

На правах рукописи

ВОРОНОВ ДЕНИС ВИКТОРОВИЧ

**ДОНОРЫ ПЕЧЕНИ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ:
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

3.1.14 – трансплантология и искусственные органы

Автореферат

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук
Профессор РАН

Минина Марина Геннадьевна

Официальные оппоненты:

Коробка Вячеслав Леонидович - доктор медицинских наук, главный врач Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница».

Загайнов Владимир Евгеньевич - доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии, директор Института хирургии и онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита диссертации состоится «20» декабря 2022 г. в 14:00 на заседании Диссертационного совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также на сайте <http://www.transpl.ru>.

Автореферат диссертации разослан « ___ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета ДСТИО 001.21
Кандидат ветеринарных наук

Волкова Елена Алексеевна

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Трансплантация печени (ТП) на сегодняшний день является стандартным методом лечения пациентов с терминальной стадией острой и хронической печеночной недостаточности независимо от этиологии. В мире ежегодно выполняется более 80 000 операций трансплантации печени. Выживаемость после трансплантации печени значительно улучшилась за последние 25 лет, составив 96% и 71% в течение 1 – го года и 10 лет после трансплантации, соответственно. Среди наиболее частых нозологий пациентов, которым выполняется трансплантация печени, отмечаются цирроз печени – 57,0%, первичные и вторичные (метастатические) раки печени – 15,0%, холестатические заболевания печени – 10,0%, острая печеночная недостаточность – 8,0% [Rene A. et al., 2012, Клинические рекомендации EASL, 2016].

По данным Eurotransplant, в 2020 г. в активном листе ожидания на трансплантацию печени находились 1481 человек, при этом число регистраций новых кандидатов составило 2446. За этот же период времени выполнено 1323 трансплантации печени от посмертных доноров [www.eurotransplant.org]. В листе ожидания на трансплантацию печени в РФ в 2020 г. состояло 2237 реципиентов, при этом число трансплантаций составило 559 [Готье С.В., и соавт., 2021].

В Москве в 2020 г. изъятия органов были выполнены у 263 эффективных доноров, в том числе у 187 из них печень была использована для трансплантации (72,6%). С учетом повышения среднего возраста эффективных доноров органов, очевидно, что столь высокий удельный вес эксплантаций донорской печени связан с расширением критериев селекции доноров печени. В публикациях отечественных авторов практически не исследуется вопрос использования доноров с расширенными критериями при трансплантации печени. Встречаются единичные публикации, преимущественно посвященные морфологической оценке донорской печени с целью ее пригодности для трансплантации, без учета медико – эпидемиологических и клинических характеристик донора [Хубутия М.Ш. и соавт., 2018; Нуриахметов Р.Р. и соавт. 2021].

Цель исследования

На основании анализа медико-эпидемиологических, клинических и лабораторных характеристик доноров печени обосновать возможность и безопасность расширения критериев донорства печени для трансплантации.

Задачи исследования

1. Изучить динамику числа трансплантаций печени в Москве в 2012–2020 гг. и медико – эпидемиологические характеристики эффективных доноров печени, определить влияние расширения критериев донорства печени на динамику числа трансплантаций печени.
2. Дать оценку эффективным донорам печени в городе Москве, исходя из принятых международных определений доноров печени с расширенными критериями.
3. Определить структуру отказов от донорства печени, выявить факторы, влияющие на отказ от использования донорской печени для трансплантации.
4. Выявить предикторы тяжелого стеатоза печени у доноров; определить оптимальные модели предикторов стеатоза печени, их чувствительность и специфичность.
5. Провести сравнительный анализ показателей 30-дневной и однолетней выживаемости реципиентов после трансплантации печени от доноров разных возрастных групп и с различной степенью тяжести стеатоза печени.

Научная новизна

На самом большом пуле доноров в России, в городе Москве, впервые использовался показатель темпов прироста для сравнения динамики донорской активности и результативности использования доноров для трансплантации печени, что позволило доказать влияние расширения критериев донорства печени на эффективность ее использования для трансплантации.

