

© А.Е.Скворцов, И.В.Логинов, А.А.Кукушкин, А.Н.Ананьев, А.А.Кутенков, Д.О.Кузьмин, В.С.Дайнеко, И.В.Ульянкина, М.Ю.Шиганов, О.Н.Резник, 2016
УДК 616.61 – 089.843 : 616.12 – 036.8 – 091.1

*А.Е. Скворцов¹, И.В. Логинов², А.А. Кукушкин², А.Н. Ананьев¹,
А.А. Кутенков², Д.О. Кузьмин², В.С. Дайнеко², И.В. Ульянкина²,
М.Ю. Шиганов¹, О.Н. Резник¹*

ДОНОРЫ С НЕОБРАТИМОЙ ОСТАНОВКОЙ СЕРДЦА: ПОЛНОЦЕННЫЙ РЕСУРС РЕНАЛЬНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

¹Клиника Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; ²Городской центр координации органного донорства Санкт-Петербургского научно-исследовательского института им. И.И. Джanelидзе, Россия

*A.E. Skvortsov¹, I.V. Loginov², A.A. Kukushkin², A.N. Ananiev¹, A.A. Kutenkov²,
D.O. Kuzmin², V.S. Daineko², I.V. Uljankina², M.Y. Shiganov¹, O.N. Reznik¹*

DONORS WITH CARDIAC DEATH: FULL RESOURCE OF KIDNEY TRANSPLANTATION

¹Hospital Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, First Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia, ² Organ Procurement Center, St. Petersburg State Research Institute for Emergency, St Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Предложить трансплантационному сообществу надежный протокол получения полноценных ренальных трансплантатов от доноров с необратимой остановкой сердца, основанный на оценке 5-летних результатов пересадок почек, полученных с помощью нормотермической перфузии и экстракорпоральной оксигенации. **МЕТОДЫ.** В исследование были включены 29 АСД почек [время первичной тепловой ишемии – 58,1 (19,39) мин], полученных с использованием предложенного протокола, и оценены результаты пересадок таких трансплантатов у 58 реципиентов. Полученные данные были валидированы путем сравнения с результатами пересадок 112 почек от 115 доноров со смертью мозга (ДСМ). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** НФТ в исследуемой группе была у 28 реципиентов из 58 (48,3%), в контрольной группе – 63,4% (71 реципиент). Было четыре случая ПНФТ, эти пациенты не были включены в исследуемую группу. 5-летняя выживаемость трансплантатов составила 82,8% (n = 48), в отличие от 87,5% (n=98) (ДСМ) (p>0,05). Уровень сывороточного креатинина через пять лет после трансплантации в среднем у реципиентов почек от АСД – 0,094(0,06) и 0,103(0,07) ммоль/л (от ДСМ) (p>0,05). **ВЫВОДЫ.** Восстановление и сохранение жизнеспособности донорских органов у внезапно умерших с критическим периодом асистолии с помощью экстракорпоральной перфузии in situ является многообещающим протоколом. Обязательным является применение тромболитиков и механического перфузионного удаления лейкотромбоаггломератов, образующихся в период отсутствия кровообращения. Пятилетние результаты пересадки почек, полученных от АСД, с использованием экстракорпоральной перфузии in situ, не отличаются от результатов трансплантации почек от ДСМ.

Ключевые слова: ишемия-реперфузия донорских органов, доноры с внезапной необратимой остановкой кровообращения, трансплантация почки.

ABSTRACT

THE AIM. To offer procurement society reliable protocol of full kidney transplants from donors with heart death based on 5-year results of kidney transplants received via protocol normothermic hemoperfusion with extracorporeal oxygenation. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 29 DCD kidneys (primary warm ischemic time – 58,1 (19,39) minutes), received with use of suggested protocol and estimated results of such grafts transplantation to 58 recipients. Received data were validated by comparison with outcomes of 112 kidney transplantations from 115 brain death donors (BDDs). **RESULTS.** In study group IGF was observed in 28 (48.3%) of the 58 recipients, in control group – 63,4% (71 recipient). There were 4 cases of PNFT, these patients were not included into study group. The actuarial 5-year graft survival rate was 82,8% (n=48) as contrasted with 87,5% (n=98) (BDDs) (p>0,05). Serum creatinine levels over 5 years after transplantation were 0,094(0,06)mmol/l in recipients of DCD kidneys and 0,103(0,07)mmol/l – BDD kidneys (p>0,05). **CONCLUSION.** Reconstruction and survival of procurement organs from unexpectedly died persons with critical asystole period with extracorporeal perfusion in situ is promising protocol. Use of thrombolytics and mechanical perfused removal of leukothromboagglomerates formed during lack of blood circulation are necessary. The 5-years outcomes of kidney transplantation received from DCD with use of extracorporeal perfusion in situ did not differ from outcomes of kidney transplantation from BDDs.

Key words: ischemia, procurement organs reperfusion, donors with a sudden cardiac death, kidney transplantation.

Резник О.Н. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, клиника Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: onreznik@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что главной проблемой трансплантации является дефицит донорских органов. В Российской Федерации ежегодно производится более 1500 трансплантаций органов, или 10,4 на 1 млн населения, в то время как приблизительное число нуждающихся пациентов оценивается в 15,2 тыс человек [1, 2]. Приходится констатировать, что в настоящее время большинству потенциальных реципиентов такой вид помощи недоступен, несмотря на усилия по организации донорства федерального и регионального порядка. Так, до недавних пор государственное задание являлось основным механизмом финансирования трансплантаций органов в России, его доля в общем числе трансплантаций органов с 2010 г. увеличилась на 27,9% при увеличении в абсолютных значениях на 516 (+65%) трансплантаций органов, при этом органное донорство оставалось без внимания, в настоящее время появляются методы материального стимулирования и этих программ, что не менее важно в условия существующей нехватки донорских органов [2–6].

По данным «United Network for Organ Sharing» («UNOS», США), на январь 2016 года в листе ожидания донорских органов состояло 121 299 пациентов, в то время как количество доноров составило 15 068, и было выполнено лишь 30 970 операций по пересадке [7]. Схожая ситуация наблюдается в странах Евросоюза, по данным организации Eurotransplant, на январь 2016 года в листе ожидания находилось 14 560 пациентов, за 2015 год выполнено 7 145 трансплантаций [8]. Причины дефицита донорских органов хорошо изучены и освещены в работах как зарубежных, так и отечественных авторов [6, 9–12].

«Золотой стандарт» донорства – это умершие с установленным диагнозом смерти мозга, работающим сердцем и функционирующими органами. Однако число таких доноров во всем мире ограничено и постоянно снижается. В то же время, недостаточно используются доноры, смерть которых наступает внезапно, от необратимой остановки сердечной деятельности. Причиной сдержанного отношения к такого рода донорам является время, проходящее от остановки сердца до прибытия донорских служб, которое не позволяет сохранить жизнеспособность органов. Причина заключается в способе осуществления консервации органов до пересадки.

