

DOI: 10.15825/1995-1191-2018-1-6-12

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ОТ ДОНОРОВ СТАРШЕ 60 ЛЕТ

С.В. Готье^{1, 2}, М.Н. Корнилов¹, И.А. Милосердов^{1, 2}, М.Г. Минина³,
Д.Н. Круглов¹, С.И. Зубенко¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

³ Московский координационный центр органного донорства Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Дефицит донорских органов во всем мире способствует постепенному расширению донорских критериев для трансплантации. **Цель:** провести анализ результатов трансплантации печени от доноров 60 лет и старше в сравнении с донорами более молодого возраста. **Материалы и методы:** в исследование включено 390 трансплантаций печени: группа I – возраст донора 60 и более лет ($n = 26$); группа II – возраст донора менее 60 лет ($n = 364$), выполненных за период с 2010-го по ноябрь 2017 г. Доноры обеих групп стандартизованы по демографическим характеристикам, лабораторным показателям, а также объему инотропной поддержки. **Результаты:** статистически значимых различий тяжести ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата, длительности пребывания в отделении реанимации, продолжительности пребывания в стационаре не выявлено. Также не выявлено различий в частоте развития билиарных или сосудистых осложнений. Сравнение 5-летней актуальной выживаемости не показало достоверной разницы (группа I – 70%; группа II – 76%, $p = 0,54$). **Выводы.** По нашему опыту, использование трансплантатов печени от доноров старше 60 лет при условии минимизации факторов риска (холодовая ишемия, вторичная тепловая ишемия) не ухудшает результаты трансплантации печени в раннем и отдаленном сроке и может быть одним из путей увеличения числа трансплантаций печени от посмертного донора. Длительность наблюдения за реципиентами 8 лет.

Ключевые слова: трансплантация печени, посмертное донорство, доноры старшей возрастной группы.

LIVER TRANSPLANTATION FROM SEXAGENARIAN AND OLDER

S.V. Gautier^{1, 2}, M.N. Kornilov¹, I.A. Miloserdov^{1, 2}, M.G. Minina³, D.N. Kruglov¹, S.I. Zubenko¹

¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovsky University), Moscow, Russian Federation

³ Moscow coordinating centre of organ donation, Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation

Donor organs shortage leads to extending criteria for deceased liver donation in the whole world. **Aim:** to compare results of deceased donor liver transplantation (DDLT) depending of donor age over 60 years old. **Materials and methods:** the study includes 390 DDLT from January 2010 to November 2017. All liver donors separated by age for two groups: I – 60 years and older ($n = 26$); II – younger than 60 years ($n = 364$). All donors were standardized by demographic, laboratory findings and inotropic drug requirement. **Results:** no difference between both groups in severity of ischemia-reperfusion injury, ICU or in-hospital staying (median 2 and 7,5 days respectively) was found. There is also no difference between biliary or vascular complication rate. 5-year actuarial survival rate found no difference between both groups (I: 70%: II: 76%, $p = 0,54$). **Conclusion.** Using grafts from donors older than 60 years don't worsen early and late results of DDLT. Care should be taken to avoid other risk factors (cold ischemia time, warm ischemia time).

Key words: deceased donor liver transplantation, expanded criteria donor, elderly deceased donors.

Для корреспонденции: Корнилов Максим Николаевич. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (495) 190-35-62. E-mail: kornilov.transpl@gmail.com

For correspondence: Kornilov Maksim Nikolaevich. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (495) 190-35-62. E-mail: kornilov.transpl@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Рост числа потенциальных реципиентов донорской печени ведет к росту диспропорции между числом пациентов, ожидающих трансплантацию печени, и количеством доступных донорских органов, что в итоге приводит к увеличению смертности в листе ожидания [1–3].

Стремясь максимально расширить донорский потенциал, многие центры трансплантации выходят за рамки традиционного «идеального» донора, используя доноров с расширенными критериями, включая использование трансплантатов от пожилых доноров [4–11].