Показано, что критерии расширения донорства печени в Москве не достигли уровня аналогичных показателей, используемых в международной практике.

Доказано, что расширение критериев доноров печени способствует увеличению числа трансплантаций печени на 100 пациентов из листа ожидания.

Показано, что относительный риск отказа от использования печени для трансплантации сопоставим практически для всех донорских факторов, влияющих на отказ, кроме стеатоза печени, когда значение относительного риска увеличивается вдвое.

Определены клинико-лабораторные характеристики донора, выступающие предикторами тяжелого стеатоза печени.

Доказано, что увеличение возраста донора и степени выраженности стеатоза печени донора достоверно не влияют на показатели 30-дневной и однолетней выживаемости реципиентов.

Теоретическая и практическая значимость

Исследование динамики донорской активности и полноты использования пула доноров для трансплантации, темпов прироста числа всех эффективных доноров и эффективных доноров печени, показателя числа трансплантаций на 100 пациентов из листа ожидания, несомненно, является значимым вкладом в теоретические знания о донорстве органов и их трансплантации.

Использование доноров старших возрастных групп, 60 – 65 и более 65 лет для трансплантации печени имеет важное практическое значение с позиции накопления опыта работы с донорами, имеющими расширенные критерии.

Выявленные в результате исследования множественные предикторы отказа от донорской печени для трансплантации необходимо учитывать в текущей работе региональных донорских центров и групп, но ни один из факторов не является достаточным для принятия решения об отказе от печени донора на этапе первичной оценки.

Выявленные предикторы значимого стеатоза печени являются доступными вспомогательными средствами в процессе первичной оценки донора печени для трансплантации.

Анализ показателей выживаемости групп реципиентов после трансплантации печени от доноров со стеатозом, а также от доноров старшей возрастной группы, свидетельствуют об обоснованности использования доноров печени с расширенными критериями.

Основные положения, выносимые на защиту

1. До расширения клинических, лабораторных и морфологических критериев донорства печени для трансплантации имелось несоответствие высоких темпов прироста донорской активности уровню использования доноров для трансплантации печени в Москве в 2012-2018 гг. и значительное увеличение интенсивности использования доноров печени для трансплантации в 2019-2020 гг. после расширения критериев донорства.

2. В Москве организована практика работы с донорами печени, имеющими расширенные критерии, но в сравнении с международной практикой российские критерии имеют резерв для дальнейшего расширения.
3. Все выявленные в диссертационном исследовании факторы донора, достоверно влияющие на отказ от использования печени для трансплантации, имеют аналогичные значения относительного риска отказа от печени, кроме стеатоза печени, при котором относительный риск увеличивается двукратно.
4. Удовлетворительная прогностическая способность ферментов печени доноров, АЛТ и АСТ, при установленных пороговых уровнях их активности, и сахарный диабет доноров являются важными предикторами возможного тяжелого стеатоза печени.
5. Возраст донора и степень стеатоза печени достоверно не влияют на показатели 30 – дневной и однолетней выживаемости реципиентов после трансплантации печени.

Методология и методы исследования

Исследование носит ретроспективный характер, с включением 1548 эффективных доноров в период с 2012 по 2020 годы. Выполнено сравнение клинических, лабораторных и морфологических характеристик доноров печени, включенных в исследование, и используемых критериев расширения донорства печени с аналогичными критериями ведущих международных донорских организаций - UNOS (США) и Eurotransplant (Европейский Союз). Посредством статистического анализа клинических, лабораторных и морфологических данных доноров печени выявлены предикторы отказа от донорства печени и тяжелого стеатоза донорской печени. Исследована 30-дневная и однолетняя выживаемость реципиентов в зависимости от возраста донора и степени стеатоза донорской печени.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется численностью исследованной выборки, составившей 1548 эффективных доноров со смертью головного мозга. Анализ клиничко-морфологических данных выполнен с применением современных статистических методов обработки. Апробация работы состоялась 19 сентября 2022 года на заседании объединенной научной конференции Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России).

