

А.Е. Щерба¹, С.В. Коротков¹, А.Ф. Минов¹, М.М. Савчук²,
А.М. Дзядзько¹, О.О. Руммо¹

ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПЕЧЕНИ

*РНПЦ «Трансплантации органов и тканей» УЗ «9-я ГКБ» г. Минска¹,
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»²,
Республика Беларусь*

Обзорная статья посвящена актуальной проблеме трансплантологии-использованию маргинальных трансплантатов печени, что связано с постоянно увеличивающимся количеством пациентов листа ожиданий и нехваткой донорских органов, отвечающим стандартным критериям. Однако использование маргинальных трансплантатов связано с риском развития первичной дисфункции трансплантата, в основе которого лежит ишемически – реперфузионное повреждение. Коллективом авторов на основе анализа мировой литературы выделены группы критериев маргинальности печеночного трансплантата, их пороговые значения, требующие применения лечебных технологий, направленных на улучшение послеоперационной функции печени. Также определены

Клинический обзор

фармакологические агенты, которые могут быть использованы для коррекции ишемически – реперфузионных повреждений маргинальных трансплантатов печени и в экспериментальном исследовании.

Ключевые слова: ишемически-реперфузионное повреждение, маргинальный трансплантат, севофлуран, ацетилцистеин.

**A.E. Shcherba¹, S.V. KorotkoV¹, A.V. Minov¹, M.M. Sauchuk²,
A.M. Dzyadzko¹, O.O. Rummo¹**

ISCHEMIA REPERFUSION INJURY OF LIVER

This review deals with the problem of transplantology – the usage of marginal liver grafts. It's associated with the ever-increasing number of patients in the waiting lists and the shortage of eligible donor organs. However the use of marginal grafts is associated with the risk of primary graft dysfunction based on ischemia reperfusion injury. The collective of authors pointed out the criteria groups of liver graft marginality, their threshold levels, that require curative technology aimed at improvement of postoperative liver function. Moreover the pharmacologic agents that may be used in the ischemia reperfusion injury correction of marginal liver grafts and that are useful for experimental studies have been defined.

Key words: ischemia reperfusion injury, marginal liver graft, sevoflurane, acetylcysteine.

В настоящее время трансплантация печени является стандартом лечения пациентов с терминальными диффузными поражениями различной этиологии и некоторыми очаговыми опухолевыми поражениями печени. Учитывая высокую клиническую и экономическую эффективность и хорошую долгосрочную выживаемость, количество пациентов листа ожидания постоянно возрастает, однако клиническая мощность трансплантационных центров ограничена количеством эффективных доноров, в результате чего сложился и постепенно усугубляется дефицит донорских органов. Данное несоответствие между возможностью и необходимостью выполнения трансплантации печени привело к необходимости расширения пула доступных донорских органов.

Стратегии разрешения дефицита донорских органов значительно отличаются в западных странах, странах Азии и дальнего Востока, что обусловлено культурными, этическими, религиозными, социальными факторами. Восточные страны практически не приемлют трансплантацию от умершего донора, в результате чего основной вид трансплантации у них – от живого родственного или неродственного донора. Поскольку для нормального функционирования донорская печень должна отвечать антропометрическим данным реципиента, для реципиента больше 30 кг веса, как правило, необходима правая доля печени, а именно такие реципиенты и составляют основную массу нуждающихся в трансплантации печени. Резекция правой доли печени ставит самого родственного донора в риск развития послеоперационных осложнений и в некоторых центрах донорская летальность после трансплантации правой доли печени составляет 0,5% [1, 2, 5]. В западных же странах основным источником донорских органов это умершие доноры с бьющимся и, в меньшей степени, небьющимся сердцем.

Трансплантация от умершего донора с небьющимся сердцем требует высокого уровня развития медицины в целом, позволяющего немедленное реагирование и организацию донорского забора в сроки не более 30 мин от остановки сердца, а также соответствующее медицинское законодательство [6]. В этой связи в странах Европы, Северной Америки и в нашей стране основным источником увеличения количества донорских ор-

ганов является умерший донор с бьющимся сердцем.

Для нормальной послеоперационной ранней и долгосрочной функции, донорская печень должна отвечать определенным требованиям, отражающим ее качество, которые получили название стандартные критерии. Донорские органы, которые не отвечают этим требованиям, называются органами с расширенными критериями, они и составляют основной источник пополнения донорских органов.

