславович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Выполненная Т.Е. Starzl в 1963г. (Starzl T.E. et al., 1963) впервые в клинической практике ортотопическая трансплантация печени (ОТП) в последующем способствовала бурному развитию и достижению выдающихся успехов в хирургических и анестезиологических аспектах этого направления, в выборе показаний и противопоказаний, послеоперационного лечения реципиентов, а также в вопросах иммуносупрессии.

Сегодня трансплантация печени является единственным методом радикального лечения больных с терминальными стадиями заболеваний печени различного генеза. Ежегодно в мире выполняется более 25 тыс. ортотопических трансплантаций печени. Несмотря на это, потребность в этой операции по данным UNOS в 4 раза больше и составляет от 20 до 30 на 1 млн. населения.

Пятилетняя выживаемость реципиентов после ОТП на сегодняшний день составляет 75-84% (Adam R., 2009; Готье С.В и соавт., 2012; Гранов А.М. и соавт., 2012), это вносит достаточный оптимизм для дальнейшего более эффективного развития данной проблемы. Основой любой трансплантационной программы является решение вопросов посмертного донорства, что, в свою очередь, во многом определяет количество и результативность трансплантации в целом.

В России на один миллион жителей приходится в среднем 2,9 доноров в год. За 2012 год выполнено 1343 трансплантации различных органов. Трансплантаций печени - 243, из них от посмертных доноров - 139. Эти цифры говорят о критическом дефиците трансплантатов трупной печени. Очевидно, что столь низкие показатели не удовлетворяют существующим потребностям (Готье С.В. с соавт., 2011, 2012, 2013). Становится очевидным, что основной путь увеличения числа трансплантаций связан с расширением и интенсификацией деятельности донорских служб. В России отмечается положительная тенденция к расширению практики диагностики смерти головного мозга (СМ) у потенциальных доноров, что привело к увеличению доли доноров со СМ с 42% в 2006 году до 71% в 2012 году (Готье С.В. с соавт., 2013). Однако с ростом показаний к ОТП и ростом числа больных, включенных в лист ожидания, отмечается увеличение разрыва между наличием пригодных донорских органов, и количеством пациентов, нуждающихся в трансплантации.

В связи с повсеместным дефицитом донорских органов вопросы расширения донорского пула решаются по-разному: снимаются ограничения на использование так называемых «маргинальных» органов (Jordan M.L. et al., 1999; Francesco D, Amico et al., 2007; Резник О.Н., 2008; Feng, S. et al., 2010), что могут себе позволить крупные трансплантационные центры с хорошо организованной донорской службой и большим объемом выполняемых операций (Malful D.G. et al., 2005; Мойсюк Я.Г. с соавт., 2010), используется сплит-трансплантация, позволяющая из одной целой печени получить два полноценных фрагмента (для взрослого и ребенка или 2 взрослых) (Rogiers X. et al., 2002) и, наконец, трансплантация фрагмента печени от живого донора (С.В. Готье с соавт., 2008; Gruessner R.W.G., Benedetti E., 2008).

Успех трансплантации печени во многом зависит от качества донорского органа (Ransford R. et al., 2009; Гранов А.М. с соавт., 2012). Вопросы донорства вообще и, в частности, донора печени весьма многогранны. Так, остается окончательно нерешенным вопрос оптимального и допустимого выбора донора, т.е. исходных критериев, которые гарантировали бы функциональную полноценность трансплантата (Feng S., 2006; Burroughs G.S. et al., 2009; Ballarin R. et al., 2010; Gambato M. et al., 2010; Magnus R.S. et al., 2010; Lai et al., 2011). С каждым годом с учётом роста органного дефицита многие критерии выбора донора печени пересматриваются, в мировой практике введено понятие донора печени с расширенными критериями (ДПРК) (Fukumori T. et al., 2003; Rull R. et al., 2003; Gastaca M., 2009; Noujaim H.M. et al., 2009). Возраст, гемодинамическая стабильность донора, время нахождения в реанимации, инфицирование донора, гипернатриемия, групповая несовместимость, стеатоз и даже орган, полученный от донора с «не бьющимся сердцем» - становятся относительными противопоказаниями для использования органа в качестве трансплантата. В то же время не установлено четкое определение «расширенных критериев», не определены допустимые границы этого расширения.

Пока не найдено абсолютного прогностического фактора или комплекса предикторов, позволяющих прогнозировать послеоперационную функцию трансплантата. Вызывая определённые сомнения и противоречия, анализируются разнообразные параметры и донора и реципиента.

Таким образом, основной причиной, сдерживающей рост количества ОТП, является дефицит донорских органов. Разработка системы организационных и медицинских мероприятий, адаптированных к отечественным условиям и направленных на сокращение этого дефицита, является актуальной проблемой.

Цель исследования: на основе научно-обоснованного комплексного подхода усовершенствовать качественно и количественно донорское обеспечение трансплантации печени путем интенсификации программы посмертного мультиорганного донорства, оптимизации отбора и кондиционирования доноров, допустимого расширения критериев пригодности донорской печени.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи исследования:**

1. Изучить донорский пул отдельного региона и определить реальные целевые показатели в контексте получения трансплантатов печени.
2. Оптимизировать хирургическую технику выполнения мультиорганной эксплантации абдоминальных органов.
3. Установить основные клинико-морфологические критерии определения пригодности донорской печени для трансплантации.
4. Определить клиническое значение ранней дисфункции трансплантата и оценить влияние донорских факторов на ее развитие.

Научная новизна исследования. Предложена эффективная модель региональной программы мультиорганного донорства, основанная на принципах трансплантационной координации, новых организационных и образовательных подходах на конкретном примере отдельного региона. Разработаны методические приемы мультиорганной эксплантации, обеспечивающие оптимальное качество донорских органов и максимальное

их использование. Определены рациональные способы артериальной реконструкции в различных топографо-анатомических условиях. Разработана система оценки донорской печени, на различных этапах (до изъятия, во время операции эксплантации, на этапе перфузии). Продемонстрировано отрицательное влияние ранней дисфункции трансплантата на исходы трансплантации печени.

На основе анализа клинических результатов трансплантаций установлены допустимые пределы расширения границ дооперационных характеристик донора, позволяющие максимально эффективно использовать доступный донорский пул для трансплантации печени. Установлено, что изолированная оценка отдельно взятых факторов риска не имеет прогностического значения. Стеатоз донорской печени определен как основная детерминанта, определяющая возможность использования органа для трансплантации. Изучена корреляционная связь между ультразвуковой, визуальной и гистологической оценкой степени стеатоза донорской печени.

Практическая значимость исследования. Внедрена стандартизация обеспечения донорского этапа при трансплантации печени с увеличением числа эффективных доноров и улучшением качественных показателей. Разработаны практические рекомендации по организации службы органного донорства. Предложен алгоритм определения пригодности донорской печени для трансплантации, основанный на анализе клинического опыта одного из ведущих отечественных центров трансплантации печени.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Эффективно организованная на принципах трансплантационной координации, использования доноров после констатации смерти мозга и принятия обоснованных расширенных критериев донора печени региональная программа мультиорганного донорства может обеспечить до 10 трансплантаций печени на 1 млн. населения региона в год.

2. До 60 % эффективных доноров со смертью мозга пригодны для получения трансплантата печени с учетом обоснованных ограничений. Большинство из эффективных доноров печени (76%) являются донорами с расширенными критериями.

3. Разделение печени *in situ* для сплит-трансплантации, комбинированное изъятие печени и панкреатодуоденального комплекса, экстракорпоральная (*ex situ*) артериальная и венозная реконструкции, позволяют максимально эффективно использовать доступный донорский пул для получения большего количества органов.

4. Ранняя обратимая дисфункция трансплантата печени развивается в два раза чаще при использовании донора с расширенными критериями, но риск первично нефункционирующего трансплантата определяется в равной степени как донорскими, так и реципиентскими факторами. Ни один из факторов донора с установленными ограничениями в отдельности не оказывает самостоятельного влияния на исходы трансплантации, но их сочетания следует избегать.

5. Частота ранней дисфункции и неблагоприятных исходов трансплантации печени при использовании доноров с расширенными критериями достоверно уменьшается при сроке холодовой ишемии менее 6 час.

6. Селективное использование печени с допустимой степенью стеатоза – до 50%, установленной по разработанному алгоритму, возможно в определенных

обстоятельствах, при отсутствии прочих факторов риска, коротком периоде ишемии, тщательно подобранном реципиенте и спланированной операции.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования, анализе и обобщении полученных результатов. Под непосредственным руководством автора и при его непосредственном участии осуществлялось развитие программы мультиорганного донорства на территориях взаимодействия в МО, выполнены процедуры кондиционирования и оценки пригодности доноров. Лично автором выполнено подавляющее большинство операций эксплантации печени и других абдоминальных органов.

Реализация результатов исследования.

Результаты диссертационного исследования используются в практической деятельности отдела клинической трансплантологии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, в донорских и трансплантационных центрах городов: Уфы, Екатеринбурга, Казани, Воронежа и Московской области.

Материалы диссертации используются в учебно-педагогическом процессе на кафедре «Трансплантологии и искусственных органов» ГБОУ ВПО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Апробация диссертации. Основные положения диссертации доложены на: конференции «Новые технологии в диагностике, интервенционной медицине и хирургии печени и поджелудочной железы», 8-10 июня, г. Санкт-Петербург, 2005; на городской научно-практической конференции «Органное донорство», Москва, 2006; на 9-м международном конгрессе «Донорство органов и тканей», Филадельфия, США, ноябрь 2007; на научной конференции «Актуальные вопросы трансплантации печени и органного донорства», г. Санкт-Петербург, 2007; на IV Всероссийском съезде трансплантологов, 9-10 ноября, Москва, 2008; на конференции «Трансплантация печени в России: 20 лет спустя», 14 февраля, Москва, 2010; на III Международной научно-практической конференции «Высокие технологии в медицине», 21-23 мая, Нижний Новгород, 2010; на конференции «Медицина: достижения нового века», 26-28 июня, Коста Брава, Испания, 2012; на VI Всероссийском съезде трансплантологов, 24-27 сентября, Москва, 2012.