Основные результаты работы доложены на IV Российском национальном конгрессе с международным участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, 7-9 октября 2019 г.), V Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов» (с международным участием, Москва, 27-29 сентября 2021 г.), XI Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 21-23 сентября 2022 г.).

Связь работы с научными программами, планами, темами

Диссертационная работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок по теме: «Разработка и усовершенствование методов диагностики и лечения осложнений после трансплантации солидных органов (почки, печень), направленных на пролонгирование функции трансплантата и полную реабилитацию, включая репродуктивную функцию и способность к рождению здоровых детей» (2018-2020 гг.).

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в практике Московского городского координационного центра органного донорства Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, в хирургическом отделении № 2 (трансплантация печени) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в учебном процессе кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор непосредственно разработал концепцию и сформулировал задачи исследования, выполнил анализ и интерпретацию полученных результатов. Самостоятельно выполнял эксплантации донорских органов, в том числе донорской печени. Участвовал в процессе оценки донорской печени для трансплантации, включая выполнение «нулевой» биопсии печени.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 11 научных работ, в том числе 3 статьи в центральных рецензируемых журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Центра, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа выполнена в классическом стиле и состоит из четырех глав: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных результатов исследования, а также обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка используемой литературы, состоящего из зарубежных и отечественных источников. Работа изложена на 102 страницах машинописного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 19 рисунками. Список литературы содержит 133 наименования, из них 13 российских и 120 зарубежных изданий.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 1548 эффективных доноров (ЭД) органов в период с 1 января 2012 года по 31 декабря 2020 года, из которых 946 (61,1%) составили ЭД печени. На данном пуле доноров исследованы популяционные характеристики ЭД печени - показатели среднего возраста доноров, удельный вес (%) нозологических форм - причин смерти доноров, динамика возрастных групп доноров, динамика количества ЭД доноров печени 60 лет и старше. С целью изучения влияния расширения критериев донорства печени на интенсивность движения пациентов в «листе ожидания» трансплантации печени использовали показатель отношения числа трансплантаций на 100 реципиентов листа ожидания; для расчета использовалась численность единого городского листа ожидания на трансплантацию печени в период с 2012 по 2020 гг.

Исследование расширенных критериев донорства печени выполняли с использованием пула доноров с 01.01.2019 г. по 31.12.2020 г., составившего 525 человек, из которых 357 (68,0%) являлись ЭД печени, в 168 (32%) случаях был зарегистрирован отказ от использования печени для трансплантации. Используя логистическую регрессию, выполнили поиск донорских характеристик, достоверно повлиявших на отказ от использования печени для трансплантации. Рассчитаны показатели отношения шансов и относительного риска факторов донора, что позволило определить возможное количественное влияние («силу фактора»), оказавшего влияние на отказ от использования печени донора. Значительная часть собственных исследований посвящена наиболее частой причине отказа от использования печени для трансплантации и одному из главных критериев возможного расширения донорского пула для трансплантации печени – стеатозу печени. Для изучения стеатоза печени пул доноров разделили на три группы в зависимости от степени выраженности стеатоза, определенной морфологически на основании данных «нулевой» биопсии печени донора. В первую группу вошли 341 (65,0%) донор с уровнем стеатоза 0-30,0%, во вторую группу - 39 (7,4%) доноров со стеатозом 31,0-50,0%, в третью группу - 87 (16,6%) доноров со стеатозом более 50,0%. Из анализа исключены 58 (11,0%) доноров по причине отсутствия морфологических данных. С целью изучения безопасности расширения критериев донорства для трансплантации печени исследовалась выживаемость реципиентов 30 – дневная и однолетняя после трансплантации печени в зависимости от возраста донора и степени стеатоза. В анализ выживаемости вошли 329 реципиентов печени, которым выполнялась трансплантация печени в трех центрах – НИИ СП им.Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы, ГКБ им.С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, НМИЦТЮ им. академика В.И. Шумакова Минздрава России.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного обеспечения SPSS STATISTICS 20.0 (IBM SPSS Inc., США). В зависимости от степени распределения признаков использовались параметрические и непараметрические методы анализа переменных. Оценка нормального распределения количественного признака проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Сравнение групп переменных, отвечающих критериям нормального распределения, выполнялось с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Выполнялось сравнение среднего арифметического значения, верхних и нижних границ доверительного интервала в группах. Различия считались достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$. Степень влияния каждого из донорских факторов на отказ от использования печени для трансплантации оценивалась посредством регрессионного анализа с учетом численного

