

DOI: 10.15825/1995-1191-2016-3-57-67

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧЕК, ПОЛУЧЕННЫХ С ПОМОЩЬЮ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ НОРМОТЕРМИЧЕСКОЙ ПЕРФУЗИИ И ТРОМБОЛИЗИСА *IN SITU* У ВНЕЗАПНО УМЕРШИХ С АСИСТОЛИЕЙ ДО ОДНОГО ЧАСА: 5-ЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

А.Е. Скворцов¹, И.В. Логинов¹, А.А. Кукушкин¹, А.Н. Ананьев², А.А. Кутенков¹, Д.О. Кузьмин¹, В.С. Дайнеко¹, М.Ю. Шиганов², О.Н. Резник^{1, 2}

¹ Центр органного и тканевого донорства, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Постоянный дефицит донорских органов служит причиной интереса к использованию органов от умерших от необратимой остановки сердца, или асистолических доноров (АСД). Неизбежное при длительной асистолии ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) донорских органов ограничивало до последнего времени их практическое применение для трансплантации. Единственным способом восстановления и сохранения жизнеспособности органов в организме внезапно умершего человека с критическим, до одного часа, периодом асистолии, для последующей их пересадки, является применение экстракорпоральной перфузии с удалением лейкоцитов и оксигенацией крови донора. Данный протокол впервые применен в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в 2009 году. В статье представлены 5-летние результаты пересадок почек, полученных с помощью описываемого протокола. **Материалы и методы.** Экстракорпоральное подключение перфузионного контура к телу посмертного донора через доступ к бедренным сосудам выполнялось выездной бригадой перфузиологов и хирургов донорского центра спустя в среднем один час после остановки сердца пациента и безуспешных реанимационных мероприятий. Перфузия абдоминального региона *in situ* проводилась с помощью двухбаллонного трехпросветного катетера при комнатной температуре с применением тромболитиков и гепарина. Критически важным в протоколе наряду с тромболитиками было удаление тромбов и лейкоцитов из циркулирующей крови донора с помощью включения в перфузионный контур лейкоцитарного фильтра. В итоге перфузат представлял собой взвесь оксигенированных эритроцитов донора. В исследование были включены 29 АСД почек (среднее время первичной тепловой ишемии – 58,1 (19,39) минуты) и оценены результаты пересадок почек, полученных от этих доноров, у 58 реципиентов. Полученные данные были валидированы путем сравнения с результатами пересадок 112 почек от 115 доноров со смертью мозга (ДСМ). **Результаты.** Немедленная функция в исследуемой группе была у 28 реципиентов из 58 (48,3%), в контрольной группе – 63,4% (71 реципиент). Было 4 случая первично не функционирующих трансплантатов, эти пациенты не были включены в исследуемую группу. Пятилетняя 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) ммоль/л 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 удаление лейкоцитарных агрегатов, образующихся в период отсутствия кровообращения. Пятилетние результаты пересадки органов, полученных от АСД с использованием экстракорпоральной перфузии *in situ*, не отличаются от результатов трансплантаций почек от ДСМ.

Ключевые слова: доноры с внезапной необратимой остановкой кровообращения, 60-минутная асистолия, ишемия-реперфузия, трансплантация почки, экстракорпоральная перфузия донорских органов *in situ*.

Для корреспонденции: Резник Олег Николаевич. Адрес: Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3. Тел. (981) 851-30-41. E-mail: onreznik@gmail.com.

For correspondence: Reznik Oleg Nikolaevich. Address: 3, Budapeshtskaya St., St. Petersburg, Russian Federation. Tel. (981) 851-30-41. E-mail: onreznik@gmail.com

NORMOTHERMIC EXTRACORPOREAL PERFUSION *IN SITU* IN DECEASED ORGAN DONORS WITH IRREVERSIBLE CARDIAC ARREST AND ONE HOUR OF ASYSTOLE. 5-YEAR OUTCOMES OF KIDNEY TRANSPLANTATION

A.E. Skvortsov¹, I.V. Loginov¹, A.A. Kukushkin¹, A.N. Ananiev², A.A. Kutenkov¹, D.O. Kuzmin¹, V.S. Daineko¹, M.Yu. Shiganov², O.N. Reznik^{1, 2}

¹ Organ Procurement Center, St. Petersburg State Research Institute for Emergency, St. Petersburg, Russian Federation

² Organ Transplant Department, First Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Aim. The global shortage of deceased organ donors caused increasing interest to the transplant program based on the use of organs from the donors with sudden irreversible cardiac arrest, or asystolic donors (DCD). Ischemia-reperfusion injury as a result of cardiac arrest remains a key problem that limits the use of organs from DCD. Our clinical study was intended to determine the acceptability of renal transplants derived from the DCD using extracorporeal perfusion *in situ* after 60 minutes of asystole. **Materials and methods.** In 2009–2014, St. Petersburg Organ Procurement Organization (OPO) obtained kidneys from 29 DCD with critically expanded warm ischemic time (WIT). The design of this study was approved by the Scientific Board and Ethics Committee of the State Research Institute for Emergency Medicine (Decision 7/0615/09). Initially, no one of died patients was considered as potential organ donors. In case of failed advanced CPR the death of a patient was declared initiating the protocol of subnormothermic extracorporeal abdominal perfusion with ECMO, thrombolytics (streptokinase 1.5 mln U), and LD. The procedures were established by the authorized OPO team which arrived with perfusion equipment in 30–40 minutes after declaration of donors' death. Mean WIT was 58.1 (19.39) minutes (Mean (SD)). Resuscitated grafts were transplanted into 58 recipients. The outcomes of transplantation of resuscitated kidneys were compared to those of 112 KTx from 115 brain death donors (BDDs). **Results.** Immediate functioning of kidney grafts was observed in 28 (48.3%) of 58 recipients. There were 4 cases of primary graft non-function. By the end of the first post-transplant year there was an acute rejection rate of 12.1% (9 episodes of rejection) in the DCD group vs. 23.2% (26 episodes of rejection) in the BDD group ($p < 0.05$). The actuarial 5-year graft survival rate was 82.8% ($n = 48$) in DCD group, and 87.5% ($n = 98$) in BDD group ($p > 0.05$). Creatinine levels at the end of the fifth year were 0.094 (0.06) and 0.103 (0.07) mmol/l in DCD and BDD groups, respectively ($p > 0.05$). **Conclusions.** Kidneys from DCDs with critically expanded WIT could be successfully used for transplantation if *in situ* organ "resuscitation" perfusion procedures are included into procurement protocol. The 5-year outcomes meet the generally accepted criteria for grafts' and recipients' rates of survival and functioning. This approach could substantially expand the organ donors' pool.