В практике неотложной кардиологии и неврологии широко используются программы применения тромболизиса, которые приводят к купи-

рованию в большинстве случаев сосудистых катастроф миокарда и ткани мозга [13–17]. Наилучшие результаты были достигнуты, если помощь оказывалась в течение так называемого «золотого часа». Нами был осуществлен «трансфер» подобной стратегии в практику работы с донорами с внезапной необратимой остановкой кровообращения. Коллективом Центра координации органного донорства НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе был в 2009 г. разработан протокол перфузионной реабилитации донорских органов у такой категории пациентов *in situ*, до эксплантации, при сроках асистолии до одного часа, с помощью проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации и абдоминального тромболизиса. В данной статье приводится опыт применения новой технологии получения трансплантатов и публикуются 5-летние результаты их пересадок.

Цель исследования – доказательство клинической полноценности пересадки почек, полученных от доноров с внезапной необратимой остановкой сердечной деятельности и критическим уровнем первичной тепловой ишемии при применении субнормотермической экстракорпоральной перфузии «*in situ*» у доноров почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Протокол проведенного исследования (применение экстракорпоральной нормотермической гемоперфузии *in situ*, процедуры изъятия и трансплантации почек) был утвержден этическим комитетом СПбНИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе №6 от 15.07.2011 г. и разрешением на использование новой медицинской технологии Росздравнадзора РФ №2010/299. Патент № 2441608 от Роспатента на «Способ восстановления и поддержания жизнеспособности ишемически поврежденного донорского органа».

По данным Бюро судебной медицины, за 2009 год от повреждений головного мозга погиб 571 пациент – потенциальный донор, в то же время изъятие проводилось только у 47 эффективных доноров, что соответствует 10,5 донора на 1 млн населения. Количество потенциальных доноров, которые умерли от внезапной необратимой остановки сердца в первые сутки нахождения в стационаре, о которых донорская служба не была оповещена заранее, составило 173 пациента с повреждением и заболеванием головного мозга. Это те доноры, почки которых могли бы быть пересажены, однако изъятие которых невозможно без применения специальных перфузионных технологий. В период с 2009 по 2014 год было проведено изъятие у

29 доноров с внезапной необратимой остановкой сердечной деятельности (соответствующим донорам II категории по Маастрихтской классификации, 1993). Критериями включения в исследование доноров были следующие – возраст их не старше 55 лет, причина смерти – тяжелая травма или заболевание головного мозга, приведшая к остановке сердечной деятельности; отсутствие ярко выраженной сосудистой патологии, время первичной тепловой ишемии (время от констатации смерти до начала перфузии *in situ*) не более 90 мин. Основные характеристики доноров представлены в табл. 1.

Констатация смерти пациента производилась в установленном порядке после проведения полного комплекса реанимационных мероприятий и их неэффективности, а процедура эксплантации – после получения официального разрешения на изъятие от судебно-медицинского эксперта.

После констатации смерти пациента и безуспешных реанимационных мероприятий, дежурным врачом отделения реанимации донорского стационара или госпитальным трансплантационным координатором осуществлялся вызов бригады Центра органного донорства в стационар. Согласно протоколу, дежурный врач уже после констатации смерти пациента внутривенно через подключичный катетер вводил гепарина 25000 ЕД («Gedeon Richter», Germany) и осуществлял несколько компрессионных движений грудной клетки умершего, как при непрямом массаже сердца, для равномерного распределения антикоагулянта в организме донора. Производился забор крови для экспресс-диагностики инфекций (гепатит В, С, ВИЧ, RW). Расстояние от НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе до донорских стационаров составляет от 12 до 25 км. Перфузионная и эксплантационная бригады прибывали в стационар в течение 25–45 мин, после получения разреше-

ния на изъятие у администрации больницы и вызова судебно-медицинского эксперта (СМЭ). Тело умершего пациента (рассматриваемого как потенциального асистолического донора) перемещалось в операционную, где в случае получения отрицательных результатов экспресс-диагностики инфекций хирургом службы забора органов выполнялся доступ к бедренным сосудам в правом бедренном треугольнике. Осуществлялась катетеризация аорты двухбаллонным трехпросветным катетером («Balton», Warsaw, Польша) для изоляции сосудистого бассейна брюшной полости. В бедренную вену вставлялся катетер для отвода венозной крови из бассейна абдоминальной перфузии. Затем к этим катетерам подсоединялся контур экстракорпорального перфузионного комплекса для проведения изолированной абдоминальной гемоперфузии. Перфузионный контур включал в себя: мехатронный перфузионный модуль, разработка НИИ робототехники и технической кибернетики (Санкт-Петербург); портативный источник кислорода с системой понижающих редукторов («Alternative Science», Санкт-Петербург, Россия); венозный резервуар и оксигенатор («Gish Vision Biomedical», Rancho Santa Margarita, CA, США); набор экстракорпоральных перфузионных систем (трубок) («Tianjin Plastics Research Institute», Tianjin, Китай). Критически важным мы считаем включение в перфузионный контур лейкоцитарного фильтра, для экстракорпорального, по сути, дистанционного, удаления из перфузируемых донорских органов тромбов, конгломератов лейкоцитов и тромбоцитов. В нашем случае мы использовали LeukoGuard-6, т.е. фильтр с пропускной способностью 6 л/мин («Pall GmbH», Dreieich, Германия). На фоне продолжающейся нормотермической гемоперфузии *in situ* начиналась операция эксплантации донорских органов только после прибытия СМЭ и получения

Таблица 1

Характеристики доноров

Характеристики	АСД (n=29), М (SD)	ДСМ (n=115), М (SD)	p
Возраст, года	41,07 (9,32)	44,07 (10,96)	>0,05
Пол:			
Мужчины	19 (65,5%)	78 (67,8%)	<0,05
Женщины	10 (34,5%)	37 (32,2%)	>0,05
Причина смерти:			
Повреждение головного мозга	16 (55,2%)	31 (26,9%)	>0,05
Сосудистые заболевания головного мозга	13 (44,8%)	84 (73,1%)	<0,05
Доза дофамина, мкг/кг/мин	5,72 (2,64)	3,93 (1,30)	<0,05
Креатинин, ммоль/л	0,078 (0,02)	0,073 (0,02)	>0,05
Диурез в последний час, мл	0,45 (0,38)	0,60 (0,28)	<0,05
Время тепловой ишемии, мин	58,1 (19,39)	0	