Апробация диссертации состоялась 26 декабря 2013 года на совместном заседании клинических и научных подразделений ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 38 работ, из которых 21 статья, 15 опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 143 страницах и состоит из введения, шести глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, который включает 389 источников, из них отечественных авторов - 64. Работа содержит 12 таблиц и 71 рисунок.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с января 2008 по декабрь 2012 год осуществлено 358 выездов в стационары Московской области в связи с наличием возможного донора. При этом у 153 (42,7%) потенциальных доноров изъят хотя бы один орган, т.е. они стали эффективными донорами. Этот материал послужил для формирования методологии и анализа результатов развития региональной программы мультиорганного донорства.

За период исследования с 2004 по декабрь 2012 года нами изучены 212 эффективных доноров в контексте получения трансплантатов печени. У всех была констатирована СМ. Из них мужчин было 174 (82,0%), женщин 38 (17,9%). Возраст колебался от 18 до 71 года (39 ± 13 , $M \pm SD$). В 139 (65,6%) случаях произведено изъятие печени с последующей трансплантацией (1-я группа доноров). Среди 139 использованных доноров печени мужчин было 115, женщин – 24. Возраст доноров колебался от 18 лет до 71 года ($37,7 \pm 13,7$, $M \pm SD$). Причиной смерти доноров в 81 случае явилась черепно-мозговая травма (ЧМТ), что составило 58,3%, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) различного генеза – 55 (39,6%), опухоль головного мозга в одном случае и в 2-х случаях вторичное (гипоксическое) повреждение головного мозга.

В 73 (34,4%) случаях от изъятия печени у потенциальных доноров мы отказались (2-я группа доноров). Из них мужчин было 59 (80,8%), женщин 14 (19,2%). Возраст колебался от 19 до 67 лет ($42,4 \pm 12,1$, $M \pm SD$). Причиной смерти этой категории доноров являлась тяжелая ЧМТ – 53 случая (72,6%), ОНМК - 19 (26,0%), опухоль головного мозга - 1 (1,4%)

Все полученные трансплантаты печени были пересажены 133 реципиентам (из них у 6 выполнены ретрансплантации) в отделении трансплантации печени и почки ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И.Шумакова (ФНЦ). Для пяти реципиентов (3,8%) были использованы фрагменты трансплантатов печени (расширенная правая доля), полученные в результате деления печени для сплит-трансплантации. Возраст реципиентов колебался от 12 лет до 71 года ($41,8 \pm 12,9$, $M \pm SD$). Из них мужчин было 58 (43,6 %), женщин 75 (56,4 %). Показаниями к ОТП явились различные заболевания печени в терминальной стадии: первичный билиарный цирроз – 24 (18%), гепатит В – 14 (11%), гепатит С – 33 (25%), аутоиммунный гепатит – 19 (14%), алкогольный цирроз - 16 (12%), гепатоцеллюлярный рак – 6 (5%), первичносклерозирующий холангит – 7 (5%), а также другие редко встречающиеся заболевания - 14 (11%). Из них: синдром (болезнь Бадда-Киари) - 3 (2,26%), болезнь Вильсона-Коновалова – 3 (2,26%), врожденный фиброз - 2 (1,5%), гамартома печени – 1 (0,75%), идиопатическая оксалурия – 1 (0,75%), муковисцидоз – 1 (0,75%), нейроэндокринная опухоль - 1 (0,75%), поликистоз печени – 2 (1,5%).

Работа с донором в условиях реанимационного отделения состояла из нескольких этапов: 1) оценка потенциального донора при первичном осмотре; 2) интенсивная терапия и мониторинг (кондиционирование); 3) дополнительные исследования; 4) повторная органоспецифическая оценка; 5) принятие решения об изъятии конкретных органов; 6) хирургическое вмешательство - эксплантация.

При первичном осмотре и перед изъятием органов производили исследование показателей клинического анализа крови, биохимических показателей: общий билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинина, на аппарате Reflotron Plus “Roche Diagnostics” (Швейцария). Газовый состав артериальной и венозной крови и электролиты в артериальной крови определяли не реже одного раза в час аппаратом ABL-77 фирмы “Radiometer Copenhagen” (Дания). Производили обследование крови донора на инфекции (HIV, HCV, ВИЧ, сифилис) методом иммунохроматографического выявления антител и антигенов с помощью экспресс-тест систем (ООО “ФАКТОР-МЕД”, Россия) с последующим подтверждением результатов в сертифицированной лаборатории. Для непрерывной регистрации артериального давления катетеризировали лучевую артерию, центральную вену - для контроля центрального венозного давления и проведения адекватной инфузионной терапии. Осуществляли непрерывный контроль ЭКГ, пульса, артериального давления, температуры тела (портативными мониторами “Philips” IntelliVue MP5, Германия или монитором с дефибриллятором “ZOLL” M-series, США), почасового диуреза.

Интенсивная терапия и мониторинг включали наблюдение и коррекцию центральной гемодинамики, ритма сердца, насыщения артериальной крови кислородом, темпа диуреза, показателей КЩС, водно-электролитного баланса. Инотропную поддержку осуществляли с помощью шприцевого насоса – перфузора (“B/Braun” Perfusior compact S, Германия) для точного расчета дозировки препаратов: допамин, добутамин, адреналин, норадреналин.

Коррекцию водно-электролитного баланса, осуществляли введением необходимого объема растворов, не содержащих ионы Na^+ , для предотвращения или усугубления гипернатриемии (калия-магния аспаргинат, 5% раствор глюкозы), достигая целевых показателей ЦВД под контролем диуреза. Заместительную гормональную терапию осуществляли болюсным введением метилпреднизолона (15 мг/кг). Мониторировали уровень глюкозы крови (4,4-8,3 ммоль/л) и при необходимости корректировали введением инсулина. При признаках анемии (показателях гематокрита 25-28, и снижении гемоглобина ниже 70-80 г/л), с целью ее коррекции, производили введение 1-2 доз эритроцитарной взвеси. Температуру нормализовали с помощью термоодеяла «Warm Touch» фирмы Nellcor (США), грелок и инфузии подогретых растворов.

Ультразвуковое исследование. С целью дополнительной и органоспецифической диагностики выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости при помощи портативного ультразвукового сканера Vivid Q, “General Electric” (США). Задачами этого исследования являлись определение размеров печени, состояния ее структуры и эхогенности, выявление признаков портальной гипертензии, оценки состояния поджелудочной железы и почек, исключение патологических скоплений и образований в брюшной полости. В ходе исследования производили измерение стандартных линейных размеров печени, особое внимание уделяли эхогенности ткани печени в оттенках серой шкалы, в обязательном порядке проводили ее сравнение с интенсивностью эхогенности правой почки на одинаковой глубине сканирования.

Определение доноров с расширенными критериями. В качестве критериев «оптимального» или «стандартного» донора печени на момент принятия решения об эксплантации были приняты следующие: возраст ≤ 50 лет; искусственная вентиляция

легких (ИВЛ) < 5 суток; отсутствие периодов асистолии или гипотензии < 80/60 мм.рт.ст. более двух часов; инотропная поддержка допамином ≤ 10 мкг/кг/мин; вазопрессорная поддержка норадреналином ≤ 500 нг/кг/мин; отсутствие необходимости использования 2-х вазопрессоров; нормальные показатели билирубина, АСТ, АЛТ; нормальная эхогенность печени по данным УЗИ; значение натрия плазмы ≤ 155 ммоль/л.

Доноры, не удовлетворяющие хотя бы одному из критериев, рассматривались как доноры печени с расширенными критериями (ДПК).

Морфологическая оценка донорской печени. Протоколно производили эксцизионную биопсию печени донора до перфузии для ретроспективной оценки характера и степени стеатоза. В сомнительных случаях, производили срочное гистологическое исследование, результаты которого учитывались при принятии окончательного решения о пригодности печени донора для трансплантации.

Для срочной диагностики биоптатов применяли экспресс-метод исследования. Гистологические препараты получали из биоптатов методом замораживания на криостате LEICA CM 1850 UV, окрашивали Суданом (III, IV). Исследование проводили на микроскопе LEICA DMLA. Степень макровезикулярного жирового гепатоза оценивалась по трехбалльной шкале (до 30% -легкая, свыше 30% до 50% - умеренная и более 50% - тяжелая).

Эксплантацию донорской печени производили по модифицированным методикам с использованием перфузии через аорту раствором «Кустодиол» в объеме 10-15 литров и удалением перфузата через дренирующую канюлю нижней полой вены.

Определение ранней дисфункции трансплантата (РДТ) и первично-нефункционирующего трансплантата (ПНФТ). Определение ранней дисфункции трансплантата проводили по критериям, предложенным Othoff и соавт. в 2010 г.:

- 1 Уровень билирубина >170 мкмоль/л на 7-й послеоперационный день
- 2 Международное нормализованное отношение (МНО) $>1,6$ на 7-й послеоперационный день
- 3 Максимальное значение аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) >2000 МЕ/мл в течение первых 7 послеоперационных дней.

ПНФТ определяли как трансплантат с тяжелой (необратимой) степенью РДТ, утраченный (ретрансплантация или смерть пациента) в раннем послеоперационном периоде (до 30 дней) по причинам, не связанным с хирургическими осложнениями (тромбозы, билиарные осложнения, кровотечения и др.) или острым отторжением.

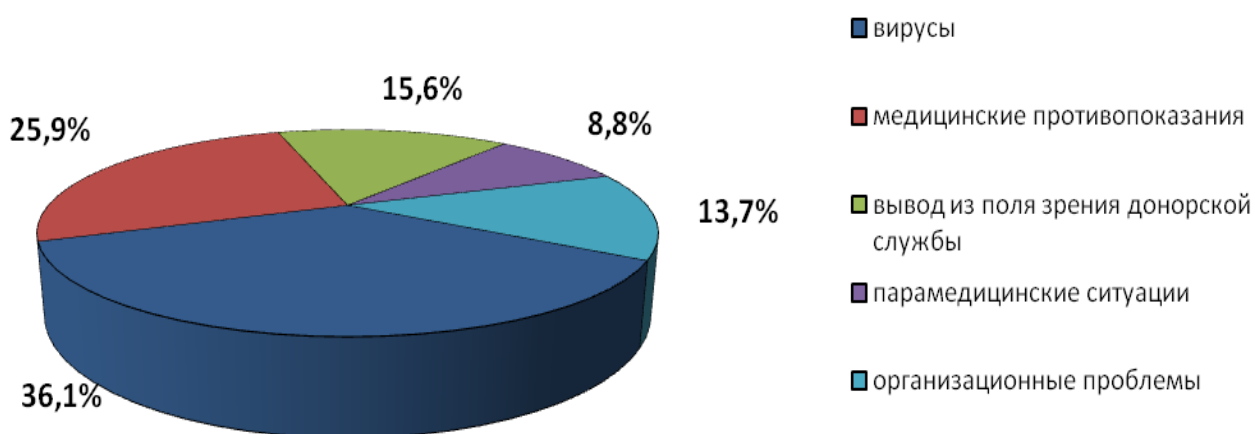
Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., Tulsa, USA) и SPSS 8.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). Значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для описания количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение. Для описания количественных признаков, распределение которых отличалось от нормального, использовали медиану, нижний и верхний квартили. Каждый признак проверяли на нормальность распределения. Для сравнения количественных признаков, распределенных нормально, пользовались двухсторонним t-критерием Стьюдента, во всех остальных случаях пользовались непараметрическим критерием Mann-Whitney; качественные номинальные признаки сравнивали критерием χ^2 .