значения показателя отношения шансов (ОШ). Расчет относительного риска (ОР) с 95 % доверительным интервалом выполнялся с учетом наличия/отсутствия изучаемого фактора и его влияния на наступление события. Количественные факторы донора, являющиеся достоверно значимыми предикторами стеатоза, далее изучены посредством ROC-анализа, в результате которого определены прогностические характеристики количественных факторов (чувствительность и специфичность). Анализ выживаемости выполнен методом Каплана-Майера с использованием логрангового критерия (log-rank).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика трансплантации печени в Москве. Расширенные критерии донорства печени.

В период с 2012 по 2020 гг. в Москве в 4,7 раза увеличилось число ЭД печени [Минина М.Г., 2016, Готье С.В., 2020;]. Сопоставление абсолютного количества ЭД печени и соотношения ЭД печени/общее число ЭД, выраженное в %, показывает, что, в период с 2012 г. по 2016 г. рост в общем количестве ЭД составил 124,7%, при этом удельный вес использования донорского пула для трансплантации печени находился на уровне менее 60,0%, практически не изменившись с 2012 г. С 2017 г. по 2019 г. сохранялся аналогичный уровень использования донорского пула для трансплантации печени, не превышая 63,26% в 2019 году, несмотря на рост в общем количестве ЭД за указанный период в 39,3 %. И только в период с 2019 г. по 2020 г. за 1 год мы видим увеличение активности использования донорского пула для трансплантации печени на 9,72%, при этом за предшествующие 7 лет (2012 – 2019 гг.) активность в использовании печени увеличилась на сопоставимые 10,49 %. Рисунок 1.