Key words: donors with sudden irreversible cardiac arrest, 60-min asystole, ischemia-reperfusion kidney transplantation, extracorporeal perfusion *in situ*.

ВВЕДЕНИЕ

Главной проблемой трансплантации являются не проблемы отторжения и тканевой совместимости, не хирургические аспекты пересадки органов, а присущий только этому виду медицины «врожденный порок развития» – 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 тысячи человек [1, 2]. Таким образом, в настоящее время большинству пациентов данный вид помощи недоступен, несмотря на ряд экстраординарных мероприятий по организации донор-

ства федерального и регионального уровней. 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 условиях существующей нехватки донорских органов [2–4]. Не явилось исключением и положение в Санкт-Петербурге, Комитетом по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга с 2013 г. был принят ряд мероприятий, которые позволили улучшить

положение с доступностью трансплантологической помощи населению города, а именно меры по стимулированию программ донорства, ключевыми звеньями которого были определены следующие: централизованный ежедневный мониторинг летальности в клиниках, усиление роли трансплантационного координатора, регулярная рейтинговая оценка работы клиники по органному донорству, обучающие семинары с реаниматологами и неврологами клиник [3, 4]. Разработаны интегральные показатели органного донорства, являющиеся, с нашей точки зрения, достаточно простыми и удобными для объективизации оценки эффективности органного донорства в клиниках [5, 6].

Однако проблема эта носит транснациональный характер. Так, 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 7145 трансплантаций [8]. Причины дефицита донорских органов хорошо изучены и освещены в работах как зарубежных, так и отечественных авторов [6, 9–11]. К главным факторам развития дефицита органов следует отнести особенности оказания экстренной помощи, так, например, в сообщениях ВОЗ отмечено неуклонное снижение доли доноров, погибших от ЧМТ, в странах Евросоюза с 43 до 35% [12], механизмы распределения донорских органов [10], организационно-правовые аспекты донорского процесса и т. д. [5, 6].

«Золотой стандарт» донорства – это умершие с установленным диагнозом «смерть мозга», работающим сердцем и функционирующими органами. Однако число таких доноров во всем мире ограничено и постоянно снижается. Причины донорского дефицита многосторонни [5, 6, 9–11], однако в последнее десятилетие обнаруживаются новые, парадоксальные факторы, препятствующие эффективному уровню посмертного донорства. Так, в кулуарах зарубежных съездов трансплантологов можно услышать фразу «*decompressive craniectomy is an enemy of organ transplantation*» в связи с быстрым прогрессом в области организации скорой помощи, визуализации нейротравм и заболеваний и успехами экстренной неврологии и нейрохирургии. Можно констатировать тот факт, что если несколько десятилетий назад развитие трансплантации шло параллельно, и даже с опережающими темпами, по сравнению с другими видами оказания медицинской помощи, то по мере «технологизации» медицинской отрасли вектор развития трансплантации

сегодня скорее можно рассматривать как отрицательный по отношению к тем дисциплинам, старт которым был дан в то же время. Увеличение числа донорских органов в западном полушарии достигается за счет государственных программ, многие из которых имеют этические огрехи. К таким можно отнести практику изъятия органов после эвтаназии [13] или широко распространенное в странах Евросоюза и в США донорство органов при контролируемом наступлении смерти пациентов от асистолии [14, 15]. Троянским конем для трансплантации здесь выступает широко обсуждаемая сегодня практика прижизненного волеизъявления [16].

Более оправданным является интерес к использованию для трансплантации таких органов, которые ранее считались непригодными. Сегодня их называют органами, полученными от доноров с расширенными критериями (ДРК) [17, 18]. К ним относятся доноры со смертью мозга старшей возрастной группы, с сопутствующими заболеваниями, в том числе с артериальной гипертензией и сахарным диабетом, а также погибшие в результате внезапной необратимой остановки кровообращения, или асистолические доноры (АСД) [19–22]. Внезапно умершие пациенты представляются перспективным ресурсом трансплантации. Так, по сообщению Института медицины, США (Institute of Medicine, ИОМ), общее количество таких умерших в 2006 году составило внушительное число в 22 000 человек [23].