Выживаемость оценивалась методом Каплана-Майера с применением log-rank теста и при помощи регрессионной модели Кокса с пропорциональными рисками, величина относительного риска приведена с указанием 95% доверительного интервала. Для выявления факторов риска развития РДТ применяли метод отношения шансов. Для оценки надежности диагностических тестов рассчитывали чувствительность, специфичность, прогностичность отрицательного результата, прогностичность положительного результата и диагностическое отношение шансов с указанием 95% доверительного интервала для каждого из параметров.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

РАЗРАБОТКА МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММЫ МУЛЬТИОРГАННОГО ДОНОРСТВА В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ (МО). В соответствии с решением Координационного совета для проведения работы по органному донорству в МО за отделением координации органного донорства (ОКОД) ФНЦ были закреплены определенные центральные районные или городские больницы с соответствующими районами обслуживания населения - 14 больниц (1693 тыс. населения), обозначенные как «донорские стационары». В период с января 2008 по декабрь 2012 год осуществлено 357 выездов в стационары МО в связи с наличием возможного донора. При этом у 153 (42,7%) потенциальных доноров изъят хотя бы один орган, т.е. они стали эффективными донорами. В 204 (57,3%) случаях от использования донора пришлось отказаться по различным причинам (рисунок 1). Среди причин отказа от использования возможного донора наибольшую долю (36,1%) составило выявление маркеров гепатитов С и В, сифилиса и ВИЧ. Причем, из них в 51,4% случаев отказ от использования донора был обусловлен наличием маркеров гепатита С.

Рис. 1. Причины отказов от использования возможных доноров.



Проводимая образовательная и организационная работа на базах ФНЦ в МО, в сочетании с регулярным аудитом смертности в закрепленных стационарах привели: к началу осуществления эксплантаций в тех стационарах, где донорство ранее не осуществлялось вообще; возобновлению его в тех стационарах, где оно было раньше, но прекратилось несколько лет назад; к постепенному увеличению общего числа случаев

изъятий донорских органов в МО, и, что очень важно, к выполнению мультиорганной трансплантации у доноров с установленным диагнозом СМ.

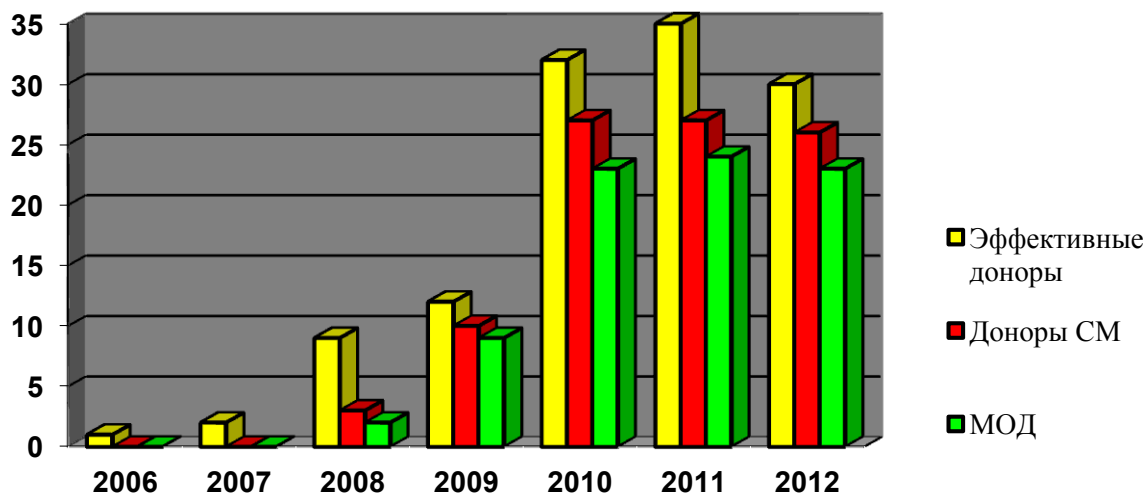
В результате отмечен рост количества эффективных доноров, полученных ОКОД ФНЦ из стационаров МО с двух в 2007 году до 34 в 2011 году. Также с 2008 года в стационарах МО, закрепленных за ФНЦ, впервые стали выполняться диагностика смерти головного мозга и мультиорганная трансплантация. Диагноз СМ в 2008 году был установлен в 3 случаях, что составило 30% от общего количества эффективных доноров. В 2009 году процент изъятий при установленном диагнозе СМ составил 69%, а в 2010 - 84%. Мультиорганная трансплантация: в 2008 году выполнены в 25% случаев, в 2009 году в 56% случаев, и в 2010 году - 72%. Количество органов полученных от одного донора, в связи с началом мультиорганной трансплантации, увеличилось с 2,2 в 2008 году до 2,7 в 2009 году. В 2010 году этот показатель достиг максимального значения и составил 3,3 (Таблица 1).

Таблица 1. Число доноров на 1 млн. населения и органов, полученных от одного донора.

	2009	2010	2011	2012
Доноров на 1 млн.	7,5	20	21,9	19
Органов от 1 донора	2,7	3,3	3,2	3,0

Показатели 2012 года демонстрируют стабилизацию уровня посмертного донорства (Рисунок 2) и соотношения доноров с диагнозом СМ и мультиорганной трансплантации (МОТ), оно составило 87,7% и 76,7% соответственно (Таблица 2).

Рис.2. Динамика трансплантаций в МО на территории ФНЦ.



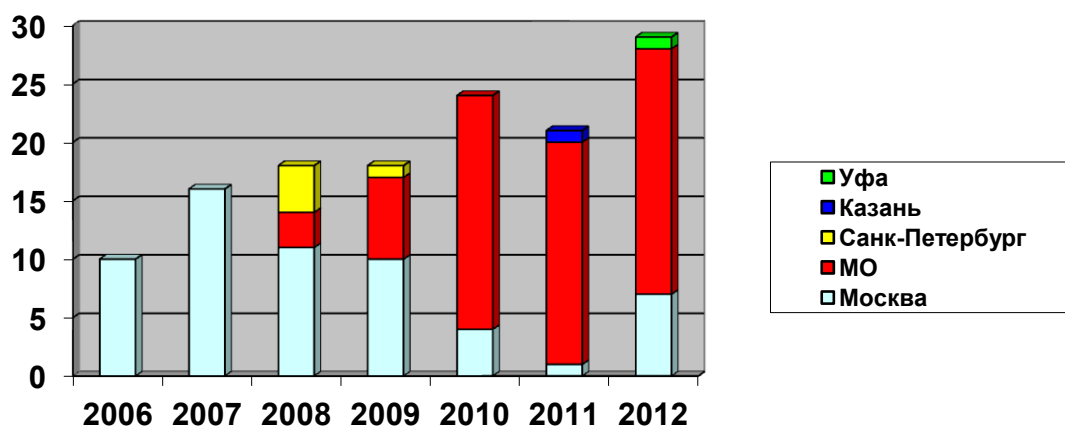
Стабилизация уровня донорства не говорит о полном использовании донорского ресурса, а лишь об ограничении доступности его использования, что доказывает необходимость поиска новых путей и системных решений проблемы на административном и законодательном уровнях.

Таблица 2. Доля доноров с диагнозом СМ и мультиорганных эксплантаций в % от общего числа эффективных доноров.

	2009	2010	2011	2012
Доноры с диагнозом СМ	83,3	84,4	71,1	87,7
Мультиорганные эксплантации	75	71,9	68,6	76,7

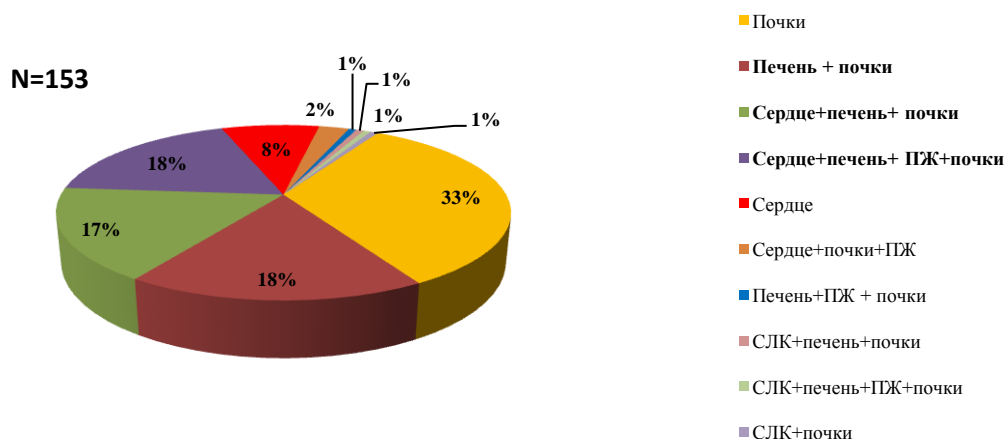
Динамика эксплантаций донорской печени ОКОД ФНЦ также демонстрирует изменение структуры источников ее получения. В последние годы, проблему организации трансплантации печени от посмертных доноров ФНЦ решает преимущественно за счет донорских баз в МО, которые вносят стабильную и значимую долю в число выполняемых трансплантаций (Рисунок 3). При этом не отмечается тенденции к снижению числа трупных трансплантаций печени.

Рис. 3. Источники получения трансплантатов печени



Инициация и развитие программы МОД в Московской области в период с 2008 по 2012 включительно позволили осуществить 457 трансплантаций различных органов, из них: трансплантаций сердца - 72, печени - 68, почек - 298, интенсифицировать трансплантации поджелудочной железы (ПЖ) – 16 операций и начать осуществление трансплантации сердечно- легочного комплекса (СЛК) – 3 (Рисунок 4).