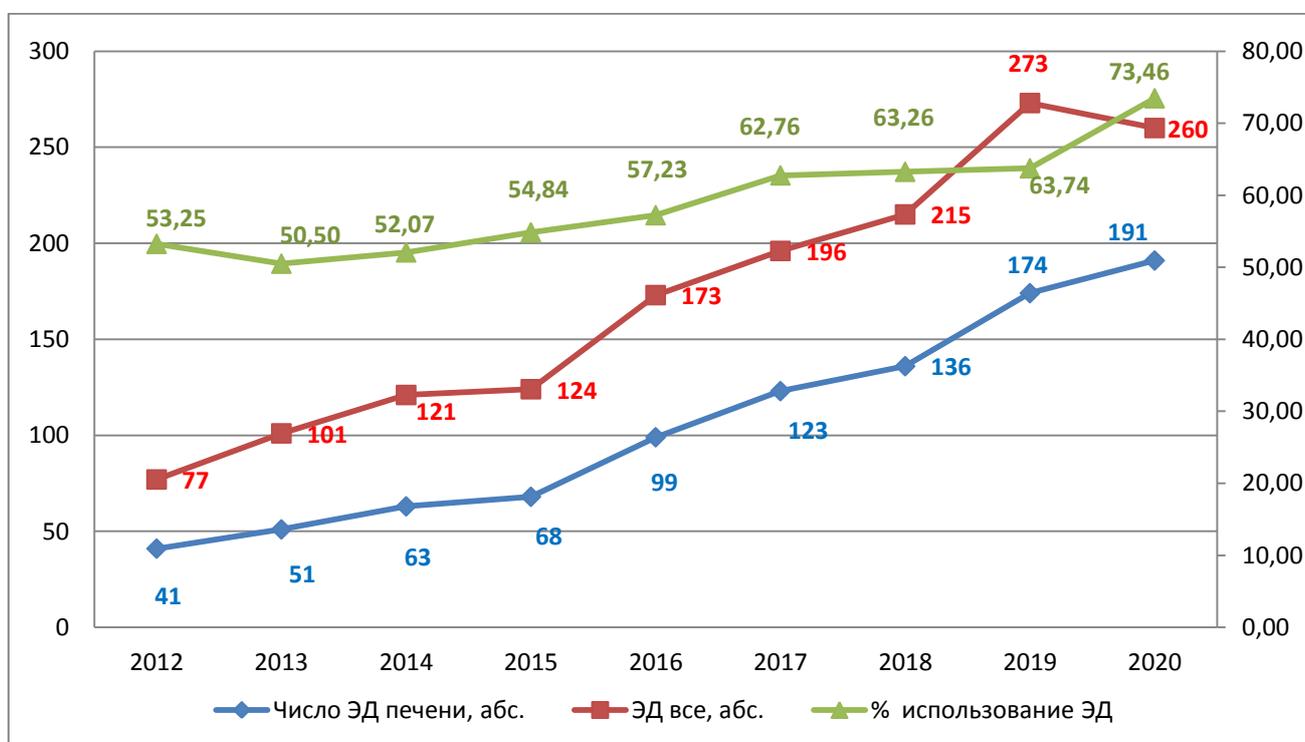


Рисунок 1 - Динамика общего числа эффективных доноров, эффективных доноров печени и соотношения эффективных доноров печени/общее число эффективных доноров, (%) в 2012 – 2020 гг.

Наглядно соотношение темпов прироста общего количества ЭД/ЭД печени/использования доноров для трансплантации печени представлено на диаграмме. Рисунок 2. На данной диаграмме хорошо видно, что в результате организационных мер, направленных на развитие донорства органов Москве, начатых в 2012 г., в 2012 – 2016 гг. наблюдались наибольшие темпы прироста в общем количестве эффективных доноров и эффективных доноров печени, темп прироста использования доноров печени для трансплантации несопоставимо мал в сравнении с приростом донорской активности. Заметный прирост использования пула доноров для трансплантации печени произошел лишь в 2020 г.