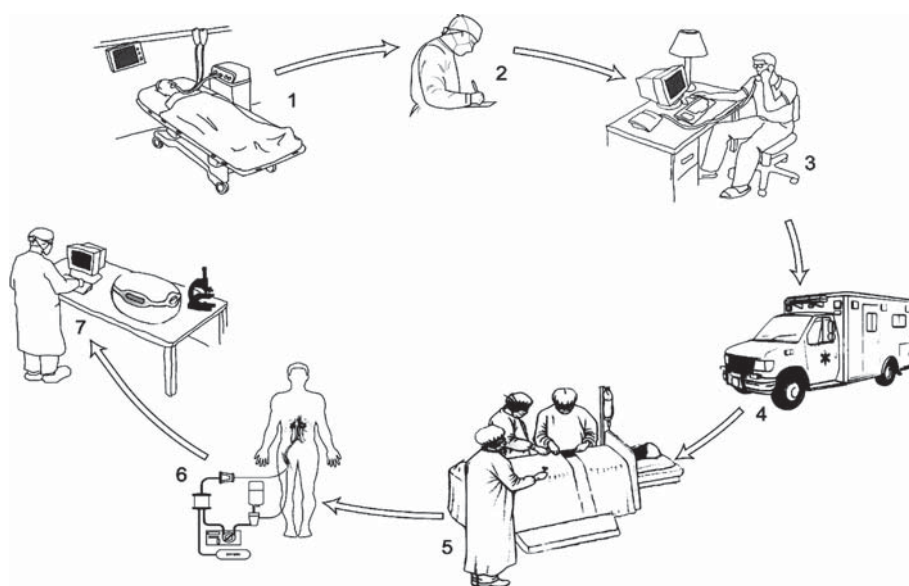


Рис. 1. Новая логистическая модель асистолического донорства. 1. Смерть пациента после внезапной необратимой остановки кровообращения и неэффективности реанимационных мероприятий. 2. Госпитальный трансплантационный координатор заполняет документацию. 3. Активация программы донорства после звонка регионального трансплантационного координатора. 4. Прибытие специального транспорта с перфузионной и хирургической командой из ЦОТД. 5. Выделение и канюляция бедренных сосудов донора. 6. Проведение процедуры экстракорпоральной перфузии в теле донора. 7. Оформление протокола изъятия донорских органов и оценка качества донорских органов после процедуры изъятия.

разрешения на изъятие, в среднем на это уходило от 1,5 до 2 ч. Логистическая схема такой модели донорства представлена на рис. 1.

Обязательными компонентами процедуры восстановления жизнеспособности донорских органов являлись: 1. тромболитическая терапия; 2. гепаринизация абдоминального бассейна перфузии; 3. гемодилюция крови в перфузионном контуре; 4. экстракорпоральная трансмембранная оксигенация перфузата; 5. элиминация активированных лейкоцитов из перфузионного контура; 6. применение нормо- (суб)термического режима перфузии (27–32 °C). В качестве перфузата была использована модифицированная кровь асистолического донора. Общая формула перфузата выглядела следующим образом: кровь асистолического донора,

кустоидол до 2 л, гепарин 25 000 ЕД, стрептокиназа 1,5 млн ЕД, перфторан не менее 400 мл, солумедрол 500 мг, изоптин 5 мг, нитроглицерин 5 мг. Общая схема перфузионного комплекса и схема его подключения представлены на рис. 2.

Длительность «сеанса восстановления» функционального состояния донорских почек и время начала изъятия определялось нами на основании результатов исследования содержания лейкоцитов в перфузионном контуре, при достижении значения в $1 \times 10^9/\text{л}$ и ниже результаты проведения перфузии признавались удовлетворительными (см. табл. 2). Среднее время от момента остановки сердечной деятельности до начала экстракорпоральной гемоперфузии абдоминального региона составило (время тепловой ишемии) 58,1 (19,39) (min. 45, max. 92). Начало операции эксплантации выполнялось на фоне продолжающейся перфузии, которая заканчивалась непосредственно перед извлечением органов.

После окончания перфузии донорские почки извлекались, выполнялась тонкоигольная биопсия (рис. 3), и затем производилась традиционная консервация охлажденным до 4 °C раствором кустодиол, а затем бесперфузионным способом по общепринятой методике в стерильных пластиковых пакетах раствором кустодиола до момента пересадки. Трансплантации почек, полученных с использованием предложенного протокола, были выполнены 58 реципиентам с терминальной хронической почечной недостаточностью, находившихся на заместительной почечной терапии. Характеристика реципиентов представлена в табл. 3.

Полученные данные были валидированы путем сравнения с результатами пересадок 112

Таблица 2

Клинические параметры перфузии

Данные	M (SD) N = 29
Гемоглобин, g/L	34,93 (12,39)
Гематокрит	0,33 (0,16)
pH перфузата	7,34 (0,27)
Перфузионное давление, начальное, ml/min	500
Перфузионное давление, в конце, ml/min	3500
Оксигенация, начальное, ml/min	150
Оксигенация, в конце, ml/min	350
Среднее pO_2^* перфузата, mmHg	408,4 (49,6)
Среднее pCO_2^{**} перфузата, mmHg	89,30 (28,86)
Продолжительность ЭНАП и УЛ***, min	139 (28,22)
Кол-во лейкоцитов в перф. контуре, начало	15,72 (4,47)
Кол-во лейкоцитов в перф. контуре, в конце	0,84 (0,59)

Примечание. * pO_2 : парциальное давление кислорода, ** pCO_2 : парциальное давление углекислого газа, ***ЭНАП и УЛ: экстракорпоральная нормотермическая аппаратная перфузия с удалением лейкоцитов.