Рисунок 4. Комбинации органов при мультиорганной эксплантации



Таким образом, в период, охватываемый настоящим исследованием, на территории деятельности ОКОД ФНЦ в Московской области в среднем уровень посмертного

донорства достиг 20 доноров на 1 млн. населения в год, а число органов, полученных от одного донора – более трех, что приближается к соответствующим показателям ряда Европейских стран и существенно превышает общероссийские показатели. Это позволяет рекомендовать достигнутые показатели как целевые для действующих и создающихся донорских программ в РФ. Распространение практики МОД на всю территорию МО приведет к трехкратному увеличению уровня посмертного донорства в регионе.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ДОНОРСКОЙ ПЕЧЕНИ. В этой части исследования проведено ретроспективное сравнение донорских органов, которые были пересажены - «использованные» (139), и тех, которые на различных этапах оценки были признаны непригодными для трансплантации – «неиспользованные» (73).

Органоспецифическая оценка донорской печени и принятие решения о возможности или невозможности ее использования для трансплантации осуществлялись на различных этапах на основании алгоритма, разработанного нами в ходе исследования:

Алгоритм комплексной поэтапной оценки печени донора

I. До изъятия

1. Анамнез, осмотр, оценка гемодинамики и лабораторных данных
2. Данные ультразвукового исследования – оценка эхогенности печени
3. Биохимические показатели (билирубин, печеночные ферменты, электролиты – Na^+) и их динамика в процессе кондиционирования

II. Во время эксплантации

1. Визуальная оценка (цвет, эластичность, наличие отека, состояние других органов брюшной полости)
2. Биопсия печени до перфузии для ретроспективной оценки по протоколу. В сомнительных случаях срочное исследование.

III. На этапе перфузии

3. Оценка по результатам холодной перфузии (изменение цвета, равномерность окрашивания, плотность после полного отмывания от крови)

Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика использованных и неиспользованных доноров. Значимых различий по возрасту в анализируемых группах не было. Однако изменения в распределении доноров по возрасту за период исследования показывают, что в начале программы рассматривались преимущественно потенциальные доноры молодого возраста, а с набором опыта в последние годы стали преобладать доноры старше 50 лет.

Достоверных различий в причинах смерти, при сравнении групп использованных и неиспользованных доноров не выявлено. По характеру вазопрессорной поддержки и дозировке вазопрессоров значимых различий между группами не было. Также не отмечено различий между исследуемыми группами по длительности ИВЛ и гемодинамике.

Статистически достоверно в группе неиспользованных доноров отмечается большая доля доноров с уровнем натрия более 170 ммоль/л. У этих доноров именно уровень натрия стал основной причиной отказа от использования печени донора. Однако снижение натрия в процессе кондиционирования служило поводом для выполнения лапаротомии и визуальной оценки трансплантата.

С другой стороны, для трансплантации печень была изъята у 12 доноров с уровнем натрия выше 170. В одном из этих наблюдений был получен ПНФТ от донора с уровнем Na^+ – 200 ммоль/л. У остальных 11 доноров уровень натрия не превышал 180 ммоль/л и только в трех наблюдениях имела место обратимая РДТ. Это позволяет нам говорить о возможности, в исключительных случаях, при отсутствии других факторов риска использовать такие трансплантаты. Таким образом, группы использованных и неиспользованных доноров оказались вполне сопоставимыми по исходным клинико-лабораторным параметрам на первом этапе оценки, **за исключением уровня натрия** (Таблица 3).

Таблица 3. Параметры групп доноров на первом этапе оценки.

Параметр	Использованные доноры (n = 139)	Неиспользованные доноры (n = 73)	p (хи-квадрат)
Возраст > 50 лет	20,3%	31,0%	0,1706
Нахождение в ОРИТ > 120 часов	7,9%	15,7%	0,0829
АСТ > 40	52,9%	65,4%	0,1285
АЛТ > 40	36,9%	56,6%	0,0154
Общий билирубин > 20	17,6%	24,5%	0,2804
Допамин > 10 мкг/кг/мин	25,0%	33,8%	0,1832
Na^+ > 170 мкмоль/л	8,6%	23,2%	0,0075

Причины отказа от трансплантации. По результатам оценки донора до лапаротомии в 32 случаях (43,8%) наблюдений было принято решение об отказе от трансплантации и трансплантации печени. Причинами отказа до лапаротомии являлись: наличие четко установленного алкоголизма в анамнезе - 10 (31,3%), данные УЗИ - 23 (71,9%), нестабильная гемодинамика и превышение доз вазопрессоров - 24 (75,0%), выраженная гипернатриемия более 170 ммоль/л - 14 (43,8%) . Наиболее часто отмечалось сочетание двух или трех факторов риска, исключающих изъятие печени.

Диагностическая ценность ультразвуковой, визуальной и комплексной оценки степени стеатоза. Как отмечалось выше, основной причиной отказа от изъятия донорской печени для трансплантации еще до лапаротомии была ее оценка как непригодной вследствие выраженного/предельного стеатоза (более 50 %), предполагаемого по данным УЗИ, выполненного специально подготовленным специалистом-экспертом из центра трансплантации.

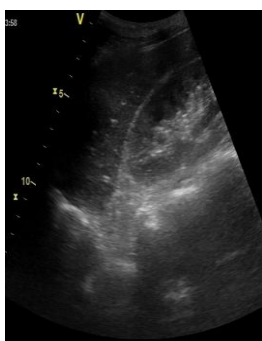
При оценке данных ультразвукового исследования выделили 3 степени эхогенности печени. Одинаковая или сопоставимая эхогенность печени с эхогенностью почки (А) расценивалась как нормальная и предполагала стеатоз от 0 до 30%. При заметном расхождении – умеренно повышенная (Б) – предполагаемый стеатоз оценивался около 50%. Это требовало необходимость дополнительной визуальной оценки, в том числе и на этапе холодной перфузии. При значительном повышении эхогенности печени (В) - «белая печень», предполагали наличие макровезикулярного стеатоза свыше 50% - 100%,

что чаще всего и являлось причиной отказа от трансплантации до лапаротомии. В этой ситуации визуальная оценка имеет смысл лишь при отсутствии других факторов риска и наличии ургентного реципиента. При этом обязательна и морфологическая оценка степени стеатоза по результатам срочной биопсии.

Во всех 23-х случаях отказа от изъятия печени на основании данных УЗИ, при последующем изъятии почек печень донора была признана непригодной для использования по визуальной оценке и ретроспективным данным гистологических исследований.

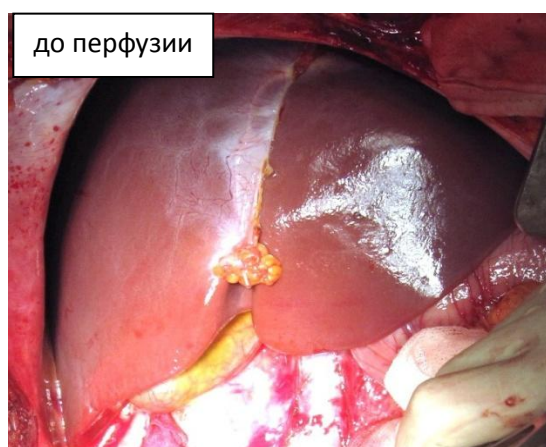
По данным визуальной оценки было 38 отказов (52,1%). В этих случаях имелось выраженное патологическое изменение окраски печени, неравномерность ее окраски, в том числе и после перфузии, выраженный отек и уплотнение, закругленные края, наличие

Рисунок 5. Трансплантат хорошего качества.



Эхогенность паренхимы печени и почки на одной глубине сканирования - одинаковая или сравнимая.

Предполагаемая степень стеатоза 0 – 30 %



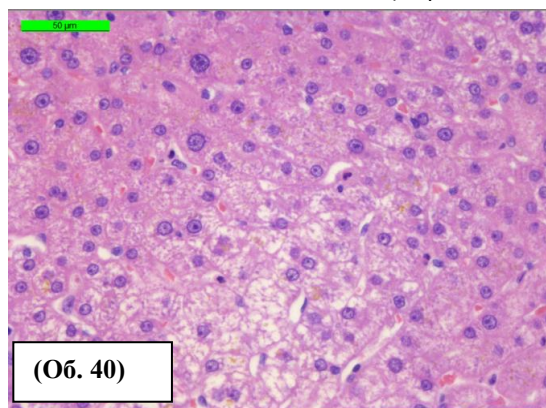
до перфузии



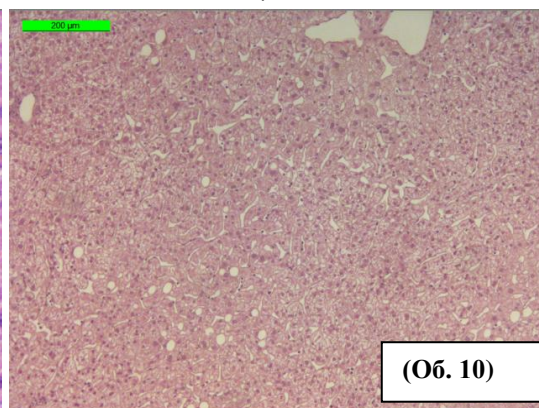
после перфузии

Ретроспективный гистологический контроль

(Окраска гематоксилином и эозином)



(Об. 40)



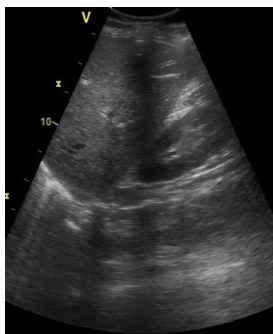
(Об. 10)

А – стеатоз отсутствует

Б – стеатоз до 15%

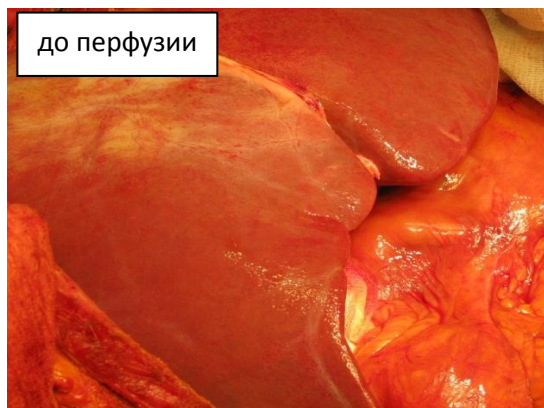
других патологических изменений в брюшной полости. Так, в трех случаях отказа от изъятия абдоминального комплекса, причиной отказа в 2-х случаях явился геморрагический панкреонекроз и в одном онкологический процесс в брюшной полости. В 3-х случаях, что составило 4 % от всех отказов, имело место расхождение удовлетворительных данных первичной оценки параметров донора и данных ультразвуковой оценки печени с данными визуальной оценки, причем визуальная оценка не позволяла уверенно оценить превышение порогового значения стеатоза (> 50%). Во всех трех случаях при срочном гистологическом исследовании степень макровезикулярного (крупнокапельного) стеатоза оказалась существенно выше 50%, что послужило причиной отказа от использования изъятых органов. Однако, в большинстве случаев, данные ультразвуковой и визуальной оценки совпадали, и коррелировали с данными ретроспективного гистологического исследования.