Существует множество различных определений понятия «идеальный донор печени», однако ряд критериев остается фактически неизменным для всех центров трансплантации. Идеальный донор (ИД) отвечает следующим требованиям: возраст менее 40 лет; травматическая причина смерти; диагноз «смерть мозга»; гемодинамически стабильный ко времени проведения изъятия; отсутствие стеатоза и иной хронической патологии печени; отсутствие существенных лабораторных отклонений [12, 13].

С другой стороны, определение донора с расширенными критериям (ДРК), и факторы риска, сопутствующие данному понятию, установлены, однако взаимоотношения этих факторов и предел их допустимости по-прежнему различаются во многих центрах [13].

Критерий возраста исторически присутствует практически во всех аналитических материалах, посвященных органному донорству. Доноры старше 60 лет относятся к группе доноров с расширенными критериями. Возраст считается независимым предиктором дисфункции и/или отсутствия начальной функции трансплантата печени [1, 2].

Верхний предел возраста донора, при котором возможно получить приемлемые результаты трансплантации, продолжает изучаться. До настоящего времени нет полного понимания механизма влияния возраста на функцию печени. Высказываются предположения о том, что функция «старых» трансплантатов печени ограничена двумя факторами: способностью «возрастной» печеночной паренхимы переносить консервационное и ишемически-реперфузионное повреждение (с меньшим количеством гепатоцитов и уменьшенной регенерационной способностью) и большим числом сопутствующих заболеваний донора, влияющих на качество трансплантата, например ожирение, диабет и гипертония, что приводит к увеличению распространенности стеатоза и атеросклероза [6].

Озабоченность использованием трансплантатов пожилого донора подтверждается сообщениями о повышенных рисках отсутствия начальной функ-

ции трансплантата, тромбоза печеночной артерии и частоты желчных осложнений [4–7]. В отчетах Европейского реестра трансплантатов печени (ELTR) и Научного реестра реципиентов трансплантации (SRTR) было показано, что возраст донора более 40 лет связан с уменьшением выживаемости трансплантатов в течение 3 месяцев, а возраст 60 лет и более определен как фактор риска значимого ухудшения результатов как в раннем, так и в отдаленном периоде [6, 8, 14, 15].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены клинические наблюдения последовательно выполненных трансплантаций печени от посмертного донора в период с 2010-го по ноябрь 2017 года ($n = 390$), из которых 6,7% ($n = 26$) были с донорами в возрасте старше 60 лет.

В фокус-группу (группа I) исследования включены трансплантации печени, выполненные с использованием трансплантатов от посмертных доноров старше 60 лет. Группу сравнения составили трансплантации печени, выполненные в течение того же периода времени с использованием трансплантатов от более молодых доноров (менее 60 лет).

Для анализа были собраны и использованы переменные величины реципиентов: демографические данные, показания к трансплантации, MELD, особенности оперативного вмешательства, выживаемость трансплантата и выживаемость пациентов, а также проанализированы послеоперационные осложнения.

Тяжесть ишемически-реперфузионного повреждения определялась по классификации, предложенной О.М. Цирульниковой [16], основанной на степени выраженности цитолитического синдрома:

- минимальное – до 1000 ЕД/л;
- умеренное – от 1000 до 3000 ЕД/л;
- тяжелое – свыше 3000 ЕД/л.

Методика изъятия печени

Использована модификация «быстрого» изъятия печени с исключительно артериальной перфузией печени [17]. Оценка пригодности трансплантата для изъятия осуществлялась на основании предварительной клинической оценки донора, комплексного абдоминального УЗ-исследования, визуальной оценки трансплантата. Биопсия печени рутинно не использовалась в клинической практике и имела лишь ретроспективное значение.