Широкому использованию для трансплантации органов, полученных от доноров с остановкой кровообращения, до последнего времени препятствовало развитие ишемически-реперфузионной травмы, обусловленное асистолией разных периодов протяженности, но неизменно сопровождающее работу с такими донорами. Главными в патогенезе ишемически-реперфузионной травмы являются адгезивный каскад [24, 25] и активация системы комплемента [26] лейкоцитов с последующим тромбообразованием [27] в системе микро- и макроциркуляторного русла органов, что делает их непригодными к повторному запуску кровотока в теле реципиента. Однако в практике неотложной кардиологии и неврологии широко используются локальные и системные программы применения тромболиза, которые приводят к купированию в большинстве случаев сосудистых катастроф миокарда и ткани мозга [28–32]. Наилучшие результаты были достигнуты, если помощь оказывалась в течение т. н. «золотого часа». Нами был осуществлен «трансфер» подобной стратегии в практику работы с асистолическими донорами. Коллективом Центра органного донорства НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в 2009 г. был разработан протокол перфузионной реабилитации донорских органов у пациентов с необратимой остановкой кровообраще-

ния *in situ*, до эксплантации, при сроках асистолии до одного часа, с помощью проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации и абдоминального тромболиза. В этой статье обобщается опыт применения новой технологии получения трансплантатов и приводятся 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Протокол проведенного исследования (применение экстракорпоральной нормотермической гемоперфузии *in situ*, процедуры изъятия и трансплантации почек) был утвержден Этическим комитетом СПб НИИ скорой помощи им И.И. Джанелидзе № 6 от 15.07.2011 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 изъятия проводились 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-го 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 минут. 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 гепарин 25 000 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 минут после получения разреше-

Таблица 1

Характеристики доноров

Demographics and clinical characteristics of the donors after cardiac death

Характеристики		АСД (n = 29) М (SD)	ДСМ (n = 115) М (SD)	p
Возраст, лет		41,07 (9,32)	44,07 (10,96)	>0,05
Пол	Мужчины	19 (65,5%)	78 (67,8%)	–
	Женщины	10 (34,5%)	37 (32,2%)	
Причина смерти	Повреждение ГМ	16 (55,2%)	31 (26,9%)	–
	Сосудистые заболевания ГМ	13 (44,8%)	84 (73,1%)	
Доза дофамина, мкг/кг/мин		5,72 (2,64)	3,93 (1,30)	<0,05
Сывороточный 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	

ния на изъятие у администрации больницы и вызова судебно-медицинского эксперта (СМЭ). Тело умершего (рассматриваемого теперь как потенциальный асистолический донор) 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, Poland) 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, St. Petersburg, Russia); венозный резервуар и оксигенатор (Gish Vi-

sion Biomedical, Rancho Santa Margarita, CA, USA); набор экстракорпоральных перфузионных систем (трубок) (Tianjin Plastics Research Institute, Tianjin, China). 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 в минуту (Pall GmbH, Dreieich, Germany). На фоне продолжающейся нормотермической гемоперфузии *in situ* начиналась операция эксплантации донорских органов только после прибытия СМЭ и получения разрешения на изъятие, в среднем на это уходило от 1,5 до 2 часов. 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;

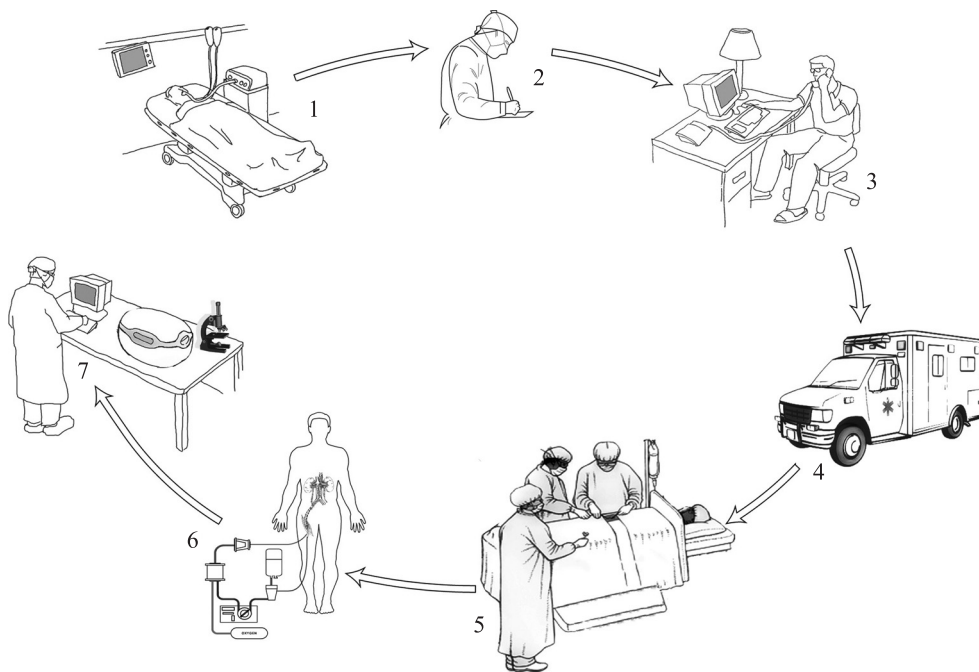


Рис. 1. Новая логистическая модель асистолического донорства: 1 – смерть пациента после внезапной необратимой остановки кровообращения и неэффективности реанимационных мероприятий; 2 – госпитальный трансплантационный координатор заполняет документацию; 3 – активация программы донорства после звонка регионального 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

Fig. 1. The logistics of the donor's procedures: 1 – death of patient after sudden irreversible cardiac arrest and the failure of resuscitation; 2 – hospital transplant coordinator fills out legal documents; 3 – activation of the program of donation by the call to regional transplant coordinator; 4 – arrival of the medical vehicle with perfusion and surgical team from the local OPO; 5 – cannulation of femoral vessels and catheterization of donor by procurement team; 6 – procedure of warm extracorporeal perfusion; 7 – possible addition to the described protocol – the verification of organ quality in OPO after the completion of in-hospital organ procurement procedure

- 3) гемодилуция 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 °С).