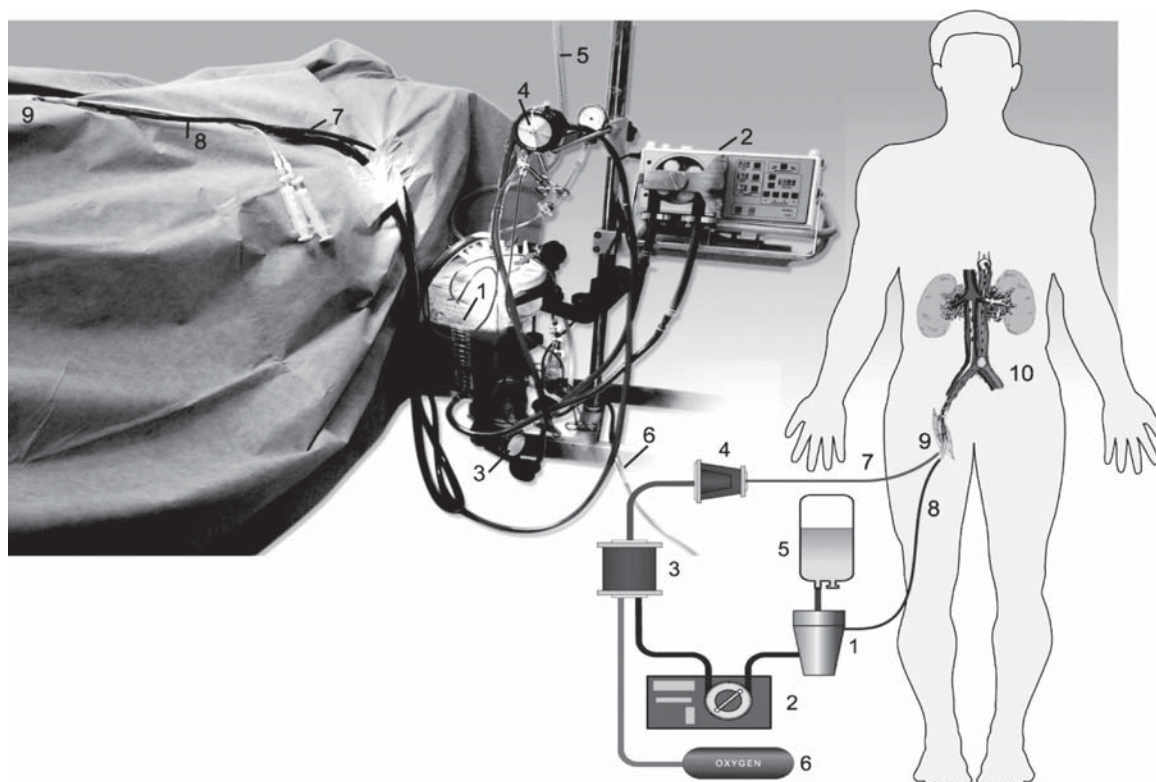


Рис. 2. Схема применения перфузионного протокола. Перфузионный контур включает в себя: 1 – венозный резервуар; 2 – механический перфузионный модуль; 3 – оксигенатор; 4 – лейкоцитарный фильтр; 5 – перфузионный раствор; 6 – источник кислорода; 7 – артериальная линия перфузионного контура; 8 – венозная линия; 9 – хирургический доступ к бедренным сосудам; 10 – «абдоминальный» регион перфузии.

Таблица 3

Характеристики реципиентов, М (SD)

Характеристики	АСД, n=58	ДСМ, n=112	p
Возраст, лет	48,94 (9,14)	42,33 (10,56)	>0,05
Вид диализа			
Гемодиализ (ГД)	47 (81,03%)	89 (79,5%)	>0,05
Перитонеальный диализ (ПД)	11 (18,97%)	15 (13,4%)	>0,05
ГД/ПД	0	8 (7,1%)	>0,05
Время на диализе до трансплантации почки, лет	3,92 (2,82)	3,74 (4,09)	>0,05
Причина хронической болезни почек			
Гломерулонефрит	50 (86,2%)	86 (76,9%)	>0,05
Пиелонефрит	2 (3,44%)	11 (9,8%)	<0,05
Поликистоз почек и др.	6 (10,3%)	15 (13,3%)	<0,05
Время холодовой ишемии до Тх почки, ч	13,31 (4,11)	13,37 (5,54)	>0,05
Функция трансплантата			
НФТ ¹	28 (48,3%)	71 (63,4%)	<0,05
ОФТ ²	26 (44,8%)	39 (34,8%)	>0,05
ПНФТ ³	4 (6,9%)	2 (1,8%)	<0,05
Креатинин через 1 год после Тх, ммоль/л	0,108 (0,04)	0,112 (0,04)	>0,05
Креатинин через 5 лет после Тх, ммоль/л	0,094 (0,06)	0,103 (0,07)	>0,05
рСКФ ⁴ , мл/мин/1,73 м ²	76,3 (25,1)	71,2 (25,9)	>0,05
Ранние острые реакции отторжения, 3 мес	6 (10,3%)	16 (14,3%)	<0,05
Поздние реакции отторжения, 12 мес	9 (12,1%)	26 (23,2%)	<0,05
Выживаемость реципиентов, %	56 (96,5%)	108 (96,4%)	>0,05
Выживаемость трансплантатов, %	48 (82,8%)	98 (87,5%)	>0,05
Хирургические осложнения	3 (5,2%)	6 (5,4%)	<0,05

Примечание. ¹НФТ – немедленная функция трансплантата; ²ОФТ – отсроченная функция трансплантата; ³ПНФТ – первично нефункционирующий трансплантат; ⁴рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по Cockcroft = ((140-age) * mass (kg) [*0,85 if female]) / 72 * serum creatinine (mg/dl).

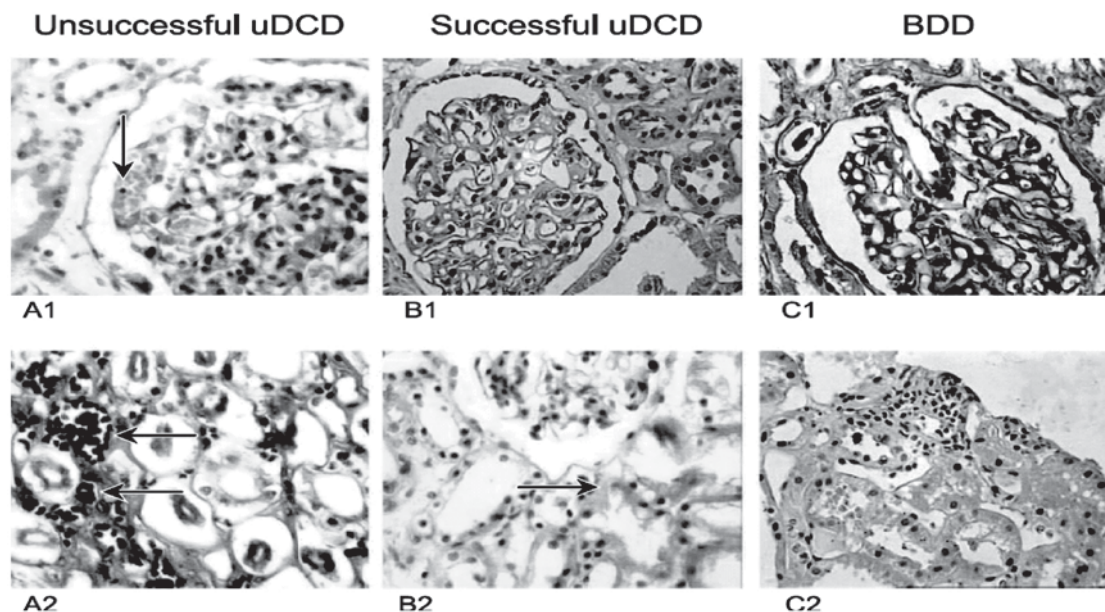


Рис. 3. Результаты «нулевой» биопсии материала, полученного из почечных трансплантатов (после изъятия), световая микроскопия. A1, A2 – образцы неудачной перфузии АСД; B1, B2 – биопсия почек от ДСМ; C1, C2 – результаты морфологических исследований трансплантатов от АСД. Окраска Hematoxylin – Eosin и по Shiff.