Методика имплантации печени

К настоящему времени в клинике центра внедрены и используются все возможные методики кавальной реконструкции, без использования вено-венозного обхода. Выбор методики определя-

Таблица 1

Основные характеристики доноров
Donor findings

	Группа 1	Группа 2	p
Пол [м/ж]	17/9	240/124	>0,05
Билирубин	12 (8–16) 13 ± 7	11 (8–16) 13 ± 7	>0,05
АСТ	35 (28–55) 48 ± 7	39 (26–59) 60 ± 5	>0,05
АЛТ	25 (15–38) 28 ± 3	34 (22–57) 50 ± 3	>0,05
Na	148 (143–150)	150 (143–158)	0,12
Диагноз (ЧМТ/ОНМК)	6/20	183/162	0,09
Время в ОРИТ (сут)	2 (1–3)	2 (1,7–3,8)	>0,05

ется особенностями реципиента (наличие предшествующих операций), а также возможностями анестезиологической бригады по поддержанию эффективной системной гемодинамики во время имплантации.

Портальная реконструкция не имела особенностей, восстановление желчеоттока преимущественно по типу «конец в конец», артериальная реконструкция выполнялась в зависимости от особенностей артериальной анатомии донора и реципиента, чаще всего с общей печеночной артерией реципиента.

В послеоперационном периоде назначалась иммуносупрессивная терапия по принятым протоколам, в зависимости от исходного заболевания. Послеоперационная биопсия печени проводилась при клинической необходимости.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием пакета IBM SPSS Statistics 25 Grand Pack. Если не указано иное, результаты выражаются как среднее стандартное отклонение (SD) или медиана с интерквартильным интервалом. Выживаемость пациентов и трансплантатов определялась методом Каплана–Мейера. Уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика доноров

Первую группу составили доноры старше 60 лет – 26 наблюдений. В начале исследования, в 2010–2012 годах, процент доноров в возрасте старше 60 лет составлял не более 4–5%, в то время как к концу исследования, в ноябре 2017 года, этот показатель возрос до 9,5%. В то же время менялась и структура донорского пула – уменьшилось число молодых доноров, умерших в результате черепно-мозговой травмы, и стало больше возрастных доноров, погибших в результате нарушения мозгового кровообращения. Распределение возрастных доноров по годам представлено на рис. 1.

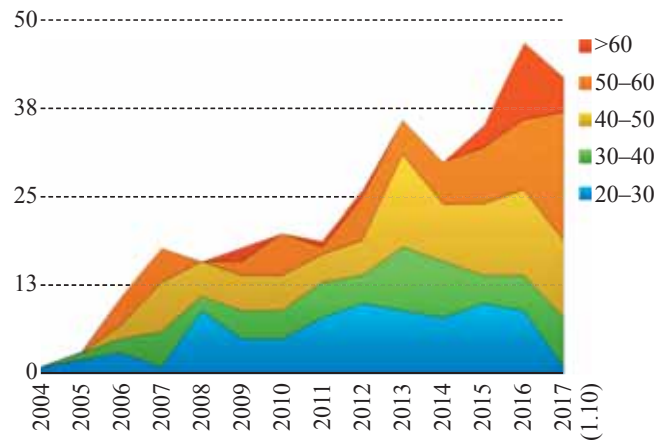


Рис. 1. Динамика возраста доноров печени

Fig. 1. Donor’s age changes during study

В группе 1 средний возраст доноров составил 64 года ($64 \pm 6,165$), максимальный возраст – 73 года. В группе сравнения тот же показатель составлял 40 лет (38 ± 12).

Характеристики доноров основной группы и группы сравнения представлены в табл. 1.

Существенных различий между двумя группами в отношении пола, веса, длительности пребывания в ОРИТ, лабораторных показателей (билирубин, АСТ, АЛТ, о. белок, альбумин), протромбинового индекса или объема вазопрессорной поддержки выявлено не было.

Частота сосудистых заболеваний головного мозга в качестве причины смерти ожидаемо более распространена среди возрастных доноров, в этой группе также были зафиксированы более высокие показатели коморбидности.