В качестве перфузата была использована модифицированная кровь асистолического донора. Общая формула перфузата выглядела следующим образом: кровь асистолического донора, Кустодиол 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 представлена 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 (табл. 2). Среднее время от момента остановки сердечной деятельности до начала экстракорпоральной гемоперфузии абдоминального региона (время тепловой ишемии) составило 58,1 (19,39) (min. 45, max. 92). Операция эксплантации выполнялась 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 °С раствором Кустодиола, а затем бесперфузионным способом по общепринятой методике в стерильных пластиковых пакетах раствором Кустодиола до момента пересадки. Трансплантации почек, полученных с использованием

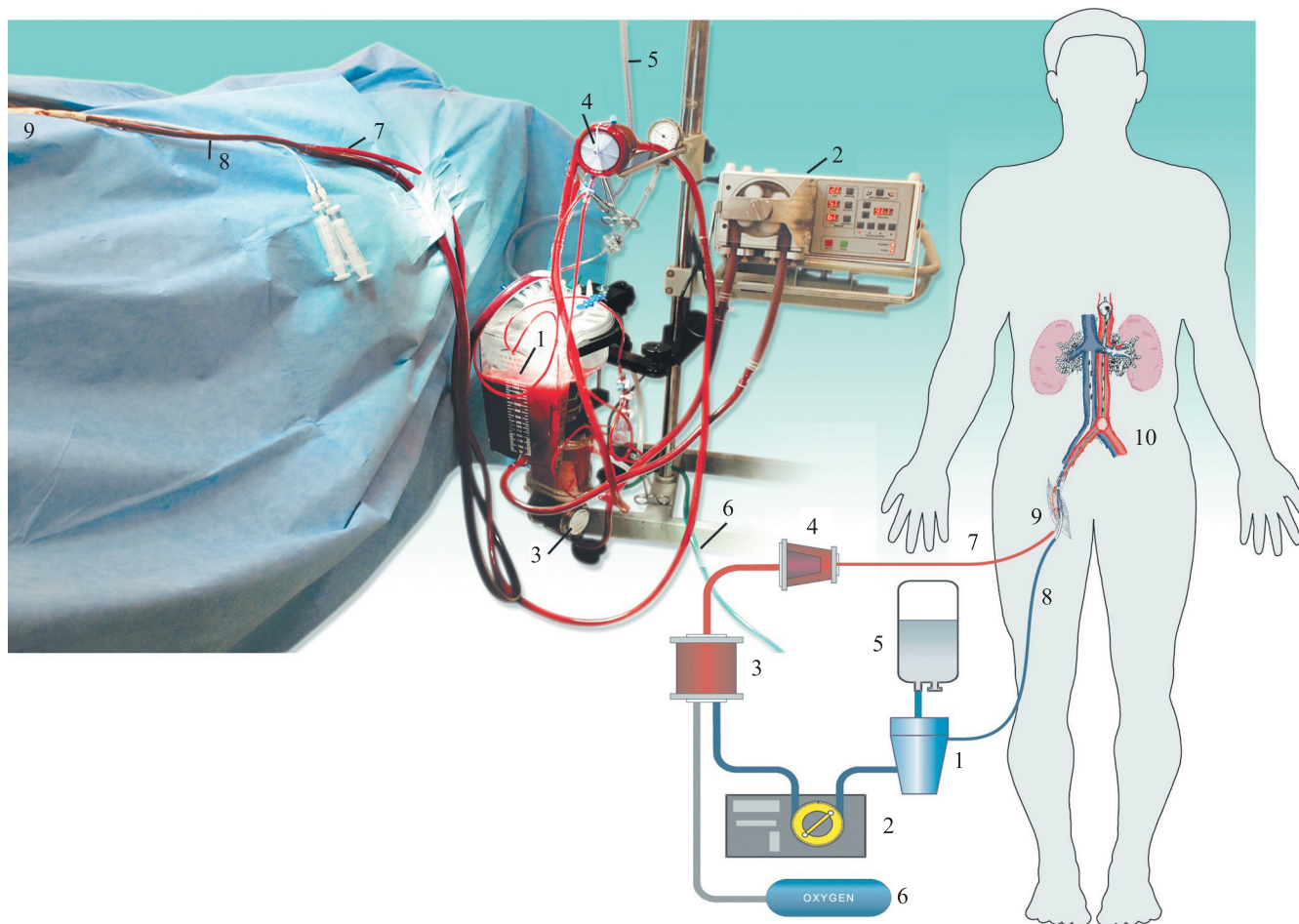


Рис. 2. Схема применения перфузионного протокола. Перфузионный контур включает в себя: 1 – венозный резервуар; 2 – механический перфузионный модуль; 3 – оксигенатор; 4 – лейкоцитарный фильтр; 5 – перфузионный раствор; 6 – источник кислорода; 7 – артериальная линия перфузионного контура; 8 – венозная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

Fig. 2. Schematics of the perfusion procedure. The components of the perfusion circuit include: 1 – venous reservoir; 2 – mechanical perfusion module; 3 – oxygenator; 4 – leukocyte filter; 5 – preservation solution bag; 6 – source of oxygen; 7 – arterial line of the perfusion circuit; 8 – venous line; 9 – surgical access to femoral vessels; 10 – zone of isolated abdominal perfusion