почек от 115 доноров со смертью мозга (ДСМ), полученных в тот же период. Все реципиенты получали стандартную трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию с индукцией базиликсимабом («Симулектом») 20 мг до реперфузии и на 4-е сутки после операции.

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Microsoft Excel 2010» («Microsoft Corporation», США) и «STATISTICA 8.0» («StatSoft Inc.», США). Результаты представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот – χ^2 -критерия Пирсона. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

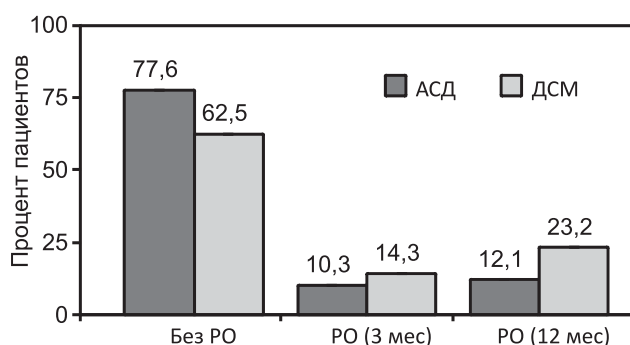


Рис. 4. Ранние и поздние реакции отторжения (РО) (подтвержденные биопсией) ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее время первичной тепловой ишемии в исследуемой группе АСД составило 58,1 (19,39) (min 45, max 92), а длительность проведения нормотермической экстракорпоральной гемоперфузии in situ – 139 (28,22) (min = 120, max = 210). В контрольной группе – 0 мин. Однако, несмотря на значительный период отсутствия кровообращения у донора, после выполнения описанных выше мероприятий, как правило, во время операции эксплантации цвет и консистенция органов брюшной полости соответствовали прижизненному или точно такому же, какой мы привыкли видеть при работе с донорами с констатированной смертью мозга, т.е. отмечалась живая перистальтика кишечника и мочеточников в ответ на механические стимулы, у 14 доноров было зафиксировано выделение мочи от 100 до 400 мл в ходе выполнения эксплантации.

Немедленная функция трансплантатов почек в исследуемой группе наблюдалась у 28 из 58 (48,3%) реципиентов. Было зафиксировано четыре случая первично-нефункционирующих трансплантатов. К концу первого года после трансплантации было диагностировано 9 эпизода острого Т-клеточного отторжения (12,1%) в группе АСД против 26 эпизодов отторжения (23,2%) в группе ДСМ (доказанного биопсией) (рис. 4).

Скорость клубочковой фильтрации составила в группе АСД 76,3 (25,1) и 71,2 (25,9) в группе от ДСМ, статистической разницы получено не было ($p > 0,05$). Актуаральная выживаемость

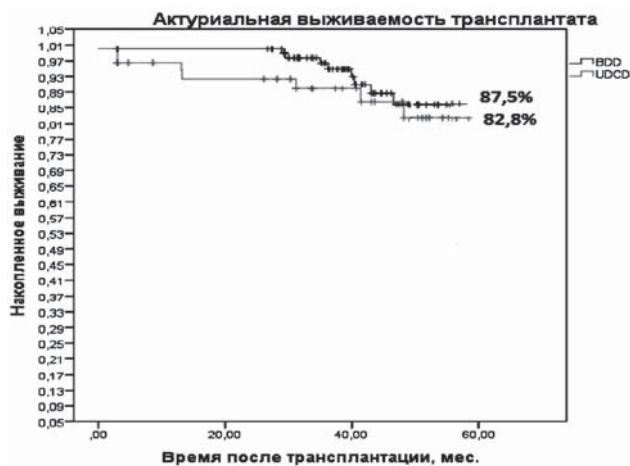


Рис. 5. 5-летняя выживаемость трансплантатов по Kaplan-Meier ($p < 0,312$, $SE = 0,041$). BDD – трансплантаты от доноров со смертью мозга, UDCD – трансплантаты от асистолческих доноров.

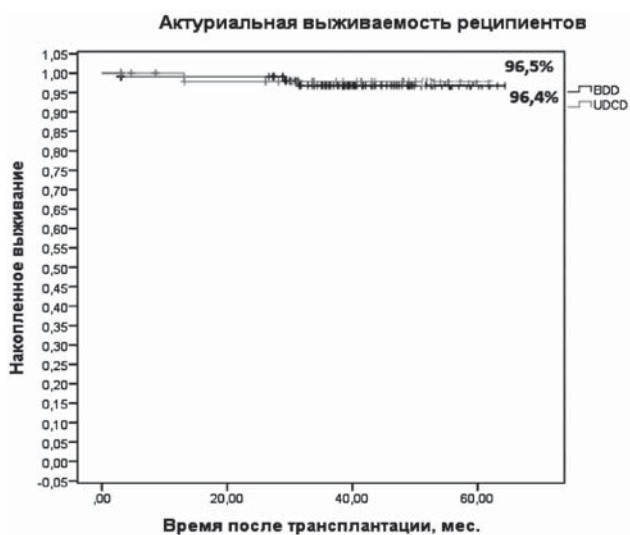


Рис. 6. 5-летняя выживаемость реципиентов по Kaplan-Meier ($p < 0,312$, $SE = 0,041$). BDD – трансплантаты от доноров со смертью мозга, UDCD – трансплантаты от асистолческих доноров.

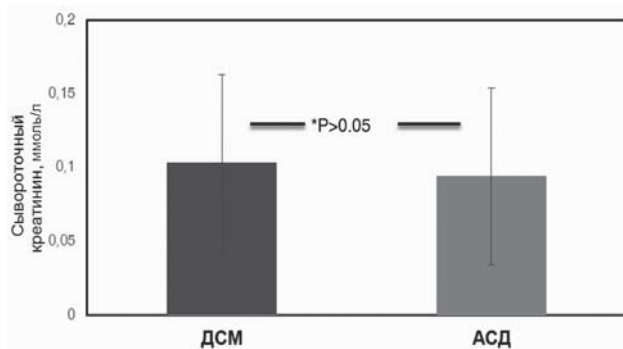


Рис. 7. Сравнение уровня сывороточного креатинина в группах реципиентов от АСД и ДСМ через 5 лет после Tx ($p < 0,965$).