Характеристика реципиентов

Средний возраст реципиентов основной группы составил 48 ± 11 лет, возраст реципиентов группы сравнения – $40 \pm 15,8$ года. Соотношение мужчины/женщины – 17/9 в 1-й группе и 240/124 во второй группе. Распределение реципиентов в зависимости

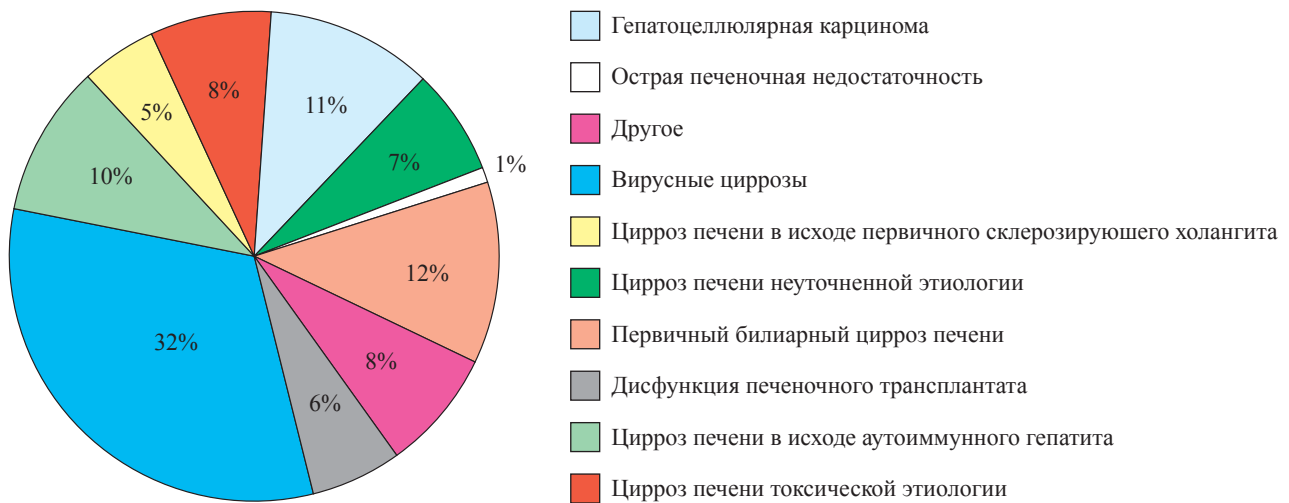


Рис. 2. Распределение реципиентов в зависимости от диагноза

Fig. 2. Recipient's liver disease

от диагноза представлено на рис. 2. Средний балл тяжести заболевания (MELD) составил 18 ± 7 для обеих групп.

Периоперационные параметры

Проанализировано время холодной и вторичной тепловой ишемии, а также потребность в компонентах крови во время оперативного вмешательства (рис. 3, 4).

В первой группе медиана времени тепловой ишемии составила 20 (18–30) минут, в группе сравнения – 35 минут (25–40) ($p < 0,05$). Также значительно различалось и время холодной ишемии трансплантата – 295 мин (268–378) в основной группе против 402 мин (346–518) в группе сравнения. Данные

показатели отражают основную стратегию, применяемую нами при работе с возрастными донорами – минимизацию холодной и реперфузионной травмы.

В общей сложности 9 (34,6%) реципиентов из первой группы и 91 (25%) из второй группы не нуждались в трансфузии эритроцитарной массы в операционной, но в 100% случаев требовали трансфузии свежезамороженной плазмы. Одновременно с этим 38,5% пациентов основной группы и 52% группы сравнения не имели показаний к трансфузии компонентов крови в послеоперационном периоде.

Степень ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) оценивалась по уровню цитолитиче-