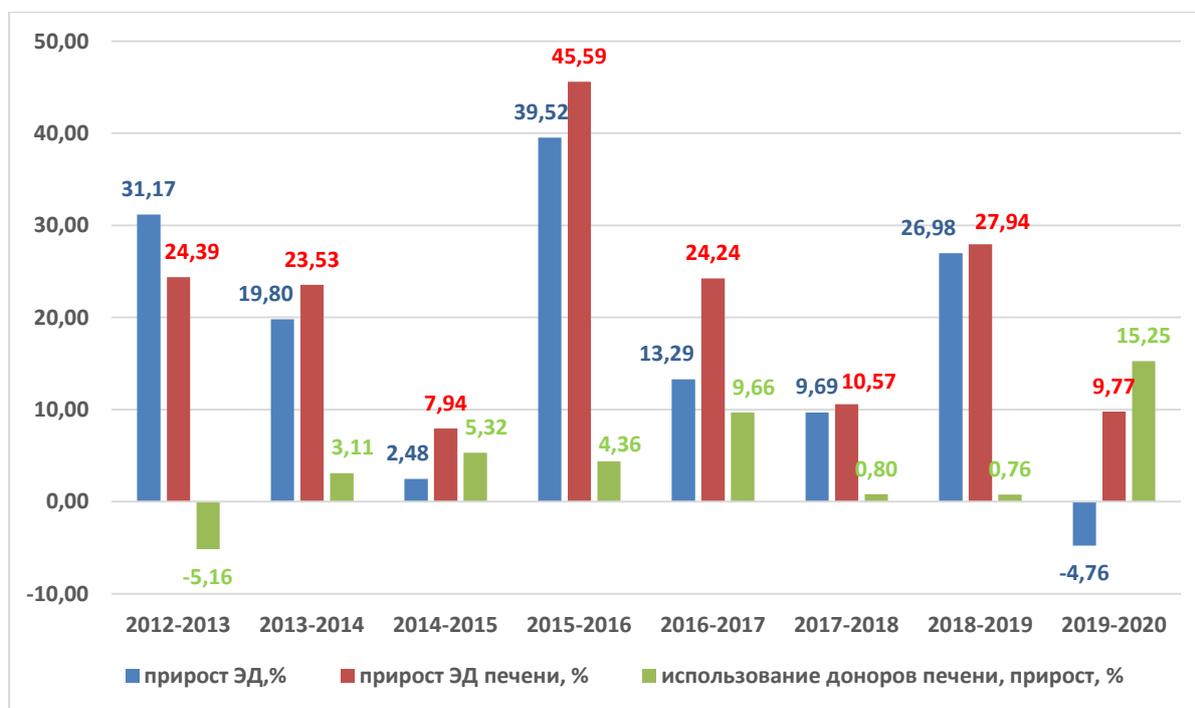


Рисунок 2 - Темпы прироста общего количества эффективных доноров / эффективных доноров печени/использования доноров печени для трансплантации в 2012-2020 гг.

Возраст донора является одним из конвенциональных факторов, учитываемых при оценке как стандартных доноров печени, так и доноров с расширенными критериями. Средний возраст доноров печени в нашем исследовании увеличивается, с 37,1 лет в 2012 г. до 48,8 в 2020 г.

На рисунке 3 представлены в процентах возрастные группы ЭД печени в динамике за период 2012 – 2020 гг. В исследуемой практике донорства печени проявляются следующие возрастные тенденции – наиболее молодая возрастная группа доноров 18 – 29 лет прогрессивно снижается с 37,5 % в 2012 г. до 6,3% в 2020 г., группа доноров молодого возраста 30 – 39 лет за весь период исследования остается достаточно стабильной в пределах 20,0% – 24,0%, аналогичная стабильная ситуация наблюдается с группой доноров среднего возраста 40 – 54 лет, составляющей около 40,0%. Наиболее значительные изменения наблюдаются среди доноров старших возрастных групп, вносящих наиболее значительный вклад в т.н. «расширение донорских критериев». Возрастная группа 55 – 60 лет с 7,5% в 2012 г. увеличилась до 24,1% в 2020 г. В 2012 -2014 гг. среди ЭД печени отсутствовали доноры возрастной группы 61 – 65 лет, начиная с 2015 г. их вклад в пул ЭД прогрессивно увеличивается, достигнув в 2020 г. 13,6%. Удельный вес доноров старше 65 и более лет пока находится на низком уровне, до 2,0% от общего пула ЭД печени.