В настоящее время донорские органы с расширенными критериями широко используются во всем мире в клинической практике трансплантации печени, особенно в условиях нарастающего несоответствия количества пациентов нуждающихся в трансплантации и недостаточного количества донорских органов.

В тоже время использование органов с расширенными критериями сопряжено с риском развития первичной дисфункции трансплантата, в основе развития которого лежит ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП).

Ишемически-реперфузионное повреждение трансплантата в разной степени выраженности присутствует при каждой трансплантации печени и вносит значительный вклад в раннюю послеоперационную дисфункцию трансплантата. Пациенты с более выраженным ИРП имеют больший риск развития ранней дисфункции трансплантата и полиорганной недостаточности и требуют более продленной и затратной госпитализации [7].

Клиническая значимость применения донорских органов с расширенными критериями и связанного с ними риска развития ранней дисфункции трансплантата привела к появлению понятия маргинальный трансплантат.

Маргинальный трансплантат – это трансплантат, который в зависимости от сочетания донорских, периоперационных и реципиентских факторов может дать как положительный (нормальная послеоперационная функция печени, стандартное послеоперационное течение) так и отрицательный (плохая послеоперационная функция; осложненное послеоперационное течение, нефункционирование трансплантата) результат [3,4,8].

Критерии маргинальности печеночного трансплантата.

Проанализировав доступную литературу были выделены следующие группы критериев маргинальности печеночного трансплантата: возраст донора, длительный период холодовой ишемии, артериальная гипотензия, инотропная поддержка, жировой гепатоз донорской печени по данным УЗИ и макроскопически, гипернатриемия, анемия, морбидное ожирение.

Остановимся на каждом из них подробнее:

1. Возраст донора старше 55 лет.

Развитие ранней дисфункции при использовании печёночных трансплантатов от доноров старше 55 лет связано с высокой восприимчивостью графтов к воздействию холодовой ишемии на эндотелий синусоидов печени и более медленной скоростью синтеза АТФ после реперфузии [15,18,24].

2. Длительность холодовой ишемии более 8 часов при наличии одного из признаков маргинальности либо более 10 часов при отсутствии признаков маргинальности.

Длительная холодовая ишемия приводит к повреждению в первую очередь эндотелия синусоидов, что ведет к микротромбообразованию, усугубляющему ишемически-реперфузионное повреждение и приводящее к дисфункции трансплантата. Другим процессом усугубляющим функцию трансплантата при длительной холодовой ишемии является сниженная метаболическая активность гепатоцитов во время консервации и течение ее по анаэробному пути. Это приводит к истощению запасов АТФ, развитию внутриклеточного лактат-ацидоза и накоплению свободных кислородных радикалов, что усугубляет течение ИРП и является фактором риска дисфункции трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде. Максимальное время холодовой консервации печени ограничено 12-14 часами, однако, уже при консервации более 6 часов ИРП может проявить себя клинически и особенно после 10 часов холодовой ишемии [15,20,24,25].

3. Артериальная гипотензия: систолическое артериальное давление менее 80 мм.рт.ст. в течение 1 часа.

Наличие длительных эпизодов гипотензии у донора приводит к гипоперфузии печени, что приводит к нарушению микроциркуляции, в результате чего происходит гипоксическое повреждение донорской печени, внутриклеточному накоплению свободных радикалов, что усугубляет ИРП и отражается на ранней функции трансплантата. Показано, что гипотензия ниже 80 мм.рт.ст. длительностью более одного часа может привести к выраженной ранней послеоперационной дисфункции трансплантата, а более длительная гипотензия – к не функционированию трансплантата [14, 17].

4. Инотропная поддержка: адреналин/норадреналин больше 10 мкг/кг/мин; допамин/дофамин больше 15 мкг/кг/мин.

Использование инотропных препаратов (адреналин, норадреналин, допамин) в высоких дозах при кондиционировании донора всегда обусловлено нестабильностью гемодинамики. Применение этих препаратов в дозах больше 10 мкг/кг/мин для адреналина/норадреналина и больше 15 мкг/кг/мин для допамина/дофамина приводит к повышению периферического сопротивления сосудов, перераспределению и централизации кровото-

ка, снижению артериальной перфузии и ишемии печени и отражается на её послеоперационном функциональном статусе [14, 21].