Рис. 6. Трансплантат удовлетворительного качества



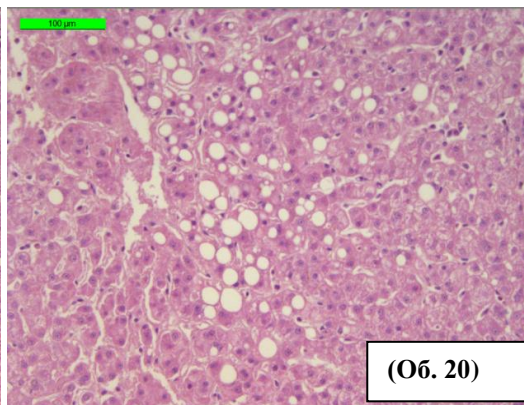
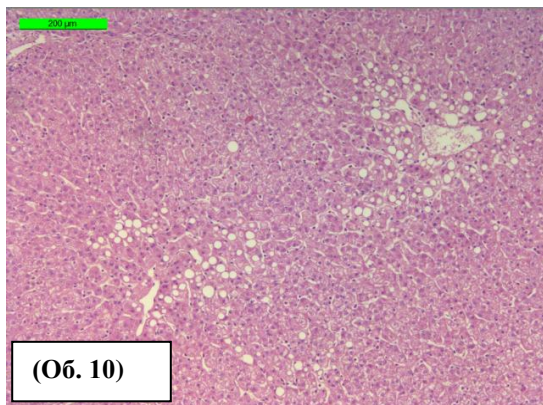
Эхогенность паренхимы печени и почки на одной глубине сканирования – эхогенность печени **повышена**.

Предполагаемая степень стеатоза до 50 %



Ретроспективный гистологический контроль

(Окраска гематоксилином и эозином)



Один препарат на различном увеличении. Стеатоз 30-50%

Сопоставление результатов визуальной и морфологической оценки крайне важно для накопления практического опыта хирургов, выполняющих эксплантацию донорской печени.

Печень, без сомнения пригодная для трансплантации (трансплантат хорошего качества), при визуальной оценке имеет равномерно темно-вишневый оттенок, ровную, блестящую капсулу. Обе доли имеют острый край (отсутствие отека), при пальпации мягко-эластичную консистенцию. Проведение по ее поверхности пальцем или легкое надавливание не оставляет желтоватого следа или вдавлений. Срез печени, при взятии эксцизионной биопсии - светло-коричневого оттенка. После проведения холодной перфузии трансплантат приобретает бледно-бежевый со слабо выраженным коричневатым оттенком цвет (цвет «крем-брюле»), мягко-эластичной консистенции, обе доли имеют острый край. Поверхность ровная, блестящая. (Рисунок 5).

Рис. 7. Донорская печень, непригодная для трансплантации.

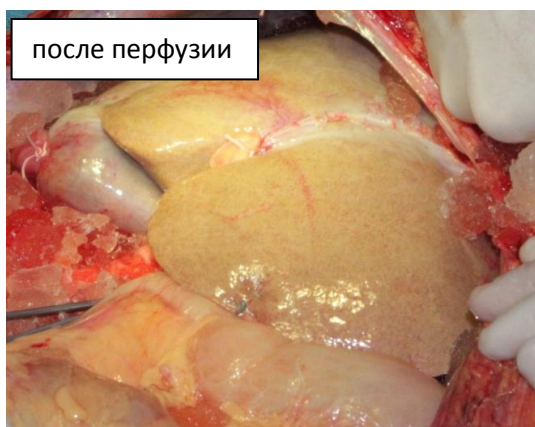


Эхогенность паренхимы печени и почки на одной глубине сканирования – эхогенность печени значительно повышена, «белая печень».

Предполагаемая степень стеатоза более 50 %



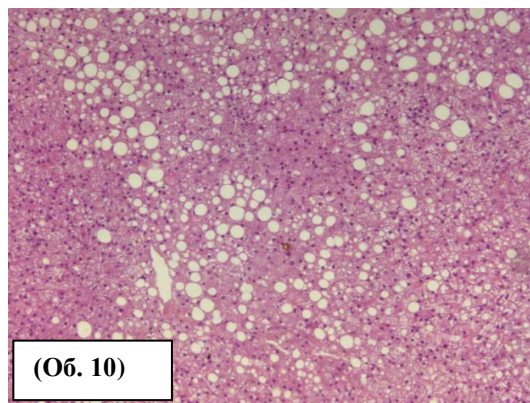
до перфузии



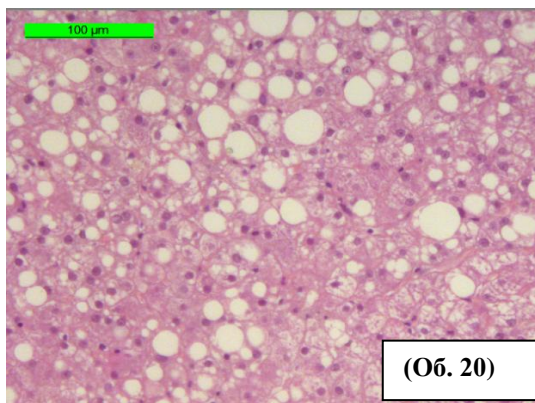
после перфузии

Ретроспективный гистологический контроль

(Окраска гематоксилином и эозином)



(Об. 10)



(Об. 20)

Один препарат на различном увеличении. Стеатоз 50-70%

Печень пригодная для трансплантации (удовлетворительного качества) имеет темно-розоватый оттенок, консистенция мягко-эластичная или несколько уплотнена. Обе доли имеют острый край. Может отмечаться умеренный отек, выражающийся в округлости краев. После проведения противоотечной терапии в процессе подготовки к канюляции и мобилизации, края печени заостряются, консистенция становится мягче. При надавливании пальцем остается слегка желтоватый след. Срез коричнево-желтого оттенка. После перфузии консервирующим раствором трансплантат печени приобретает бежевый цвет с легким желтоватым оттенком, мягко-эластичной консистенции, обе доли имеют острый край. (Рисунок 6).

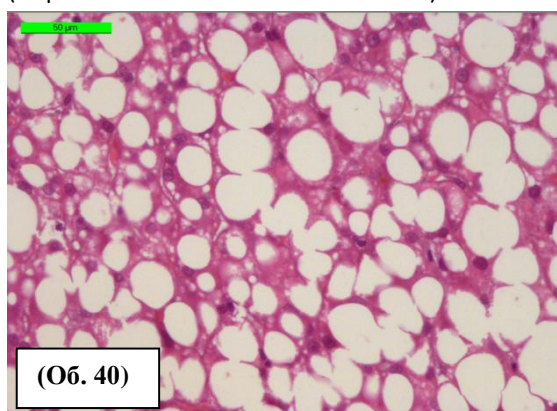
Непригодная для трансплантации печень имеет отчетливо розовый или желтый с розоватым оттенком цвет, однако край обеих долей может быть как острый, так закругленный, особенно правой доли. Консистенция - от плотной до «каменной». При надавливании пальцем остается отчетливый желтоватый след, так же может оставаться сохраняющееся некоторое время вдавление. На срезе (при взятии биопсии) желтого цвета.

После перфузии печень приобретает бледно-бежевый с желтым оттенком или отчетливо желтый цвет, может отмечаться неоднородность окраски с крапчатостью («свиная кожа») (Рисунок 7). Консистенция после перфузии остается плотной.

Рис. 8. Донорская печень. Макровезикулярный стеатоз 100%.



Ретроспективный гистологический контроль
(Окраска гематоксилином и эозином)

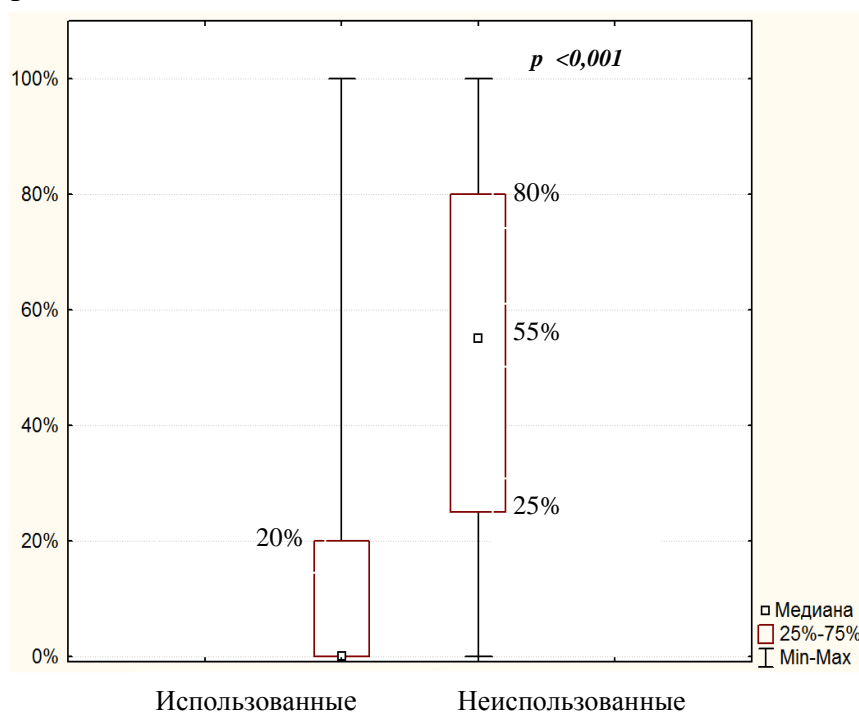


Трансплантат, изображенный на рисунке 8, с крупнокапельным стеатозом 100% попал в группу «использованных». Трансплантат был передан из другого учреждения для выполнения urgentной ретрансплантации. При этом оценка донора и визуальная оценка производилась донорской бригадой другого центра - трансплантат получил хорошую оценку и был признан пригодным. Мы смогли оценить визуальную картину лишь при экстракорпоральной подготовке трансплантата, когда гепатэктомия у реципиента уже состоялась. Результат выполненной ретрансплантации – ПНФТ с летальным исходом.