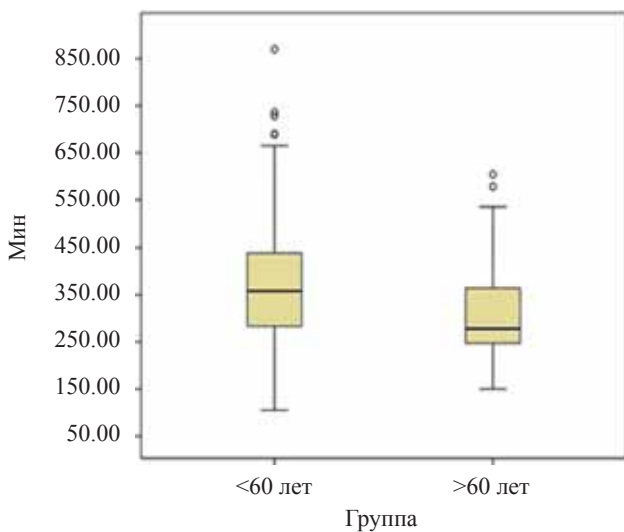


Рис. 3. Время холодной ишемии трансплантата

Fig. 3. Cold ischemia time

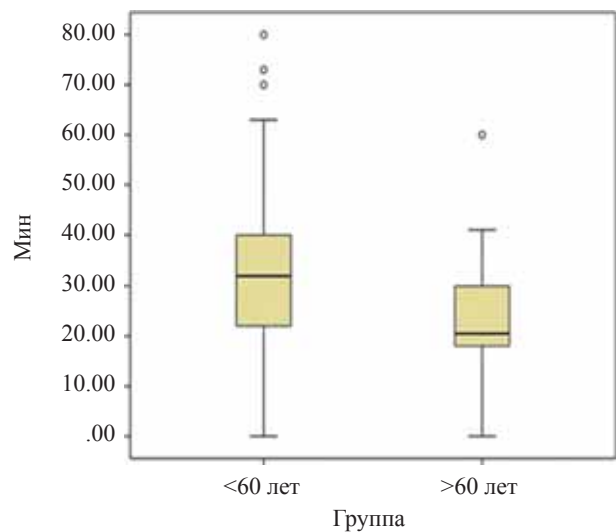


Рис. 4. Время тепловой ишемии трансплантата

Fig. 4. Warm ischemia time

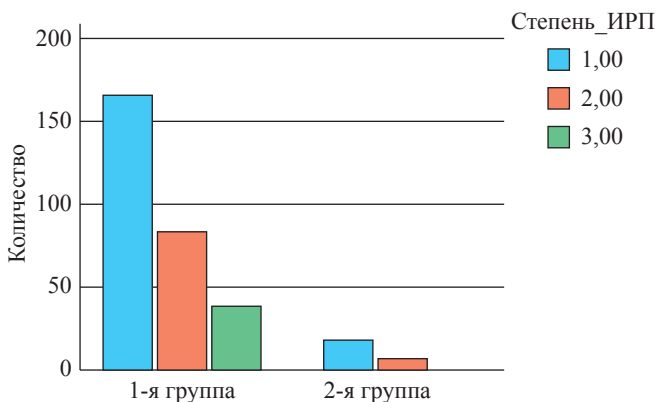


Рис. 5. Степень ишемически-реперфузионного повреждения

Fig. 5. Graft’s ischemia-reperfusion injury

ских ферментов в течение 48 часов после выполнения трансплантации печени.

В первой группе 1-я степень наблюдалась в 18 случаях (69%), 2-я степень – в 8 случаях (31%). Тяжелой ишемически-реперфузионной травмы не наблюдалось (рис. 5).

Во второй группе большинство трансплантаций проходили с 1-й степенью ИРП – 183 наблюдения (50,3%), вторая степень имела место в 24,7% случаев (90 наблюдений). И тяжелое ишемически-реперфузионное повреждение регистрировалось в 71 наблюдении.

При сопоставлении ИРП между группами значимых различий выявлено не было (рис. 6).

Корреляционный анализ также не выявил взаимосвязи между степенью ИРП и возрастом донора ($r = -0,097, p = 0,089$).

Частота сосудистых и билиарных осложнений не зависела от возраста донора и не имела статис-

тических различий (табл. 2). В раннем послеоперационном периоде в первой группе наблюдалась 1 несостоятельность холедохо-холедохоанастомоза, при отсутствии сосудистых осложнений. Во второй группе также регистрировалась 1 несостоятельность билиарного анастомоза, 1 случай тромбоза печеночной артерии.