Таблица 2

Клинические параметры перфузии
Clinical parameters of the perfusion procedure

Данные	n = 29, M (SD)
Гемоглобин, г/л	34,93 (12,39)
Гематокрит	0,33 (0,16)
pH перфузата	7,34 (0,27)
Перфузионное давление начальное, мл/мин	500
Перфузионное давление в конце, мл/мин	3500
Оксигенация начальная, мл/мин	150
Оксигенация в конце, мл/мин	350
Среднее pO₂, перфузата, мм рт. ст.	408,4 (49,6)
Среднее pCO₂, перфузата, мм рт. ст.	89,30 (28,86)
Продолжительность ЭНАП и УЛ, мин	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. pO₂ – парциальное давление кислорода; pCO₂ – парциальное давление углекислого газа; ЭНАП и УЛ – экстракорпоральная нормотермическая аппаратная перфузия с удалением лейкоцитов.

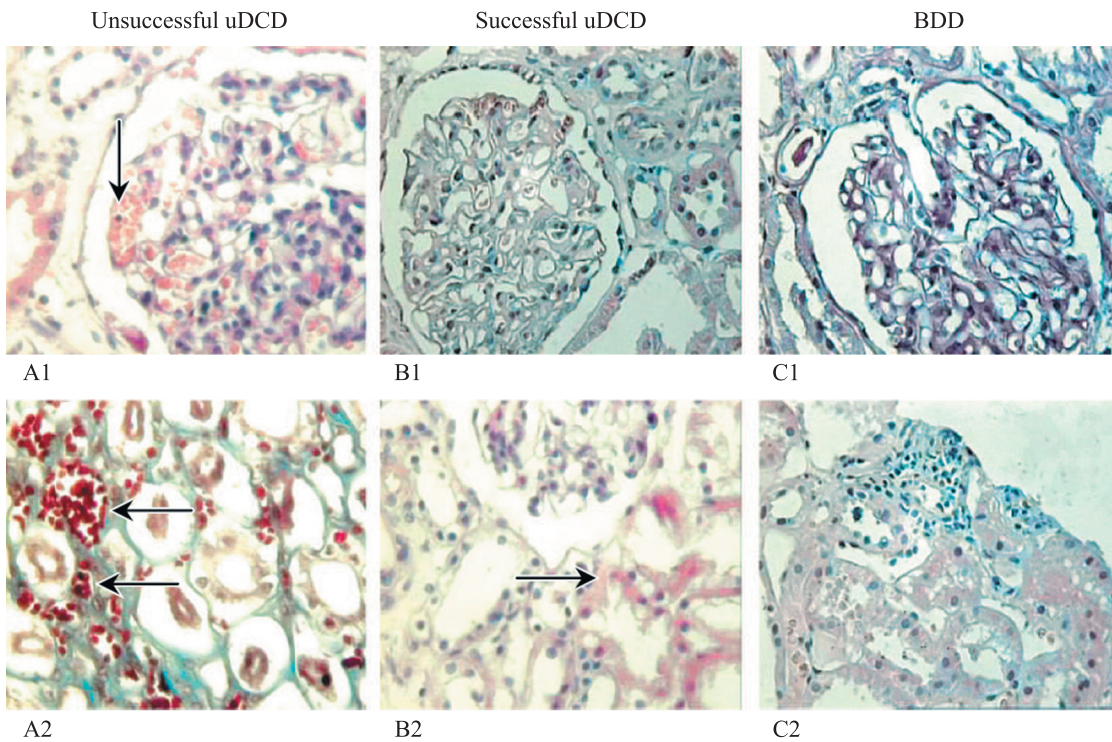


Рис. 3. Результаты «нулевой» биопсии материала, полученного из почечных трансплантатов (после изъятия), световая микроскопия. Окраска Hematoxylin – Eosin и по Shiff. A1, A2 – образцы неудачной перфузии АСД; B1, B2 – биопсия почек от ДСМ; C1, C2 – результаты морфологических исследований трансплантатов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

Fig. 3. «Zero»-biopsy photomicrographs of specimen from the kidney grafts obtained at the end of the procurement procedure. Hematoxylin – Eosin and Schiff's staining. A1, A2 – the sample taken from the case of unsuccessful UDCD; B1, B2 – kidney biopsy performed in BDD; C1, C2 – the result of morphological investigation of specimen obtained from successful case of UDCD. There are comments in the main text

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 почек от 115 доноров со смертью мозга (ДСМ), полученных в тот же период. Все реципиенты получали стандартную трехкомпонентную иммуносупрессивную те-

Таблица 3

Характеристики реципиентов через 1 год и 5 лет
Recipient data of the 1-year and 5-year outcomes