Клинико-морфологические корреляции. В группе несостоявшихся доноров печени по тяжести структурных изменений в препаратах печени доноров преобладали выраженная крупнокапельная жировая дистрофия (50% -100% площади паренхимы), крупные очаги некроза гепатоцитов, активный гепатит (низкой и умеренной степени

выраженности по классификации Knodell), часто в сочетании с фиброзом. Напротив, в группе выполненных пересадок степень макровезикулярного стеатоза не превышала 50% (за исключением одного наблюдения, описанного выше), отмечались признаки белковой дистрофии различной степени выраженности, в портальных треугольниках незначительная лимфоидно-клеточная инфильтрация, количество и объем некрозов гепатоцитов соответствовал средне и среднетяжелой степени ишемических повреждений. При сравнении степени стеатоза в группах использованных и неиспользованных печеней донора были получены достоверные различия, $p < 0,001$. (Рисунок 9).

Рис. 9. Стеатоз в группах использованных и неиспользованных донорских органов



Для определения значимости и информативности ультразвуковой и визуальной оценки отдельно и в комплексе был проведен статистический анализ доступных данных в группах использованных и неиспользованных доноров. Результаты ультразвуковой и клинической оценки сопоставлялись с данными ретроспективного гистологического исследования. В качестве порогового значения был выбран уровень макровезикулярного стеатоза $\geq 50\%$ (Таблица 4).

Таким образом было установлено, что комплексная экспертная оценка печени потенциального донора, включающая ультразвуковую и визуальную оценку, коррелирует с данными ретроспективного гистологического исследования с наиболее высокой степенью точности (чувствительность - 83,3% , специфичность – 97,5 %), и позволяет надежно отказаться от использования трансплантатов с выраженным макровезикулярным стеатозом (более 50%) без срочного гистологического исследования биоптата донорской печени в большинстве случаев.

Таблица 4. Сопоставление информативности ультразвуковой, визуальной и комплексной (УЗИ и визуальной) оценки с данными гистологических исследований.

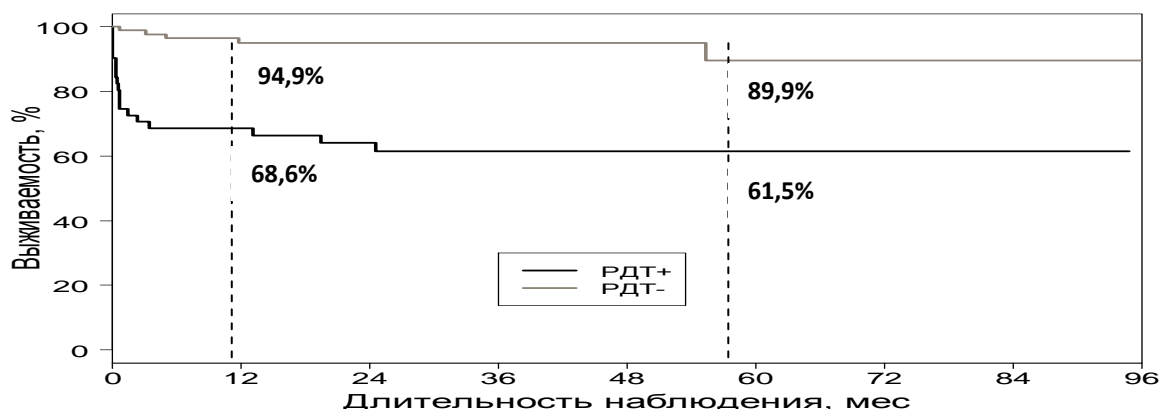
Параметр оценки теста	УЗИ (стеатоз $\geq 50\%$) N - 82		Визуальная оценка (стеатоз $\geq 50\%$) N - 55		УЗИ и визуальная оценка (стеатоз $\geq 50\%$) N - 46	
	Значение	95% ДИ	Значение	43,7% - 97,0%	Значение	95% ДИ
Чувствительность	57,7%	39,0% - 74,5%	80,0%	87,1% - 99,6%	83,3%	43,7% - 97,0%
Специфичность	96,4%	87,9% - 99,0%	88,9%	4,657 - 238,572	97,5%	87,1% - 99,6%
Отношение правдоподобия для положительного результата	16,154	3,983 - 65,518	7,200	0,029 - 1,024	33,333	4,657 - 238,572
Отношение правдоподобия для отрицательного результата	0,439	0,279 - 0,689	0,225	10,475 - 3630,000	0,171	0,029 - 1,024
Диагностическое отношение шансов	36,818	7,348 - 184,486	32,0	5,3 - 194,9	195,000	10,475 - 3630,000

Ранняя дисфункция трансплантата и исходы трансплантации. В раннем послеоперационном периоде (до 42 дней после трансплантации) умерло 12 больных (9,0%), из них 5 в связи с наличием ПНФТ и 3 после ретрансплантации по поводу ПНФТ. В одном случае ретрансплантации также имел место ПНФТ, в двух других смерть наступила в результате прогрессирования сепсиса на фоне удовлетворительной начальной функции второго трансплантата. Это было связано с поздним выполнением ретрансплантации на 20 и 21 сутки. Частота ПНФТ составила 6,5 %. (9 из 139 трансплантатов). Таким образом, в структуре причин послеоперационной летальности ПНФТ занимает основное место - 66,7%. У 4 остальных умерших больных также имела место РДТ, а причинами смерти стали кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, острое нарушение мозгового кровообращения, респираторный дистресс-синдром взрослых и молниеносный сепсис. В отдаленном периоде в сроки от 3 мес. до 4,5 лет по различным причинам умерло еще 7 больных. Всего за анализируемый период произошло 25 потерь трансплантата (смерть реципиента или ретрансплантация). Ранняя дисфункция трансплантата (включая случаи ПНФТ) имела место в 51 наблюдении (36,7%) и статистически достоверно влияла на его выживаемость ($p < 0,0005$) (Рисунок 10).

За весь период наблюдения в группе РДТ наблюдения было утрачено 38,3% трансплантатов, тогда как в контрольной группе только 6,8% ($p < 0,05$). На основании полученных данных мы можем прийти к заключению, что РДТ является достоверным независимым предиктором неблагоприятного исхода трансплантации, особенно, в раннем

послеоперационном периоде. На фоне РДТ риск потери трансплантата увеличивается в 5,6 раза.

Рис. 10. Выживаемость трансплантатов в зависимости от развития РДТ.



Предикторы ранней дисфункции трансплантата. В связи с установленным фактом выраженного отрицательного влияния РДТ на непосредственные исходы трансплантации, в попытке определить возможные предикторы РДТ, нами было проведено сравнение некоторых донорских характеристик в группах пациентов с РДТ и без РДТ: возраст донора, длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительность ИВЛ, уровень билирубина, АСТ, АЛТ, натрия, а также длительность холодовой ишемии. Ни по одному из перечисленных показателей достоверных различий между группами обнаружено не было. Только в отношении времени холодовой ишемии была выявлена отчетливая тенденция влияния на развитие РДТ ($p = 0,07$).

Таблица 5. Результаты однофакторного анализа.

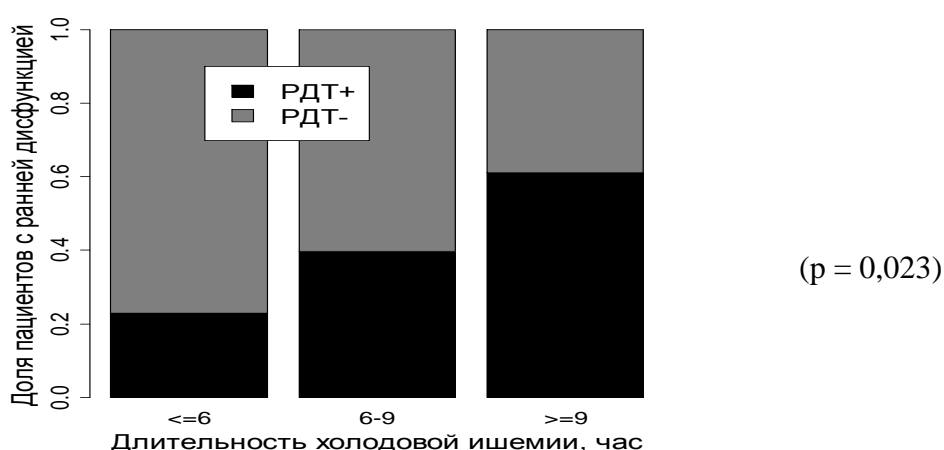
Фактор	Граница	Отношение шансов развития РДТ	95% доверительный интервал	p
Возраст донора	50 лет	1,87	0,83 – 4,24	0,13
Длительность ИВЛ	120 часов	1,10	0,90 – 1,36	0,36
Уровень натрия	155 мкмоль/л	1,78	0,84 – 3,76	0,13
Степень стеатоза	20%	2,48	0,86 – 7,39	0,09
Время холодовой ишемии	Каждый дополнительный час	1,3	1,05 – 1,63	<0,05

При проведении однофакторного анализа использовали следующие донорские факторы: возраст донора, длительность ИВЛ, уровень натрия, степень стеатоза донорской печени при ретроспективном гистологическом исследовании, длительность холодовой ишемии (Таблица 5). Было установлено, что отношение шансов развития ранней дисфункции трансплантата статистически значимо не зависело от возраста донора, длительности ИВЛ, уровня натрия и степени стеатоза. При этом следует оговориться, что для трансплантации использовались доноры с предельно допустимым (т.е. после кондиционирования) уровнем натрия не более 170 ммоль/л, за исключением 12

наблюдений, а ультразвуковая и визуальная оценка стеатоза не превышала 50%. Единственным значимым фактором явилась продолжительность холодовой ишемии.

Далее, все трансплантаты были условно разделены на три группы в зависимости от продолжительности холодовой ишемии: не более 6 часов, от 6 до 9 часов и более 9 часов. Было установлено, что частота РДТ в первой группе (холодовая ишемия не более 6 часов) составила 22,9%, во второй группе (6 – 9 часов) – 39,7%, а при длительности холодовой ишемии более 9 часов – 61,1% (Рисунок 11).