Таблица 2

**Осложнения
раннего послеоперационного периода
Early postoperative complications**

Группа / Характер осложнения	Сосудистые	Билиарные
Группа 1	0	1
Группа 2	1	1

Медиана длительности нахождения в отделении реанимации и общая продолжительность пребывания в стационаре составляли 2 и 10 дней соответственно и были сопоставимы в обеих группах.

В отдаленном послеоперационном периоде билиарные осложнения в первой группе не регистрировались.

Актuariальная выживаемость после трансплантации проанализирована с помощью метода Каплана–Мейера, без выявления статистически значимых различий между двумя группами (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с растущей потребностью в расширении пула доноров при трансплантации печени были разработаны стратегии для повышения числа потенциальных доноров [18]. Одной из таких стратегий является использование трансплантатов с расширенными критериями, когда следует ожидать уве-

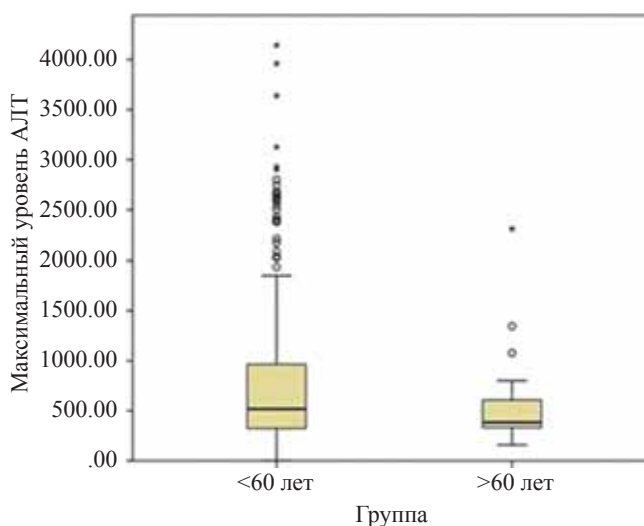
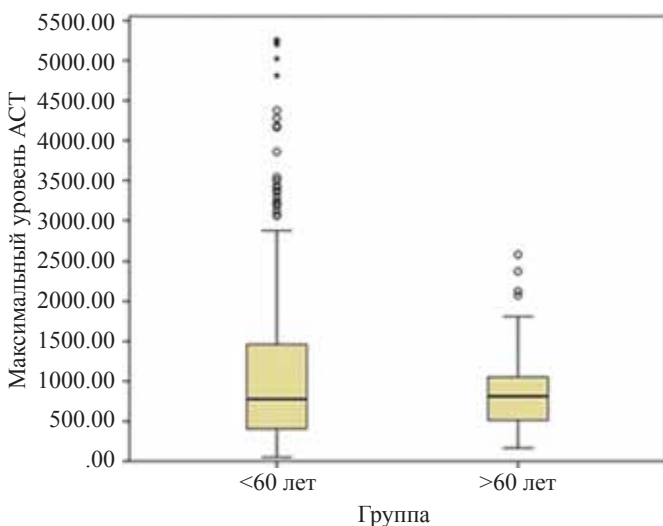


Рис. 6. Сравнение степени выраженности цитолитического синдрома

Fig. 6. Liver graft cytolysis (ALT, AST)