трансплантатов через 5 лет составила 82,8% ($n = 48$) в группе АСД и 87,5% ($n = 98$) в группе ДСМ (рис. 5, 6). Уровень сывороточного креатинина к концу пятого года был $0,094 \pm 0,06$ и $0,103 \pm 0,07$

ммоль/л в группах реципиентов от АСД и ДСМ, соответственно ($p > 0,05$) (рис. 7). Хирургические осложнения в группе реципиентов от АСД были отмечены в трех (5,2%) случаях, в группе реципиентов от ДСМ в 6 (5,4%) ($< 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Современной трансплантации присущ «врожденный порок развития» – дефицит донорских органов. Причины донорского дефицита многосторонни [5, 6, 9–11], однако в последнее десятилетие обнаруживаются новые, закономерные факторы, препятствующие эффективному развитию посмертного донорства. Быстрый прогресс в области организации скорой нейрохирургической и неврологической помощи кроется парадоксальная угроза развитию трансплантологии, так как неизменно сокращается число умерших от острых заболеваний ЦНС. Успешность трансплантационных программ в западной полушарии достигается за счет государственных программ, многие из которых не приживаются на отечественной почве, – это и донорство после эвтаназии [18], и широко распространённое в странах Евросоюза и США донорство органов при контролируемом наступлении смерти у обреченных пациентов от асистолии [19, 20]. «Медицинским алиби» для трансплантологов здесь служит широко обсуждаемая сегодня практика прижизненного волеизъявления [21], которая неоднозначно может «читаться» с этической точки зрения. Более оправданным является интерес к использованию для трансплантации таких органов, получение которых не вызывает вопросов об определении момента смерти человека. Таковыми являются органы, полученные от доноров с необратимой остановкой кровообращения. Непреодолимым же препятствием для их использования до последнего времени являлось неизбежное ишемическое повреждение, отчего такие трансплантаты относят к «полученным от доноров с расширенными критериями» (ДРК) [22–27]. Внезапно умершие пациенты считались перспективным ресурсом трансплантации еще в 2006 году, по сообщению Института Медицины, США (Institute of Medicine, IOM), общее число таких доноров могло бы составить 22 000 [28].

Главными в патогенезе ишемически-реперфузионной травмы являются адгезивный каскад [29, 30] и активация системы комплемента [31] и лейкоцитов с последующим тромбообразованием [32] в системе микро- и макроциркуляторного русла органов, что делает их непригодными к повторному запуску кровотока в теле реципиента.

та. Использование устройств для экстракорпоральной гемоперфузии *in situ* с удалением лейкоцитов, тромболизисом и оксигенацией донорской крови достоверно позволяет восстанавливать и поддерживать жизнеспособность донорских органов от доноров с внезапной необратимой остановкой сердечной деятельности (АСД). В то же время, максимально быстрое восстановление кровотока с помощью перфузионного модуля в теле донора дает возможность полноценного использования данного донорского пула [33]. Усилия в этом направлении предпринимаются с 60-х годов прошлого столетия, они сводятся к попыткам обеспечить более близкие к физиологическим условия хранения органов, что достигалось при помощи проточной аппаратной гипотермической перфузии. Однако основным и решающим недостатком таких устройств выступает акцент именно на гипотермической перфузии, при которой происходит лишь понижение кислородного запроса и, соответственно, замедление метаболизма. Устройства для проведения аппаратной перфузии целого региона в теле донора *in situ* или изолированных донорских органов *ex vivo* применяются сейчас в основном для продления сроков хранения трансплантатов, оценки их функционального состояния, механического воздействия на микроциркуляторное русло, проведения селекции органов на основе перфузионных характеристик [34].

Все больший интерес в мире вызывают программы нормотермической перфузии донорских органов, что является не совсем традиционным способом перфузии, так как основным ее принципом долгое время считалось понижение кислородного запроса тканей за счет их охлаждения [34]. В экспериментальных работах С. Fondevila приводятся аргументы в пользу нормотермической перфузии печеночных и почечных трансплантатов от доноров всех категорий. Искусственное кровообращение при температуре 37 °С, доставка кислорода в орган способствуют восстановлению функционального резерва трансплантатов и поддержанию в них уровня метаболизма, близкого к физиологическому [36, 37]. Нормотермическая перфузия изолированных почечных трансплантатов в сочетании с гипотермической рассматривается авторами из университета Лейстера как один из возможных способов реабилитации органов от доноров с расширенными критериями, применение которого позволит добиться снижения частоты развития отсроченной функции трансплантата развития сомнительного качества [38].

С появлением нормотермической перфузии до-

норских органов имеет смысл говорить об изменении термина, а вместе с ним и всей парадигмы современной трансплантации – на смену гипотермической перфузионной консервации органов приходит концепция восстановления, сохранения жизнеспособности органов, ремоделирования их свойств, вместо консервации зачастую поврежденного органа [33, 39, 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего 5-летнего исследования показывают, что пересадка почек от асистолических доноров с критическим, до одного часа, временем тепловой ишемии могут успешно использоваться для трансплантации при условии применения перфузионного восстановления жизнеспособности донорских органов *in situ*, за счет тромболизиса и дистанционного удаления лейкоцитов и тромбов из циркуляторного русла. Иными словами, применение различных вариантов управляемой реперфузии донора может оказывать лечебное воздействие на донорские органы еще до их изъятия.

Требованием времени является разработка и внедрение в практику работы анестезиолога-реаниматолога портативных перфузионных устройств для экстренного восстановления кровообращения при внезапной остановке сердца и исчерпанности традиционных методов реанимации человека. В этом случае экстракорпоральные перфузионные методы управления кровообращением могут послужить «реанимации» донорских органов. Особое значение приобретают перфузионные технологии в контексте скорого принятия нового Закона о трансплантации, согласно которому необходимо будет соблюдать 2-часовой интервал после констатации смерти пациента для выяснения позиции близких умершего по отношению к процедуре эксплантации.

Реализация этого подхода может существенно расширить возможности использования органов от доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения и тем самым повысить доступность трансплантологической помощи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Готье СВ, Хомяков СМ. Оценка потребности населения в трансплантации органов, донорского ресурса и планирование эффективной сети центров трансплантации. *Вестн трансплантол и искусственных органов* 2013; 3: 11-24 [Got'ye SV, Khomyakov SM. Otsenka potrebnosti naseleniya v transplantatsii organov, donorskogo resursa i planirovanie effektivnoy seti tsentrov transplantatsii. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* 2013; 3: 11-24]

2. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Хомяков СМ. Донорство и

трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году VII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестн трансплантол и искусственных органов* 2015;17(2):7-22. DOI:10.15825/1995-1191-2015-2-7-22 [Got'ye SV, Moysyuk YaG, Khomyakov SM. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiyskoy Federatsii v 2014 godu VII soobshchenie registra rossiyskogo transplantologicheskogo obshchestva. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* 2015;17(2):7-22. DOI:10.15825/1995-1191-2015-2-7-22]

3. Распоряжения Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга № 672-р от 11.08.2014 г. «О совершенствовании организации органного донорства в Санкт-Петербурге» [Rasporyazheniya Komiteta Zdravookhraneniya Sankt-Peterburga № 672-r ot 11.08.14 g. «O sovershenstvovanii organizatsii organnogo donorstva v Sankt-Peterburge»].