Характеристики		АСД, n = 58 М (SD)	ДСМ, n = 112 М (SD)	p
Возраст, лет		48,94 (9,14)	42,33 (10,56)	–
Вид диализа	Гемодиализ (ГД)	47 (81,03%)	89 (79,5%)	–
	Перитонеальный диализ (ПД)	11 (18,97%)	15 (13,4%)	
	ГД/ПД	0	8 (7,1%)	
Время на диализе до Тх почки, лет		3,92 (2,82)	3,74 (4,09)	>0,05
Причина ХПН	Гломерулонефрит	50 (86,2%)	86 (76,9%)	–
	Пиелонефрит	2 (3,44%)	11 (9,8%)	
	Поликистоз почек и др.	6 (10,3%)	15 (13,3%)	
Время холодовой ишемии до Тх почки, часы		13,31 (4,11)	13,37 (5,54)	>0,05
Функция трансплантата	НФТ	28 (48,3%)	71 (63,4%)	–
	ОФТ	26 (44,8%)	39 (34,8%)	
	ПНФТ	4 (6,9%)	2 (1,8%)	
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, мл/мин/1,73 м²		76,3 (25,1)	71,2 (25,9)	>0,05
Ранние острые реакции отторжения, 3 мес.		6 (10,3%)	16 (14,3%)	–
Поздние реакции отторжения, 12 мес.		9 (12,1%)	26 (23,2%)	–
Выживаемость реципиентов, %		56 (96,5%)	108 (96,4%)	–
Выживаемость трансплантатов, %		48 (82,8%)	98 (87,5%)	–
Хирургические осложнения		3 (5,2%)	6 (5,4%)	–

Примечание. НФТ – немедленная функция трансплантата; ОФТ – отсроченная функция трансплантата; ПНФТ – первично не функционирующий трансплантат; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации по Cockcroft = ((140 – age) × mass (kg) [×0.85 if female])/72 × serum creatinine (mg/dl).

рапию с индукцией базиликсимабом (Симулектом) 20 мг до реперфузии и на 4-е сутки после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среднее время первичной тепловой ишемии в исследуемой группе АСД составило 58,1 (19,39)

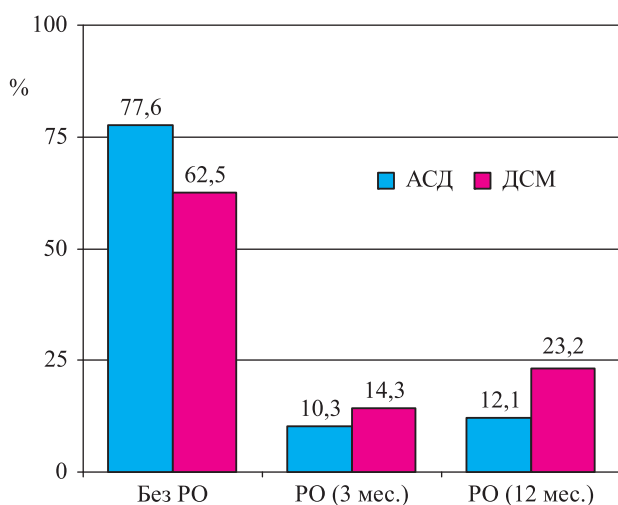


Рис. 4. Ранние и поздние реакции отторжения (РО), подтвержденные биопсией (p < 0,05)

Fig. 4. Early and late acute biopsy proven rejection. The occurrence of early/late rejection episodes was higher in BDD group (p < 0.05)

(min. 45, max. 92), а длительность проведения нормотермической экстракорпоральной гемоперфузии *in situ* – 139 (28,22) (min. 120, max. 210). В контрольной группе – 0 минут. 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 4 случая первично не функционирующих трансплантатов. К концу первого года после трансплантации было диагностировано 9 эпизодов 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). Актуальная выжива-

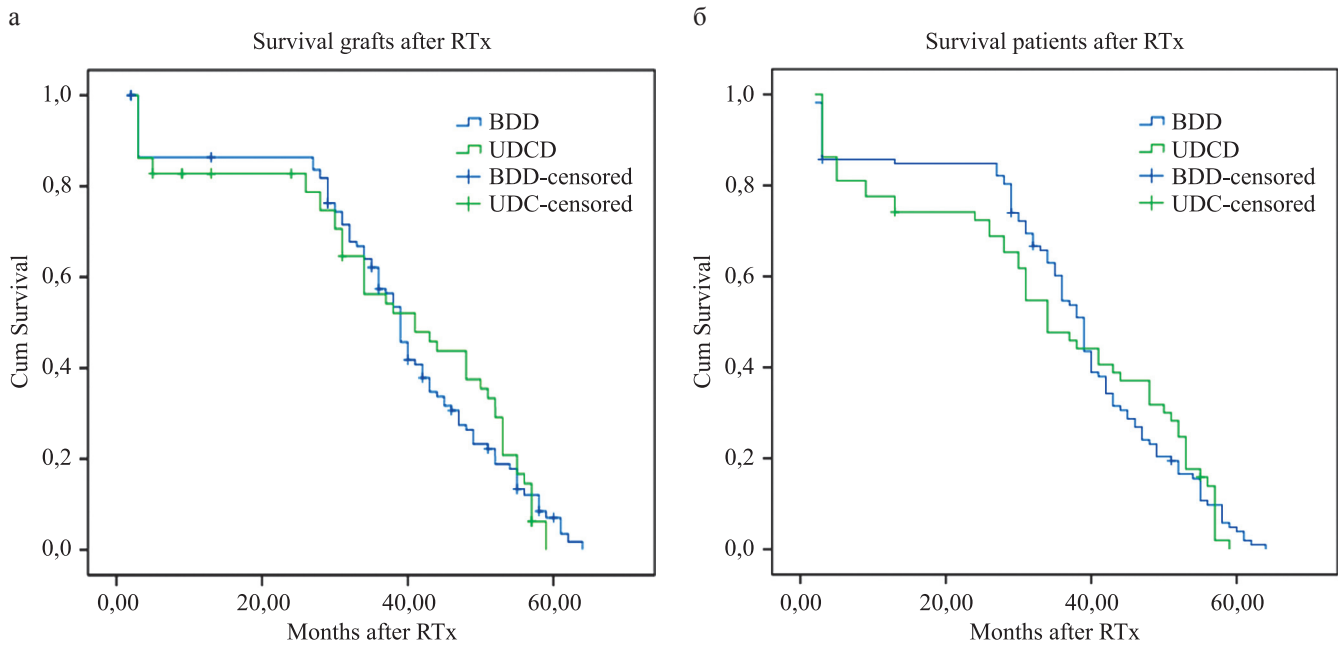


Рис. 5. 5-летняя выживаемость трансплантатов и реципиентов по Kaplan–Meier ($p < 0,312$, $SE = 0,041$)