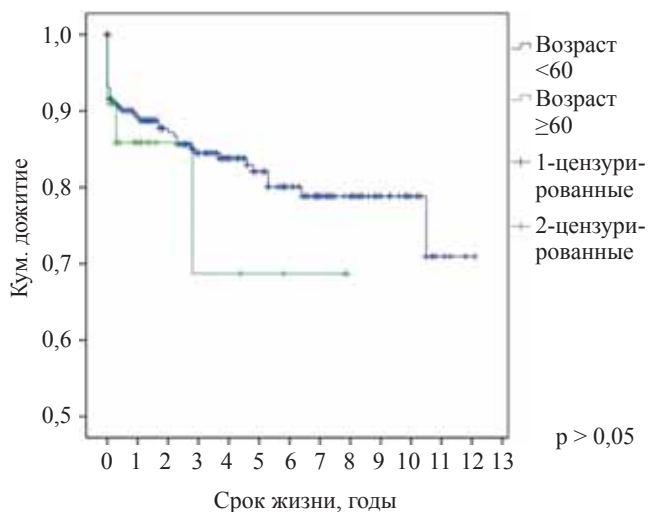


Рис. 7. Выживаемость реципиентов

Fig. 7. Recipient's survival rate

личения риска ранней дисфункции трансплантата и снижения выживаемости пациентов и трансплантатов. Доноры с расширенными критериями в настоящее время составляют более 50% от общего числа доноров в регионе Eurotransplant [3, 14].

Преклонный возраст донора печени, по мнению многих авторов, является фактором риска после трансплантации. Некоторые авторы утверждают, что возраст донора свыше 60 лет является одним из самых больших факторов риска для ранней дисфункции трансплантата [1, 12, 15].

Однако существуют и противоположные мнения. Емге и соавторы одними из первых опубликовали свой опыт работы с возрастными донорами, при этом установлено отсутствие существенных различий в течении посттрансплантационного периода по сравнению с контрольной группой более молодых доноров [19]. Совсем недавно другая группа авторов утверждала, что изолированно возраст не оказывает отрицательного влияния на результаты трансплантации. Для получения неблагоприятного влияния возраста донора на посттрансплантационный период у реципиента необходима суммация нескольких факторов риска [3, 20–22].

Возраст донора в представленной серии наблюдений не влияет на частоту развития синдрома ранней дисфункции трансплантата, а также на степень выраженности ишемически-реперфузионной травмы. Однако следует помнить, что любой донор старше 60 лет должен рассматриваться как донор с расширенными критериями, и поэтому при рассмотрении возможности изъятия печени у данного донора должен использоваться соответствующий алгоритм.

В работе Anderson CD и соавт. [22] утверждается, что только возраст не должен быть противопоказанием для донорства печени, хотя в этом случае следует учитывать, что трансплантаты от возраст-

ных доноров более восприимчивы к повреждению эндотелиальных клеток за счет эффекта ишемии/реперфузии.

На этом и других подобных утверждениях [18] строится стратегия использования подобных трансплантатов, а именно на модификации изменяемых факторов, влияющих на начальную функцию трансплантата (время холодной и вторичной тепловой ишемии).

По нашему мнению, значимое снижение среднего времени тепловой и холодной ишемии трансплантата до 20 минут и менее 300 минут соответственно позволило избежать тяжелого ишемически-реперфузионного повреждения в группе «возрастных» трансплантатов и являлось профилактикой ранней дисфункции трансплантата.

К настоящему времени при использовании трансплантатов от доноров старше 60 лет мы придерживаемся следующих критериев для выбора реципиентов:

- 1) возраст реципиента старше 50 лет;
- 2) цирроз печени не вирусной этиологии;
- 3) тяжесть состояния по шкале MELD менее 30;
- 4) отсутствие предшествующих операций.

ВЫВОДЫ

В нашем опыте использование трансплантатов печени от доноров в возрасте старше 60 лет, где отсутствуют дополнительные факторы риска, такие как длительность ишемии, не ставит под угрозу результаты трансплантации печени как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе и позволяет сократить число пациентов, находящихся в листе ожидания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 783–790.
2. Orman ES, Barritt AS, Wheeler SB, Hayashi PH. Declining liver utilization for transplantation in the United States and the impact of donation after cardiac death. *Liver Transpl.* 2013; 19: 59–68.
3. Briceno J, Ciria R, de la Mata M, Rufian S, Lopez-Cilleiro P. Prediction of graft dysfunction based on extended criteria donors in the model for end-stage liver disease score era. *Transplantation.* 2010; 90: 530–539.
4. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Pierangeli F, D'Errico A et al. A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2001; 1: 61–68.