4. Николаев ГВ, Гордеев МЛ, Карпенко МА и др. Организационные аспекты органного донорства в Санкт-Петербурге. *Вестн трансплантол и искусственных органов* 2015;17(2):134-138. DOI:10.15825/1995-1191-2015-2-134-138 [Nikolaev GV, Gordeev ML, Karpenko MA i dr. Organizatsionnye aspekty organnogo donorstva v Sankt-Peterburge. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2015;17(2):134-138. DOI:10.15825/1995-1191-2015-2-134-138]

5. Логинов ИВ. Анализ причин дефицита доноров органов и основные направления его преодоления: автореф. ... дис. канд. мед. наук. НИИТ и ИО. М, 2011, С. 27 [Loginov IV. Analiz prichin defitsita donоров organov i osnovnye napravleniya ego preodoleniya: avtoreferat dis. k-t med. nauk /I.V. Loginov; NIIT i IO. M, 2011. – S. 27]

6. Логинов ИВ, Кечаева НВ, Резник ОН. Значение организационных факторов в преодолении дефицита донорских органов. *Вестн трансплантол и искусственных органов*. 2011; 13(1): 100-107 [Loginov IV, Kechaeva NV, Reznik ON. Znachenie organizatsionnykh faktorov v preodolении defitsita donorskiikh organov. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* 2011; 13(1): 100-107]

7. <http://www.UNOS.org>, доступ 16.03.2016

8. <http://www.eurotransplant.org/>, доступ 16.03.2016

9. Бажненко СФ, Логинов ИВ, Резник ОН. Причины дефицита донорских органов и пути его преодоления. *Мед академ журн* 2011; 4 (11): 13-25 [Bagnenko SF, Loginov IV, Reznik ON. Prichiny defitsita donorskiikh organov i puti ego preodoleniya. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal* 2011; 4 (11): 13-25]

10. Rozenthal R. Organ Donation: Quo vadis? / R. Rozenthal. *Annals of Transplantation* 2006; 11(3): 49-51

11. Hanto DW, Veatch RM. Uncontrolled donation after circulatory determination of death (UDCDD) and the definition of death. *Am J Transplant* 2011; 11(7): 1351-1352. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03583.x

12. Mone TD. The business of organ procurement. *Curr Opin in Organ Transplant* 2002; 7: 60-64

13. Durandy Y. Warm pediatric cardiac surgery: European experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2010; 18(4): 386-395. doi: 10.1177/0218492310376675

14. Fan Y, Zhang AM, Xiao YB. Warm versus cold cardioplegia for heart surgery: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37(4): 912-919. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.09.030

15. Jacob S, Kallikourdis A, Sellke F. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7(3): 491-498. doi: 10.1510/icvts.2008.178343

16. Одинак ММ, Вознюк ИА, Янишевский СН и др. Острый церебральный тромбоз – реканализация за пределами окна тромболитической терапии. В: Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции, ред. Н.Н. Петрищев; ВМедА, СПб., 2007; 121-139 [Odinak MM, Voznyuk IA, Yanishevskiy SN i dr. Ostryy tserebral'nyy tromboz – rekanalizatsiya za predelami okna tromboliticheskoy terapii / Disfunktsiya endoteliya. Patogeneticheskoe znachenie i metody korrektsii / Pod red. N.N. Petrishcheva. SPb.: VMedA, 2007, 121-139]

17. Одинак ММ, Вознюк ИА, Кузнецов АН и др. Возможности реопозитивной терапии при острой ишемии головного мозга. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2003; 2

(1):21-27. [Odinak MM, Voznyuk IA, Kuznetsov AN i dr. Vozmozhnosti reopozitivnoy terapii pri ostroy ishemii golovnogo mozga // *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya* 2003; 2 (1): 21-27]

18. van Dijk G, Giezenman A, Ultee F et al. Organ donation after active euthanasia in a patient with a neurodegenerative disease. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157(39): A6548. PMID: 24063672

19. Domínguez-Gil B., Delmonico F.L., Faissal A. M. Shaheen et al. The critical pathway for deceased donation: reportable uniformity in the approach to deceased donation. *Transplant International European Society for Organ Transplantation* 2011; 24: 373-378

20. Domínguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int* 2011; 24(7): 676-686. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01257.x

21. Bramhall S. Presumed consent for organ donation: a case against. *Ann R Coll Surg Engl* 2011; 93(4): 270-272. doi: 10.1308/147870811X571136b

22. White SL, Leichtman AB, O'Connor K et al. Predictors of liver donation without kidney recovery in a cohort of expanded criteria donors: identifying opportunities to improve expanded criteria donor kidney utilization. *Transplant Proc* 2012; 44(7):2223-2226. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.103

23. Sung RS, Christensen LL, Leichtman AB et al. Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: impact of biopsy and machine perfusion. *Am J Transplant* 2008; 8(4):783-792. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02157.x. Epub 2008 Feb 19.

24. Manara AR, Murphy PG, O'Callaghan G. Donation after circulatory death. *Br J Anaesth* 2012; 108(1): 1108-1121. doi: 10.1093/bja/aer357

25. Garcia CE, Bramhall S, Mirza DF. Use of marginal donors. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2000; 5: 50-56

26. Reznik ON, Bagnenko SF, Skvortsov AE et al. Rehabilitation of Ischemically Damaged Human Kidneys by Normothermic Extracorporeal Hemoperfusion In Situ With Oxygenation and Leukocyte Depletion. *Transplantation proceedings* 2010; 42 (5): 1536-1538

27. Reznik ON, Bagnenko SF, Skvortsov AE. Uncontrolled Donors with Controlled Reperfusion after Sixty Minutes of Asystole: A Novel Reliable Resource for Kidney Transplantation. *PLoS One* 2013; 8(5): e64209

28. Manick F.C., Catharyn T.L. Organ Donation: Opportunities for Action. Institute of Medicine (U.S.). Committee on Increasing Rates of Organ Donation. 2006.

29. Xu H, Wang D, Peng C et al. Rabbit sera containing compound danshen dripping pill attenuate leukocytes adhesion to TNF-alpha-activated human umbilical vein endothelial cells by suppressing endothelial ICAM-1 and VCAM-1 expression through NF-kappaB signaling pathway. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014; 63(4):323-332. doi: 10.1097/FJC.0000000000000046.