5. Жировой гепатоз по данным УЗИ и макроскопически.

Наличие жирового гепатоза в графтах наблюдается при ожирении, у возрастных доноров, при употреблении алкоголя и диабете.

Макроскопические признаки гепатоза: (круглый край печени, её желтушность).Наличие макро-, микровезикулярного стеатоза в трансплантате сопряжено с высоким риском развития дисфункций и первичных нефункционирующих трансплантатов. Накопление жира в цитоплазме гепатоцитов приводит: во-первых, к увеличению размеров гепатоцитов, что ведет к частичному либо полному перекрытию синусоидальных пространств в печени и сопровождается расстройством микроциркуляции; во-вторых, переполнение печёночных клеток жиром приводит к значительному снижению внутриклеточных энергетических запасов, что делает их уязвимыми к длительной холодовой ишемии и ишемически-реперфузионному повреждению. Макроскопические признаки жирового гепатоза коррелируют с морфологическими и послеоперационной функцией печени [14,19, 22,23].

6. Гипернатриемия.

Повышение уровня натрия у донора выше нормальных показателей (155 ммоль/л) является основной причиной развития первично нефункционирующего трансплантата вследствие развития клеточной дегидратации в печёночном графте и осмотического повреждения гепатоцитов. При этом, изменения возникшие в трансплантате, усугубляются в течение консервации [14,17].

7. Анемия.

Развитие анемии при содержании гемоглобина в крови ниже 100 г/л индуцирует процессы анаэробного гликолиза. Это способствует образования лактата в тканях, что приводит к развитию лактатного ацидоза (который сам по себе может обуславливать цитоллиз). Наличие лактатацидоза у донора при такой анемии обуславливает снижение резистентности печёночного графта к ишемически-реперфузионному повреждению и, соответственно, повышает риск развития дисфункций трансплантата и первично-нефункционирующего трансплантата после пересадки [16, 18].

8. Морбидное ожирение.

Развитие морбидного ожирения обусловлено нарушением липидного обмена, что приводит к избыточному накоплению липидов в тканях и развитию жирового гепатоза. В связи с чем, забор органов у доноров с повышенным индексом массы тела сопряжен с риском развития дисфункций трансплантатов после операции [16, 19,22, 23].

Выбор способа коррекции ишемически-реперфузионных повреждений маргинальных трансплантатов печени.

Новым подходом к трансплантации органов от доноров с расширенными критериями с целью уменьшения степени ишемически – реперфузионного повреждения, является использование механического и фармакологического прекондиционирования донора на этапе подготовки и выполнения донорской операции. Меха-

ническое прекондиционирование подразумевает кратковременное ишемическое воздействие на донорскую печень до момента эксплантации и поэтому также называется ишемическим прекондиционированием. Несмотря на обещающие экспериментальные результаты ишемическое прекондиционирование не показало эффекта в клинических исследованиях развития печеночного повреждения и недостаточности при обширных резекциях в условиях тепловой ишемии печени (приема Прингла) [9]. Результаты фармакологического прекондиционирования в настоящее время наиболее убеждающие, что подтверждается литературными данными о широком использовании различных фармакологических агентов для предотвращения повреждения и нарушения функции печени при обширных резекциях в условиях тепловой ишемии печени (приема Прингла) и в клинической трансплантации печени для повышения резистентности маргинальных трансплантатов к ишемическому-реперфузионному повреждению.

Для фармакологического прекондиционирования с целью уменьшения ишемического реперфузионного повреждения печени были предложены различные фармакологические агенты включая аллопуринол, декстрозу, допексамин, маннитол, метилпреднизолон, простагландин E₁, севофлюран, триметазидин, улинастатин, витамин E, супероксид дисмутаза, блокаторы кальциевых каналов, пентоксифиллин, ацетилцистеин [10].

В результате анализа приведенных требований выявлено, что метилпреднизолон, триметазидин, декстроза, севофлюран и улинастатин в клинических рандомизированных исследованиях показали протективное действие от ишемически-реперфузионного повреждения и уменьшение частоты послеоперационных осложнений при тепловой ишемии во время обширных резекций печени, при этом защитный эффект севофлюрана был более выраженным в случаях жирового гепатоза [11]. Севофлюран показал клиническую эффективность в защите миокарда от ишемического и ишемически-реперфузионного повреждения в кардиохирургии в условиях искусственного кровообращения [12].