Рис. 11. Частота развития РДТ в зависимости от продолжительности холодовой ишемии трансплантата.



Частота РДТ была статистически значимо выше в группе реципиентов, получивших трансплантаты с продолжительностью холодовой ишемии более 9 часов по сравнению с реципиентами, у которых срок консервации донорского органа не превысил 6 часов (p = 0,023).

Таким образом, проведенный анализ не выявил достоверного влияния какого-либо отдельного исходного донорского фактора на развитие РДТ. При этом к категории стандартного донора (см. раздел материалы и методы) могут быть отнесены только 33 (24%) доноров, использованных для трансплантации печени. Остальные 106 (76%) доноров имели одно или несколько клинично-лабораторных отклонений, позволяющих отнести их к категории ДПРК. Частота РДТ в группе, получившей трансплантат от стандартного донора, составила 21,2%, а от ДПРК 40,6% (p=0,0431, различия достоверны), а частота ПНФТ составила 0,0% и 8,5%, соответственно (p=0,0835, различия недостоверны)(Таблица 6).

Таблица 6. Частота РДТ и ПНФТ в категориях стандартных доноров и доноров печени с расширенными критериями.

Параметр	стандартные доноры (n=33)	ДПРК (n = 106)	p (хи-квадрат)
РДТ	7 (21,2 %)	44 (40,6 %)	0,0431
ПНФТ	0 (0,0 %)	9 (8,5 %)	0,0835

Полученные данные со всей очевидностью свидетельствуют, что расширение донорских критериев сказывается отрицательно на частоте развития РДТ. В большинстве случаев РДТ обратима. Но риск развития ПНФТ определяется в равной степени как донорскими, так и реципиентскими факторами (исходная тяжесть состояния реципиента, оценка по MELD, объем кровопотери и кровезамещения, время тепловой ишемии и др.), которые требуют дальнейшего изучения в многофакторном анализе.

ВЫВОДЫ:

1. Комплексный подход к организации и реализации программы мультиорганного донорства в отдельном регионе позволяет обеспечить до 20 эффективных доноров на млн. населения в год с частотой постановки диагноза смерти мозга до 90%. Принятие расширенных критериев пригодности печени для трансплантации делает допустимым ее использование не менее, чем в 60% случаев. Таким образом, число выполняемых трансплантаций печени при реализации таких целевых показателей может составлять 10 и более на млн. населения в год.
2. Усовершенствованная хирургическая тактика и методология эксплантации абдоминальных органов в разработанных вариантах, в том числе разделение печени *in situ* для сплит-трансплантации, комбинированное изъятие печени и панкреатодуоденального комплекса, экстракорпоральная (*ex situ*) артериальная и венозная реконструкция, позволяют максимально эффективно использовать все пригодные органы.
3. На фоне проведения адекватных мероприятий по кондиционированию потенциального донора абсолютными противопоказаниями к донорству печени перед мультиорганной эксплантацией являются: некорректируемая гипернатриемия более 180 ммоль/л, неуправляемая гипотензия, значительное повышение эхогенности печени по данным УЗИ. В остальных случаях наличия расширенных критериев донора требуется интраоперационная визуальная оценка печени.
4. Экспертная оценка печени потенциального донора, включающая комплексную ультразвуковую и визуальную характеристику позволяет, обоснованно (чувствительность - 83,3%, специфичность - 97,5%), отказаться от использования трансплантатов с выраженным макровезикулярным стеатозом (более 50%), что подтверждается данными ретроспективного гистологического исследования. Срочное гистологическое исследование биоптата донорской печени не требуется в большинстве случаев.
5. Ранняя дисфункция трансплантата печени (РДТ) развивается в 36,7% наблюдений и в 5,6 раза увеличивает риск потери трансплантата. Допустимое расширение отдельных донорских критериев (76 % эффективных доноров) увеличивает в 2 раза частоту развития РДТ, но риск первично нефункционирующего трансплантата (ПНФТ) определяется в равной степени как донорскими, так и реципиентскими факторами. Ни один из факторов донора в пределах принятых ограничений не оказывает самостоятельного влияния на исходы трансплантации, но их сочетания следует избегать.

6. Частота РДТ и ПНФТ, при использовании для перфузии и консервации печени раствора “Кустодиол”, достоверно уменьшается при сроке холодной ишемии менее 6 часов. Для достижения этого условия требуется четкая координация между донорской и трансплантационной хирургическими бригадами.

Практические рекомендации.

1. Для увеличения эффективного донорского пула необходимо расширение территорий, участвующих в донорских программах, административно-организационная и образовательная работа, направленная на развитие мультиорганного донорства в сочетании с регулярным аудитом смертности.
2. После констатации СМ, для коррекции несахарного диабета, при явлениях полиурии у донора целесообразно интраназальное введение аналога антидиуретического гормона в один или несколько приемов.
3. Использование аналогов антидиуретического гормона, в сочетании введением необходимого объема растворов, не содержащих Na^+ (калия-магния аспарагинат, 5% раствор глюкозы), достигая целевых показателей ЦВД под контролем диуреза, позволяет избежать развития гипернатриемии у донора.
4. При наличии гипернатриемии у донора (более 170 ммоль/л) необходимо осуществлять промывание желудка через зонд до «чистой воды» с последующим введением одного литра воды в желудок с экспозицией на 30 мин., с периодическим повторением процедуры, и параллельно с этим проводить внутривенную инфузию 0,45% раствора NaCl в объеме не менее 1000 мл., до достижения содержания Na^+ ниже 170 ммоль/л.
5. Дренажное НПВ армированной канюлей диаметром не менее 40 Fr на уровне ее инфраренального отдела достаточно, чтобы не вскрывать ее со стороны полости перикарда и обеспечивать адекватный отток крови и перфузата при осуществлении холодной перфузии.
6. Отток перфузирующей жидкости через дренирующую канюлю НПВ, минуя брюшную полость, и минимизация количества перфузата, попадающего в грудную и брюшную полость, позволяют обеспечить качественную наружную холодную защиту эксплантируемых органов.
7. Изъятие печени до пересечения 12-перстной кишки при одновременной эксплантации панкреато-дуоденального комплекса позволяет избежать возможного инфицирования и сокращает время изъятия.
8. Прецизионное выделение общей печеночной артерии до уровня селезеночной артерии, с целью визуализации и сохранения средне-панкреатической артерии, позволяет осуществить изъятие поджелудочной железы без ущерба для последней.
9. Прекращение дальнейшей диссекции печеночной артерии, при наличии средне-панкреатической артерии и пересечение печеночной артерии дистальнее последней несколько укорачивает артерию трансплантата печени. Однако иссечение чревного ствола и селезеночной артерии вместе с поджелудочной железой, упрощает этап сосудистой реконструкции при трансплантации поджелудочной железы.

10. При наличии отека донорской печени целесообразно проведение противоотечной терапии – в/в введение раствора «Маннита» 150 мг/мл в объеме 200-400 мл., с начала эксплантации до момента начала холодной перфузии.
11. Ретроспективное гистологическое исследование изъятых печени способствует набору опыта визуальной оценки у хирурга, выполняющего эксплантацию.
12. Визуальную оценку донорской печени и принятие решения о ее пригодности для трансплантации должен производить хирург-эксперт, обладающим опытом не менее 50 самостоятельных эксплантаций.
13. Пережатие надпеченочного и подпеченочного отделов НПВ с одновременным введением консервирующего раствора через воротную вену (с высоты 1 м от стола) до хорошего наполнения полой вены во время экстракорпоральной подготовки трансплантата печени способствует более качественному отмыванию трансплантата и позволяет выявить мелкие дефекты и подтекание консерванта из них и уверенно восстановить герметичность НПВ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Ермолов А.С., Чжао А.В., **Погребниченко И.В.** и др. **Актуальные вопросы органного донорства // Российский медицинский журнал.** - 2005. - № 4. - С.3-8.
2. Ермолов А.С., Гуляев В.А., **Погребниченко И.В.** **Доноры с небьющимся сердцем при трансплантации печени. // Вестник трансплантологии и искусственных органов.** – 2005. – № 4. – С. 43-51.
3. Гуляев В.А., **Погребниченко И.В.**, Луцик К.Н. и др. Трансплантация печени от маргинальных доноров // Материалы конференции «Новые технологии в диагностике, интервенционной медицине и хирургии печени и поджелудочной железы», 8-10 июня, Тезисы докладов, г. Санкт-Петербург. – 2005. – С.133.
4. Гуляев В.А., **Погребниченко И.В.** Причины дефицита донорских органов и возможные пути их устранения. // Материалы городской научно–практической конференции “Органное донорство”, Тезисы докладов, Москва, - 2006, - С. 8 – 10.
5. Ермолов А.С., Чжао А.В., Гуляев В.А., Андрейцева О.И., Журавель С.В., Джаграев К.Р., **Погребниченко И.В.** и др. **Возможности использования инфицированных трупных доноров для выполнения трансплантации печени // Хирургия.- 2006.- № 3. – С.72-77**
6. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Шаршаткин А.В., Илжанов М.И., Гуляев А.В., **Погребниченко И.В.** и др. **Эволюция хирургической техники ортотопической трансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2006. - № 2. - С. 18-23.**
7. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Шагидулин М.Ю., Минина М.Г., Гуляев В.А., **Погребниченко И.В.** **Техника забора печени для трансплантации // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2006. - Т.8. - № 4. - С. 6-10.**
8. Гуляев В.А., **Погребниченко И.В.**, Журавель С.В., Чжао А.В. Качество трансплантата и прогноз исхода при трупной трансплантации печени. // Материалы