Fig. 5. 5-year Kaplan–Meier survival for kidney graphs showed similar patterns for BDD and UDCD groups ($p < 0.312$, $SE = 0.041$)

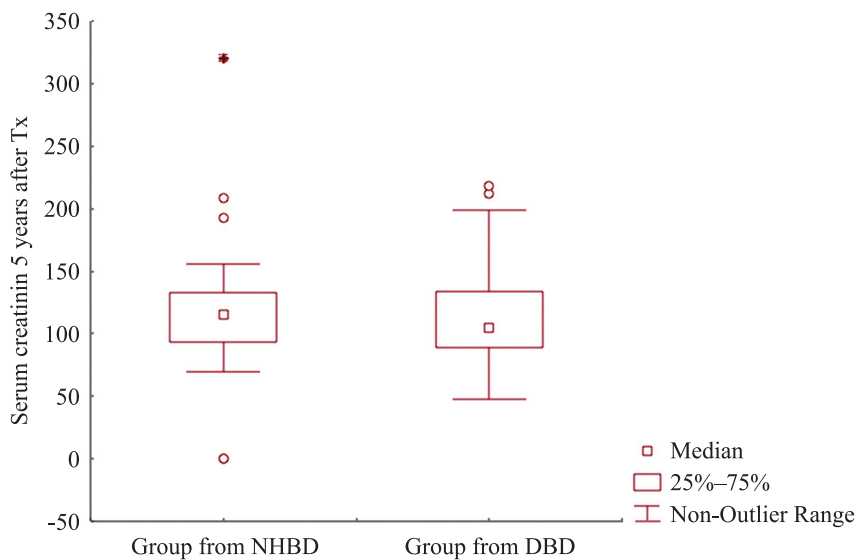


Рис. 6. Сравнение уровня сывороточного креатинина в группах реципиентов от АСД и ДСМ через 5 лет после Tx ($p < 0,965$)

Fig. 6. Comparison of serum creatinine levels in UDCD and BDD groups at the end of the fifth year after transplantation (Tx). There were no significant differences between UDCD and BDD groups ($p < 0.965$)

емость трансплантатов через 5 лет составила 82,8% ($n = 48$) в группе АСД и 87,5% ($n = 98$) в группе ДСМ, в то же время выживаемость реципиентов в группах была следующей: 56 (96,5%) и 108 (96,4%) соответственно ($p > 0,05$) (рис. 5). 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. 6). Хирургические осложнения в группе реципиентов

от АСД были отмечены в трех (5,2%) случаях, в группе реципиентов от ДСМ – в 6 (5,4%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего 5-летнего исследования показывают, что почки от асистолических доноров с критическим, до одного часа, временем тепловой ишемии могут успешно использоваться для трансплантации, при условии применения перфузионно-

го восстановления жизнеспособности донорских органов *in situ*, за счет тромболиза 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 изъятия.