30. Toledo-Pereyra LH. Leukocyte depletion, ischemic injury, and organ preservation. *J of Surg Research* 2011; 169(2): 188-189. doi: 10.1016/j.jss.2010.09.048

31. Wang X, Xiong M, Zeng Y et al. Mechanistic studies of a novel mycophenolic acid-glucosamine conjugate that attenuates renal ischemia/reperfusion injury in rat. *Mol Pharm* 2014; 11(10):3503-3514. doi: 10.1021/mp500282g

32. Duehrkop C, Rieben R. Ischemia/reperfusion injury: effect of simultaneous inhibition of plasma cascade systems versus specific complement inhibition. *Biochem Pharmacol* 2014; 88(1):12-22. doi: 10.1016/j.bcp.2013.12.013

33. Резник ОН, Скворцов АЕ, Резник АО. Теоретическое обоснование концепции реабилитации донорских органов. *Мед академ журн*;12(4): 25-41 [Reznik ON, Skvortsov AE, Reznik AO. Teoreticheskoe obosnovanie kontseptsii reabilitatsii donorskiikh organov. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal*; 12(4): 25-41]

34. Reznik ON, Bagnenko SF, Skvortsov AE et al. Rehabilitation of Ischemically Damaged Human Kidneys by Normothermic Extracorporeal Hemoperfusion In Situ With Oxygenation and Leukocyte Depletion. *Transplantation proceedings* 2010; 42 (5): 1536-1538

35. Vogel T, Brockmann JG, Friend PJ. Ex-vivo normothermic liver perfusion: an update. *Current Opinion in Organ Transplantation*

tion 2010; 15(2): 167-172

36. Fondevila C, Hessheimer AJ, Garcia-Valdecasas JC. Extracorporeal machine liver perfusion: are we warming up? *Current Opinion in Organ Transplantation* 2012; 17(2): 143-147

37. Fondevila C, Garcia-Valdecasas JC. In-vivo normothermic recirculation: an update. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2010; 15 (2): 173-176

38. Hosgood SA, Nicholson ML. Normothermic kidney preservation. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2011; 16 (2): 169-173

39. Cypel M, Yeung J, Waddell T et al. Successful emergent lung transplantation after remote ex vivo perfusion optimization and transportation of donor lungs. *Am J Transplant* 2012; 12 (10):2838-2844

40. Баранова АВ, Резник ОН, Скоблов МЮ и др. Перспективы применения предтрансплантационной антисмысловой генной терапии донорских органов для подавления апоптоза при проведении нормотермической изолированной перфузии ex vivo. *Мед академ журн*; 12 (4): 79-84 [Baranova AV, Reznik ON, Skoblov MYu i dr. Perspektivy primeneniya predtransplantatsionnoy antismyslovoy gennoy terapii donorskikh organov dlya podavleniya apoptoza pri provedenii normotermicheskoy izolirovannoy perfuzii ex vivo. *Meditinskiy akademicheskij zhurnal*; 12 (4): 79-84]

Сведения об авторах:

Скворцов Андрей Евгениевич, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, клиника научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: skvortsov.spb@gmail.com

Andrey E. Skvortsov, PhD;
197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54. The First Pavlov St. Petersburg State Medical University. Hospital Research Institute of Surgery and Emergency Medicine; Tel.: (812) 3463926, E-mail: skvortsov.spb@gmail.com

Логинов Игорь Валентинович, канд. мед. наук
192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе, Городской центр органного и тканевого донорства. Тел.: (812) 774-86-75, E-mail: loginiviv@gmail.com

Igor V. Loginov, PhD;
192242, St. Petersburg, Budapeshstskaya st., build 3, Lit. A; Janelidze St. Petersburg Research Institute. St. Petersburg Organ procurement center; Tel.: (812) 774-86-75, E-mail: loginiviv@gmail.com

Кукушкин Андрей Александрович
192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе, Городской центр органного и тканевого донорства. Тел.: (812) 774-86-75, E-mail: andreikuku@yandex.ru

Andrey A. Kukushkin,
192242, St. Petersburg, Budapeshstskaya st., build 3, Lit. A Janelidze St. Petersburg Research Institute. St. Petersburg Organ procurement center, Tel.: (812) 774-86-75, E-mail: andreikuku@yandex.ru

Ананьев Алексей Николаевич, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный

медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, клиника научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: alananiev@yandex.ru

Alexey N. Ananiev, PhD;
197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54. The First Pavlov St. Petersburg State Medical University. Hospital Research Institute of Surgery and Emergency Medicine; Tel.: (812) 3463926, E-mail: alananiev@yandex.ru

Кутенков Алексей Анатольевич
192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе, Городской центр органного и тканевого донорства. Тел.: (812) 774-86-75, E-mail: alexqut@gmail.com

Alexey A. Kutenkov
192242, St. Petersburg, Budapeshstskaya st., build 3, Lit. A Janelidze St. Petersburg Research Institute. St. Petersburg Organ procurement center; Tel.: (812) 774-86-75, E-mail: alexqut@gmail.com

Кузьмин Денис Олегович
192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе, Городской центр органного и тканевого донорства. Тел.: (812) 774-86-75, E-mail: saintdeni@gmail.com

Denis O. Kuzmin
192242, St. Petersburg, Budapeshstskaya st., Lit. A Janelidze St. Petersburg Research Institute. St. Petersburg Organ procurement center, Tel.: (812) 774-86-75, E-mail: saintdeni@gmail.com

Дайнеко Василий Сергеевич
192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе, Городской центр органного и тканевого донорства. Тел.: (812) 774-86-75, E-mail: dvsis@rambler.ru

Vasily S. Dayneko
192242, St. Petersburg, Budapeshstskaya st., build 3, Lit. A Janelidze St. Petersburg Research Institute. St. Petersburg Organ procurement center, Tel.: (812) 774-86-75, Email: dvsis@rambler.ru

Ульянкина Ирина Владимировна
192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе, Городской центр органного и тканевого донорства. Тел.: (812) 774-86-75, E-mail: irina-yl@mail.ru

Ulyankina V. Irina
192242, St. Petersburg, Budapest Str., Building 3, Lit. A St. Petersburg Research Institute. Janelidze, town center of organ and tissue donation, Tel.: (812) 774-86-75, E-mail: irina-yl@mail.ru

Шиганов Михаил Юрьевич, канд. мед. наук
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра анестезиологии и реаниматологии. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: orlanmaa@rambler.ru

Mikhail Y. Shiganov, PhD;
197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54. The First Pavlov St. Petersburg State Medical University. Hospital Research Institute of Surgery and Emergency Medicine; Tel.: (812) 3463926, E-mail: orlanmaa@rambler.ru

Резник Олег Николаевич, д.м.н.
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17,
корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, клиника
научно-исследовательского института хирургии и неотложной
медицины. Тел.: (812) 346-39-26, E-mail: onreznik@gmail.com
Prof. Oleg N. Reznik, MD, PhD;
197022, Russia, St. Petersburg, L. Tolstoy st. 17, build. 54. The
First Pavlov St. Petersburg State Medical University. Hospital

Research Institute of Surgery and Emergency Medicine; Tel.:
(812) 3463926, E-mail: onreznik@gmail.com

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта
интересов.*

Поступила в редакцию: 25.05.2016 г.

Принята в печать: 12.09.2016 г.