5. *Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Bellusci R, De Vivo A, Nardo B et al.* Ischemic arterial complications after liver transplantation in the adult: multivariate analysis of risk factors. *Arch. Surg.* 2004; 139: 1069–1074.
6. *Stewart ZA, Locke JE, Segev DL, Dagher NN, Singer AL, Montgomery RA et al.* Increased risk of graft loss from hepatic artery thrombosis after liver transplantation with older donors. *Liver Transpl.* 2009; 15: 1688–1695.
7. *Cescon M, Zanello M, Grazi GL, Cucchetti A, Ravaioli M, Ercolani G et al.* Impact of very advanced donor age on hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation.* 2011; 92: 439–445.
8. *Aguilera V, Ponce M, Berenguer M, Moreno R, Rayon JM, Sanjuan F et al.* Old donors in liver transplantation for chronic hepatitis C. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2007; 99: 581–587.
9. *Baccarani U, Adani GL, Toniutto P, Sainz M, Lorenzin D, Viale PL et al.* Liver transplantation from old donors into HCV and non-HCV recipients. *Transplant. Proc.* 2004; 36: 527–528.
10. *Lake JR, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon RD, Wiesner RH.* Differential effects of donor age in liver transplant recipients infected with hepatitis B: hepatitis C and without viral hepatitis. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 549–557.
11. *Condron SL, Heneghan MA, Patel K, Dev A, McHutchison JG, Muir AJ.* Effect of donor age on survival of liver transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Transplantation.* 2005; 80: 145–148.
12. *Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E et al.* The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation.* 2001; 71: 1765–1771.
13. *Dronacharya R, Sudeep N, Sanjay S, Priya R, Rajesh G.* Changing Pattern of Donor Selection Criteria in Deceased Donor Liver Transplant: A Review of Literature. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2013; 3 (4): 337–346.
14. *Blok JJ, Braat AE, Adam R, Burroughs AK, Putter H, Kooreman NG et al.* Validation of the donor risk index in orthotopic liver transplantation within the Eurotransplant region. *Liver Transpl.* 2012; 18: 112–119.
15. *Briceno J, Ciria R.* Early graft dysfunction after liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2010; 42: 631–633.
16. *Цирульникова ОМ.* Печень в ранние сроки после ее обширных резекций и трансплантации: Автореферат дис. ... докт. мед. наук: 14.01.24 / О.М. Цирульникова. М., 2004: 283. *Ciril'nikova OM.* Pechen' v rannii sroki posle ee obshirnyh rezekcij i transplantacii: Avtoreferat dis. ... dokt. med. nauk: 14.01.24 / O.M. Cirul'nikova. M., 2004: 283.
17. *Погребниченко ИВ.* Эффективное использование печени мультиорганного донора для трансплантации: дис. ... канд. мед. наук. М., 2014: 143. *Pogreblichenko IV.* Jeffektivnoe ispol'zovanie pecheni mul'tiorgannogo donora dlja transplantacii [Dissertation]. M., 2014: 143.
18. *Cescon M, Grazi GL, Cucchetti A, Ravaioli M, Ercolani G, Vivarelli M et al.* Improving the outcome of liver transplantation with very old donors with updated selection and management criteria. *Liver Transpl.* 2008; 14: 672–679.
19. *Emre S, Schwartz ME, Altaca G, Sethi P, Fiel MI, Guy SR et al.* Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation.* 1996; 62: 62–65.
20. *Cassuto JR, Patel SA, Tsoulfas G, Orloff MS, Abt PL.* The cumulative effects of cold ischemic time and older donor age on liver graft survival. *J. Surg. Res.* 2008; 148: 38–44.
21. *Busuttil RW, Tanaka K.* The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003; 9: 651–663.
22. *Anderson CD, Vachharajani N, Doyle M, Lowell JA, Wellen JR, Shenoy S et al.* Advanced donor age alone does not affect patient or graft survival after liver transplantation. *J. Am. Coll. Surg.* 2008; 207: 847–852.

*Статья поступила в редакцию 8.02.2018 г.
The article was submitted to the journal on 8.02.2018*