Ацетилцистеин в рандомизированных исследованиях показал клиническую эффективность в терапии фульминантной печеночной и острой почечной недостаточности, а также в клиническом исследовании предупреждения печеночной недостаточности при трансплантации графтов с жировым гепатозом [13].

Действие ацетилцистеина обусловлено наличием SH-групп в структуре его молекулы. Благодаря этим группам, ацетилцистеин стимулирует синтез глутатиона, усиливает активность глутатион-S-трансферазы, способствует детоксификации и действует непосредственно на реактивные окислительные радикалы. Внутриклеточное содержание глутатиона повышается за счет снабжения клетки цистеином. Глутатион является важным фактором защиты от экзо- и эндогенных токсинов и повышает резистентность клеток к оксидативному стрессу. Ацетилцистеин угнетает хемотаксис нейтрофилов, секрецию интерлейкина-8 и других провоспалительных медиаторов, включая фактор транскрипции NF-κB, блокирует активацию внешнего пути апоптоза фактором некроза опухоли [27].

Таким образом, наиболее важным требованиям от-

вечают два фармакологических средства – севофлюран и ацетилцистеин.

Заключение

Подводя итог материалу, изложенному выше, следует отметить, что учитывая высокую клиническую и экономическую эффективность, хорошую долгосрочную выживаемость пациентов после трансплантации печени, количество их в листе ожидания постоянно возрастает, однако клиническая мощность трансплантационных центров ограничена количеством эффективных доноров, которые отвечают стандартным критериям, в результате чего сложился и постепенно усугубляется дефицит донорских органов.

Решением этой проблемы является использование донорских органов с расширенными критериями. Однако использование органов с расширенными критериями сопряжено с риском развития первичной дисфункции маргинального трансплантата, в основе которого лежит ишемически – реперфузионное повреждение. Это и послужило поиску возможных путей коррекции ишемически – реперфузионных повреждений маргинальных трансплантатов печени.

В ходе изучения литературных данных нами были определены группы критериев маргинальности печеночного трансплантата, определен их перечень и пороговые значения, требующие применения комплекса лечебных технологий, направленных на улучшение послеоперационной функции печени.

Определены фармакологические препараты для коррекции ишемически – реперфузионных повреждений маргинальных трансплантатов печени.

Полученные данные будут использованы для экспериментального исследования и разработки методики клинического применения севофлюрана и ацетилцистеина для уменьшения ишемически-реперфузионного повреждения маргинального печеночного трансплантата после трансплантации печени.

Литература

1. Durand, F. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation / François Durand, John F. Renz, Barbara Alkofer, et al. // Liver Transplantation. – Dec. 2008. – Volume 14. – Issue 12. – pages 1694–1707.
2. Franklin, GA. Optimization of donor management goals yields increased organ use/ Franklin GA, Santos AP, Smith JW, et al.// The American Surgeon. – 2010. – Volume 76(6). – P. 587–94.
3. Ohkohchi, N. Mechanisms of preservation and ischemic/reperfusion injury in liver transplantation/ N. Ohkohchi// Transplantation Proceedings. – 2002 Nov. – V 34(7). – P.26–70.
4. Rougemont, O. Preconditioning, Organ Preservation, and postconditioning to prevent ischemia-reperfusion injury to the liver/ Olivier de Rougemont, Kuno Lehmann, Pierre-Alain Clavien// Liver transplantation. – 2009. – V 15. – P.1172–1182.
5. Hakim, N. Living related transplantation/ Nadey Hakim Ruben CaneloVassiliosPapalois // Imperial College Press. – 2010. – p.86–87.
6. Bussutil, R. Transplantation of the liver/ Bussutil R. W., Klintmalm G. K. // Elsevier. – 2005. – p.186.
7. Montalvo-Jave, E. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury/ Montalvo-Jave E.E., Escalante-Tattersfield T., Ortega-Salgado J. A. // Journal of Surgical Research. – 2008 Jun. – P.147 – 153.
8. Nemes, B. Outcome of liver transplantation based on donor graft quality and recipient status/ Nemes B, Gelly F, Zádori G et al. // Transplantation Proceedings. – 2010 Jul-Aug. – V.42(6). – P. 27–30.
9. Koneru, B. Ischemic preconditioning in deceased donor liver transplantation. a prospective randomized clinical trial of safety and efficacy// Liver Transplantation. – 2005. – V.11. – P. 196–202.