Существенным ограничением широкому внедрению описанного выше протокола служит тот факт, что процедура снаряжения перфузионного модуля, выполнение сосудистого доступа, необходимость заполнения перфузионного контура Кустодиолом, т. е. так называемого прайминга, требует подготовленных специалистов. Требованием времени является разработка и внедрение в практику работы анестезиолога-реаниматолога портативных перфузионных устройств для экстренного восстановления кровообращения при внезапной остановке сердца и истощенности 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2013 году (VI сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том V. 2013 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2014: 352, 32–57. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2014 (VI report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. V. 2013 / ed. by S.V. Gautier. М.–Tver: Triad, 2014: 352, 32–57.
2. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году (VII сообщение национального регистра Российского трансплантологического общества). *Трансплантология: итоги и перспективы*. Том VI. 2014 год / Под ред. С.В. Готье. М.–Тверь: Триада, 2015; 488, 44–75. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2015 (VII report of National Registry). *Transplantology: results and prospects*. Vol. VI. 2014 / ed. by S.V. Gautier. М.–Tver: Triad, 2015: 488, 44–75.
3. *Погребниченко ИВ, Мойсюк ЯГ, Резник ОН*. Есть ли законные основания для участия стационаров в программах органного донорства? *Здравоохранение*. 2012; 1: 40–48. *Pogrebniichenko IV, Moysyuk YaG, Reznik ON*. Est li zakonnyie osnovaniya dlya uchastiya statsionarov v programmah organnogo donorstva? *Zdravooohranenie*. 2012; 1: 40–48.
4. Распоряжение Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга № 672-р от 11.08.14 г. «О совершенствовании организации органного донорства в Санкт-Петербурге». *Rasporyazheniye Komiteta zdravooohraneniya Sankt-Peterburga № 672-r ot 11.08.14 g. «O sovershenstvovanii organizacii organnogo donorstva v Sankt-Peterburge»*.
5. *Багненко СФ, Полушин ЮС, Мойсюк ЯГ, Минина МГ, Логинов ИВ, Погребниченко ИВ, Резник ОН*. Анализ причин дефицита доноров органов и основные направления его преодоления. *Трансплантология*. 2011; 2 (3): 10–23. *Bagnenko SF, Polushin YuS, Moysyuk YaG, Minina MG, Loginov IV, Pogrebniichenko IV, Reznik ON*. Analiz prichin defitsita donorov organov i osnovnyie napravleniya ego preodoleniya. *Transplantologiya*. 2011; 2 (3): 10–23.
6. *Багненко СФ, Резник ОН, Мойсюк ЯГ, Погребниченко ИВ*. Перспективы развития органного донорства. *Здравоохранение*. 2011; 11: 40–47. *Bagnenko SF, Reznik ON, Moysyuk YaG, Pogrebniichenko IV*. Perspektivy razvitiya organnogo donorstva. *Zdravooohranenie*. 2011; 11: 40–47.
7. <http://www.UNOS.org>, доступ 16.03.2016.
8. <http://www.eurotransplant.org/>, доступ 16.03.2016.
9. *Багненко СФ, Логинов ИВ, Резник ОН*. Причины дефицита донорских органов и пути его преодоления. *Медицинский академический журнал*. 2011; 4 (11): 13–25. *Bagnenko SF, Loginov IV, Reznik ON*. Prichiny defitsita donorskih organov i puti ego preodoleniya. *Medicinskij akademicheskij zhurnal*. 2011; 4 (11): 13–25.
10. *Rozenthal R*. Organ Donation: Quo vadis? *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. Opinion in Organ Transplant*. 2002; 7: 60–64.
13. *van Dijk G, Giezeman A, Ultee F, Hamers R*. Organ donation after active euthanasia in a patient with a neurodegenerative disease. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013; 157 (39): A6548. PMID: 24063672.
14. *Dominguez-Gil B, Delmonico FL, Faissal AM Shaheen et al*. The critical pathway for deceased donation: reportable uniformity in the approach to deceased donation. *Transplant International a 2011 European Society for Organ Transplantation*. 2011; 24: 373–378.
15. *Dominguez-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.
16. *Bramhall S*. Presumed consent for organ donation: a case against. *Ann. R. Coll. Surg. Engl*. 2011 May; 93 (4): 270–272. doi: 10.1308/147870811X571136b.
17. *White SL, Leichtman AB, O'Connor K, Lipkowitz G, Pietroski R, Stoff JS 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 Sep; 44 (7): 2223–2226. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.103.
18. Sung RS, Christensen LL, Leichtman AB, Greenstein SM, Distant DA, Wynn JJ et al. Determinants of discard of expanded criteria donor kidneys: impact of biopsy and machine perfusion. *Am. J. Transplant.* 2008 Apr; 8 (4): 783–792. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02157.x. Epub 2008 Feb 19.
 19. Manara AR, Murphy PG, O'Callaghan G. Donation after circulatory death. *Br. J. Anaesth.* 2012; 108 (1): 1108–1121. doi: 10.1093/bja/aer357.
 20. Garcia CE, Bramhall S, Mirza DF. Use of marginal donors. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2000; 5: 50–56.
 21. 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.
 22. 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.
 23. James FC, Catharyn TL. Organ Donation: Opportunities for Action // Institute of Medicine (U.S.). Committee on Increasing Rates of Organ Donation. 2006.
 24. Xu H, Wang D, Peng C, Huang X, Ou M, Wang N 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 Apr; 63 (4): 323–332. doi: 10.1097/FJC.0000000000000046.
 25. 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.
 26. Wang X, Xiong M, Zeng Y, Sun X, Gong T, Zhang Z. Mechanistic studies of a novel mycophenolic acid-glucosamine conjugate that attenuates renal ischemia/reperfusion injury in rat. *Mol Pharm.* 2014 Oct 6; 11 (10): 3503–3514. doi: 10.1021/mp500282g. Epub 2014 Aug 25.
 27. Duehrkop C, Rieben R. Ischemia/reperfusion injury: effect of simultaneous inhibition of plasma cascade systems versus specific complement inhibition. *Biochem. Pharmacol.* 2014 Mar 1; 88 (1): 12–22. doi: 10.1016/j.bcp.2013.12.013. Epub 2013 Dec 30. Review.
 28. Durandy Y. Warm pediatric cardiac surgery: European experience. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2010; 18 (4): 386–395. doi: 10.1177/0218492310376675.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Одинак ММ, Вознюк ИА, Янишевский СН, Голохвастов СЮ, Фокин ВА. Острый церебральный тромбоз – реканализация за пределами окна тромболитической терапии. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции; под ред. Н.Н. Петрищева. СПб.: ВМедА, 2007: 121–139. Odinak MM, Voznyuk IA, Yanishevskij SN, Golohvastov SYu, Fokin VA. Ostryj cerebral'nyj tromboz – rekanalizaciya za predelami okna tromboliticheskoj terapii. *Disfunkciya ehndoteliya. Patogeneticheskoe znachenie i metody korrekcii*; pod red. N.N. Petrishcheva. SPb.: VMedA, 2007: 121–139.
 32. Одинак ММ, Вознюк ИА, Кузнецов АН, Есипова ОГ. Возможности реопозитивной терапии при острой ишемии головного мозга. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2003; 2 (1): 21–27. Odinak MM, Voznyuk IA, Kuznecov AN, Esipova OG. Vozможности reopozitivnoj terapii pri ostroj ishemii golovnogo mozga. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya.* 2003; 2 (1): 21–27.

Статья поступила в редакцию 30.05.2016 г.
The article was submitted to the journal on 30.05.2016