- научной конференции «Актуальные вопросы трансплантации печени и органного донорства». Тезисы докладов, г. Санкт-Петербург – 2007. – С.20-21.
9. Reznik O.N., Bagnenko S.F., Logtnov I.V., **Pogrebniichenko I.V.** et al. Transplant coordination in Russia. First experience // Abstract Supplement of 2007 Organ and Tissue Donation Congress, 9th ISODP & 6th ITCS, Philadelphia, USA, - 2007.- P.43
 10. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Шагидулин М.Ю., Шаршаткин А.В., Илжанов М.И., Милосердов И.А., Корнилов М.Н., Гуляев В.А., **Погребниченко И.В.** и др. Оптимизация выполнения трансплантации трупной печени. // Материалы научной конференции «Актуальные вопросы трансплантации печени и органного донорства». г. Санкт-Петербург, Тезисы докладов.– 2007. – С.23-24.
 11. Багненко С.Ф., **Погребниченко И.В.** и др. **Трансплантационная координация и дистанционный забор органов: первый эффективный опыт и перспективы // Вестник трансплантологии и искусственных органов.** – 2008 - №3 - С.27-32
 12. Багненко С.Ф., Резник О.Н., Логинов И.В., Христофоров А.А., **Погребниченко И.В.** и др. **Первый успешный опыт дистанционного забора печени в Российской Федерации. Перспективы межрегиональной трансплантационной координации // Вестник трансплантологии и искусственных органов.** – 2008. – Т. 10. – № 3. – С. 3-6.
 13. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., **Погребниченко И.В.** и др. Первый опыт SPLIT-трансплантации печени // IV Всероссийский съезд трансплантологов. Тезисы докладов, г. Москва. - 2008. – С. 192-193
 14. Корнилов М.Н., Милосердов И.А., **Погребниченко И.В.** и др. **Интраоперационный выбор техники кава-кавальной реконструкции при ортотопической трансплантации печени. // Вестник трансплантологии и искусственных органов.** – 2008. – Т.5 - №5. – С. 17-22
 15. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Козлов И.А., Попцов В.Н., Милосердов И.А., Шаршаткин А.В., Илжанов М.И., Илжанова Н.Ю., Корнилов М.Н., Тырин В.В., Ярошенко Е.Б., Корчилава М.А., Шагидулин М.Ю., Морозов Б.Н., Муха А.В., **Погребниченко И.В.** и др. **Опыт трансплантации печени в одном центре: современные технологии и проблемы улучшения результатов. // Вестник трансплантологии и искусственных органов.** - 2008. - Т.10. - № 1. - С. 5-13.
 16. Reznik O.N., Bagnenko S.F., Loginov I.V., Kechaeva N.V., Fedotov V.A., **Pogrebniichenko I.V.**, Moysyuk Y.G. Transplant coordination in Russia: first experience // Transplantation Proceedings. – 2008. – Vol. 40. – № 4. – P. 1014-1017.
 17. Резник О.Н., Полушин Ю.С., Багненко С.Ф., **Погребниченко И.В.** и др. **Кризис в органном донорстве: роль образовательных программ в его преодолении // Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2009. – Т. 6. – № 2. – С. 17-25.
 18. Шагидулин М.Ю., Габриелян Н.И., Спирина Т.С., **Погребниченко И.В.** и др. Предупреждение инфекционных осложнений при трансплантации печени. (Материалы Всероссийской конференции «Инфекции в трансплантологии». Москва, 3-4 декабря.) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Тезисы докладов. – 2009. - Т. 11. (Приложение) – С.20-21.

19. Shagidulin M., Gabrielyan N., Spirina T., **Pogrebniichenko I.** et al. Bacterial analysis of liver perfusate as a major factor in prevention of infectious complications during transplantation. //European surgery ASCA. – 2010. – Vol.42. suppl.237. – P.48.
20. Готье С.В., Цирульникова О.М., Аммосов А.А., Арзуманов С.В., Попцов В.Н., **Погребниченко И.В.** и др. Сочетанная трансплантация печени и поджелудочной железы: Первый опыт в отечественной практике. (Материалы V Всероссийского съезда трансплантологов, 8-10 октября, Москва). // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Тезисы докладов. – 2010. – Т.12. (Приложение). – С. 110-111.
21. Готье С.В., Цирульникова О.М., Аммосов А.А., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н., Хизроев Х.М., Арзуманов С.В., Гамгия Н.В., Ухренков С.Г., Пчельников В.В., Муратова Н.Ш., Пец В.А., **Погребниченко И.В.** и др. **Трансплантация печени у детей** // **Вестник трансплантологии и искусственных органов.** - 2010.- № 2. - С. 6-7.
22. Готье С.В., Цирульникова О.М., Мойсюк Я.Г., Аммосов А.А., Хизроев Х.М., Арзуманов С.В., Гамгия Н.В., Попцов В.Н., Ухренков С.Г., Пчельников В.В., Муратова Н.Ш., Пец В.А., Чеклнцова Е.В., Цирульникова И.Е., **Погребниченко И.В.** и др. Трансплантация печени у детей. (Материалы V Всероссийского съезда трансплантологов, 8-10 октября, Москва). // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Тезисы докладов. – 2010. – Т.12. (Приложение). – С. 112-113.
23. Готье С.В., Цирульникова О.М., Попцов В.Н., Арзуманов С.В., **Погребниченко И.В.** и др. **Сочетанная трансплантация печени и поджелудочной железы: Первая операция в отечественной практике** // **Вестник трансплантологии и искусственных органов.** - 2010. - Т.12. - № 4. - С. 27-32.
24. Мойсюк Я.Г., **Погребниченко И.В.** и др. Программа мультиорганного донорства ФНЦ ТиИО им. В.И. Шумакова на территории Московской области (Материалы III Международной научно-практической конференции "Высокие технологии в медицине", Н-Новгород) // *Современные Технологии в Медицине* - 2010 – №1 (2) – С.17-18.
25. Мойсюк Я.Г., **Погребниченко И.В.** и др. **Трансплантация трупной печени в Центре им. академика В.И.Шумакова** // **Вестник трансплантологии и искусственных органов.** - 2010. - № 2. - С. 8-9.
26. Мойсюк Я.Г., **Погребниченко И.В.** и др. Развитие мультиорганного донорства в Московской области. (Материалы V Всероссийского съезда трансплантологов, 8-10 октября, Москва). // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Тезисы докладов. – 2010. – Т.12. (Приложение). – С. 8-9.
27. Правовые, организационные и клинические аспекты органного донорства. Методические рекомендации (сост. Готье С.В., **Погребниченко И.В.**, Мойсюк Я.Г.) Тверь: ООО «Издательство «Триада», - Москва - 2010. – 76 с.
28. Шемакин С.Ю., **Погребниченко И.В.**, Голубицкий В.В. и др. Особенности проведения холодовой перфузии при мультиорганной эксплантации. (Материалы V Всероссийского съезда трансплантологов, 8-10 октября, Москва). // Вестник

- трансплантологии и искусственных органов. Тезисы докладов. – 2010. – Т.12. (Приложение). – С. 23-24.
29. Шкалова Л.В., Минина М.Г., Можейко Н.П., Куренкова Л.Г., Ильинский И.М., **Погребниченко И.В.** и др. Морфология кадаверной донорской печени. (Материалы конференции «Трансплантация печени в России: 20 лет спустя») // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2010. - Т. 12. - № 2- С. 24-25.
30. Багненко Н.Ф., Резник О.Н., Мойсюк Я.Г., **Погребниченко И.В.** Перспективы развития органного донорства. // МЦФЭР: Здоровоохранение. – 2011. - №11. – С. 40-47
31. Готье С.В., Цирульникова О.М., Аммосов А.А., Лурье Ю.Э., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н., **Погребниченко И.В.** и др. **Опыт АВ0-несовместимых трансплантаций печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов.** - 2011. - Т.13. - № 2. - С. 21-23.
32. Готье С.В., Цирульникова О.М., Попцов В.Н., Арзуманов С.В., **Погребниченко И.В.** и др. **Первый опыт одномоментной трансплантации печени и поджелудочной железы // Анналы хирургической гепатологии.** - 2011. - Т.16. - № 1. - С. 28-32.
33. Багненко С.Ф., Полушин Ю.С., Мойсюк Я.Г., Резник А.О., Логинов И.В., **Погребниченко И.В.**, Резник О.Н. Анализ причин дефицита доноров органов и основные направления его преодоления // Трансплантология. – 2011 - № 2-3. - С.10-22
34. **Погребниченко И.В.**, Мойсюк Я.Г., Резник О.Н. Есть ли законные основания для участия стационаров в программе органного донорства? // МЦФЭР: Здоровоохранение. - 2012. - № 1. - С. 40-48.
35. **Погребниченко И.В.**, Мещерин С.С. Динамика мультиорганного донорства в Московской области в 2008-2012гг. (Материалы VI Всероссийского съезда трансплантологов, 24-27 сентября, Москва). // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Тезисы докладов. – 2012. – Т.14. (Приложение). – С. 14.
36. Губарев К.К., **Погребниченко И.В.**, Крстич М., Бельских Л.В., Вавилов А.В., Федюнин А.А. Внедрение современных технологий для расширения донорского пула в Московской области. (Материалы VI Всероссийского съезда трансплантологов, 24-27 сентября, Москва). // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Тезисы докладов. – 2012. – Т.14. (Приложение). – С. 23.
37. Готье С.В, Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н., Корнилов М.Н., Цирульникова О.М., Ярошенко Е.Б., Милосердов И.А., **Погребниченко И.В.** и др. **Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре // Вестник трансплантологии и искусственных органов.** - 2012. - Т XIV. - № 1. – С. 6-14.
38. К.К. Губарев, М. Крстич, И.В. **Погребниченко И.В.** и др. Практическое использование экстракорпоральной мембранной оксигенации у донора после внезапной сердечной смерти в Московской области // Академический журнал Западной Сибири – 2013. - Том 9. -№ 5 (48). - С.30.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1. АЛТ - аспаратаминотрансфераза
2. АСТ - аланинаминотрансфераза
3. ДПРК – донор печени с расширенными критериями
4. ИВЛ – искусственная вентиляция легких
5. КЩС – кислотно-щелочное состояние
6. МНО - Международное нормализованное отношение
7. МО – Московская область
8. МОД – мультиорганный донор
9. ОКОД – отделение координации органного донорства
10. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
11. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
12. ОТП – ортотопическая трансплантация печени
13. ОЦК – объем циркулирующей крови
14. ПЖ – поджелудочная железа
15. ПНФТ – первично нефункционирующий трансплантат
16. РДТ – ранняя дисфункция трансплантата
17. СЛК – сердечно-легочный комплекс
18. СМ – смерть мозга
19. УЗИ – ультразвуковое исследование
20. ФНЦ - Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов
им. акад. В.И.Шумакова
21. ЦВД – центральное венозное давление
22. ЧМТ – черепно-мозговая травма

Подписано в печать: 12.03.14

Тираж: 100 экз. Заказ № 1095

Отпечатано в типографии «Реглет»

г. Москва, Ленинградский проспект, д. 74

(495)790-47-77; www.reglet.ru