10. *Abu-Amaral, M.* Systematic review of randomized controlled trials of pharmacological interventions to reduce ischaemia-reperfusion injury in elective liver resection with vascular occlusion / Mahmoud Abu-Amara¹, KurinchiGurusamy, Satoshi Hori et al. // *Liver Transplantation.* – 2005. – V.14. – P.80–87.

11. *Beck-Schimmer, B.* A randomized controlled trial on pharmacological preconditioning in liver surgery using a volatile anesthetic / Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Urech S, et al. // *Ann Surg.* – 2008. – V.248. – P.909–918.

12. *Miller, R.* Millers Anesthesia/ Ronald D. Miller // Elsevier. – 2010. – P. 617.

13. *Francesco, D.* Use of N-Acetylcystein during liver procurement. Final Report of a Prospective Randomized Controlled Study/ Francesco D. et al. // *Liver Transplantation.* – 2008. – V.16. – N. 6. – p.71.

14. *Loinaz, C.* Marginal donors in liver transplantation / Loinaz C, González EM. // *Hepatogastroenterology.* – 2000 Jan-Feb. – V.47. – P. 56–63.

15. *Ronald, W.* The Utility of Marginal Donors in Liver Transplantation/ Ronald W. Busuttil and Koichi Tanaka // *Liver Transplantation.* – 2003. – Vol. 9. – No. 7. – P.651–663.

16. *Merion, R.* How can we define expanded criteria for liver donors? / Robert M. Merion, Nathan P. Goodrich, Sandy Feng // *Journal of Hepatology.* – 2006. – V. 45. – P.483–513.

17. *Briceño, J.* Influence of marginal donors on liver preservation injury / Javier Briceño et al. // *Transplantation.* – 2002. – P. 52 – 59.

18. *Montalti, R.* Donor pool expansion in liver transplantation/ Montalti R, Nardo B, Bertelli R, et al. // *Transplant Proc.* – 2004. – V. 36. – P. 520–522.

19. *Verran, D.* Clinical experience gained from the use of 120

steatotic livers for orthotopic liver transplantation / Verran D, Kusyk T, Painter D, et al. // *Liver Transpl.* – 2003. – V. 9. – P. 500–505.

20. *Scuderi, V.* The Marginal Donor: A Single-Center Experience in Orthotopic Liver Transplantation / V. Scuderi et al. // *Transplant Proc.* – 2006. – Volume 38. – Issue 4. – Pages 1069–1073.

21. *Gao, F.* Efficacy and safety of moderately steatotic donor liver in transplantation / FengGao et al. // *HepatobiliaryPancreat Dis Int.* – 2009. – Vol. 8. – No. 1. – P. 29 – 35.

22. *Briceno, J.* Assignment of steatotic livers by the Mayo model for endstage liver disease / Briceno J, et al. // *Transpl Int.* – 2005. – V.18. – P. 577–583.

23. *Nikeghbalian, S.* Does donor's fatty liver change impact on early mortality and outcome of liver transplantation / Nikeghbalian S et al. // *Transplant Proc.* – 2007. – V.39. – P.1181–1183.

24. *Briceno, J.* Influence of marginal donors on liver preservation injury / Briceno J, Marchal T, Padillo J et al. // *Transplantation.* – 2002. – V.74. – P.522–526.

25. *Tekin, K.* A simple scoring system to evaluate the effects of cold ischemia on marginal liver donors / Tekin K, et al. // *Transplantation.* – 2004. – V.77. – P.411–416.

26. *Natori, S.* Apoptosis of sinusoidal endothelial cells occurs during liver preservation injury by a caspasedependent mechanism / Natori S, Selzner M, Valentino KL, Fritz LC et al. // *Transplantation.* – 1999. – V.68. – P.89–96.

27. *Hilmi, I.N.* acetylcysteine does not prevent hepatorenalischaemia-reperfusion injury in patients undergoing orthotopic liver transplantation/ Hilmi I. A., Peng Z., Planinsic R.M. // *Nephrol Dial Transplant.* – 2010. – V.25(7). – P.23, 28-33.