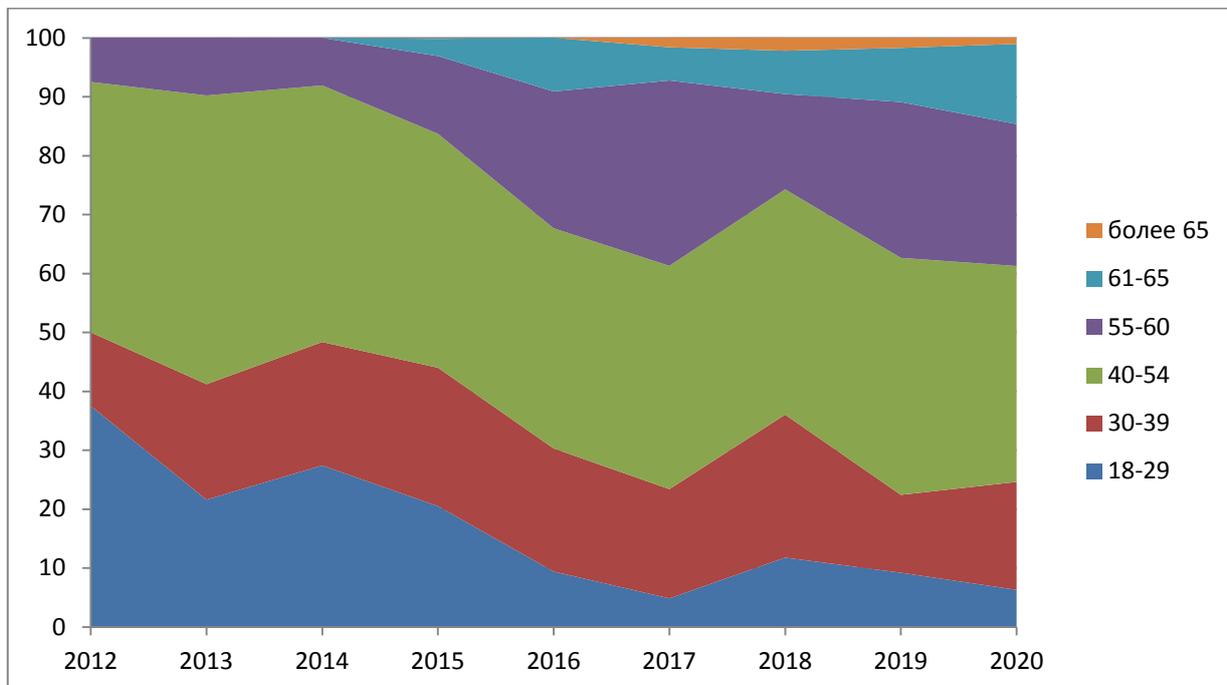


Рисунок 3 – Возрастные группы эффективных доноров печени в 2012 – 2020 гг.

Наряду с возрастом донора важнейшее медико – эпидемиологическое значение имеет причина его смерти. В частности, начиная с 2015 г. наблюдается прогрессивный рост доноров, умерших в результате острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и практически зеркального снижения числа доноров, умерших в результате черепно – мозговой травмы (ЧМТ). Рисунок 4.

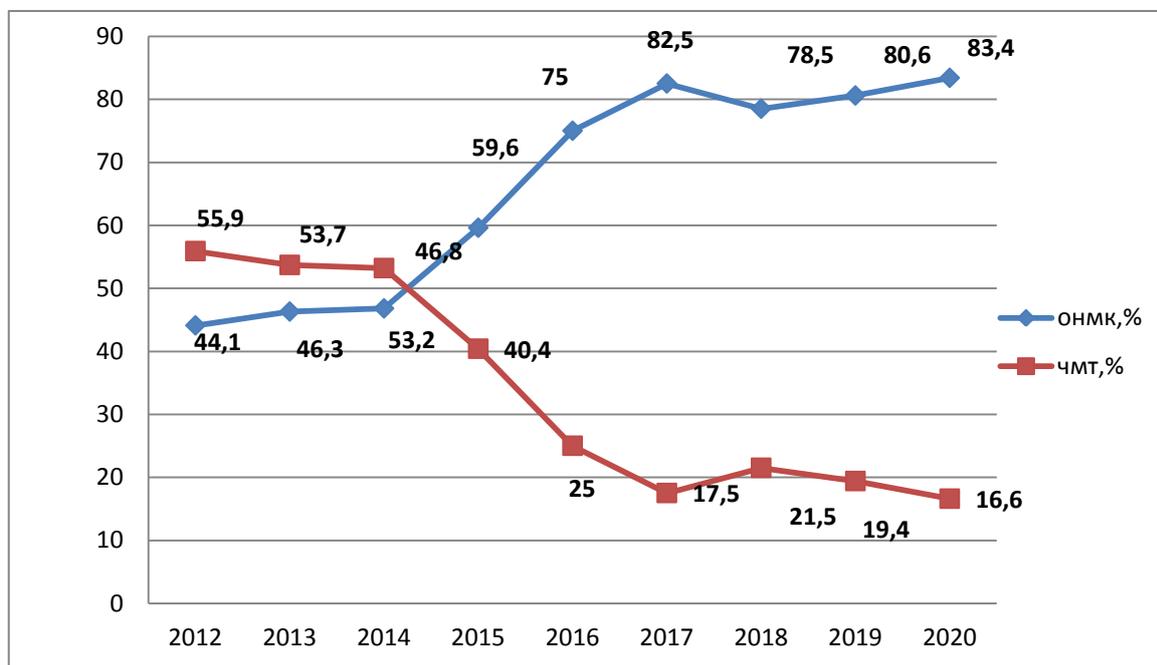


Рисунок 4 - Динамика количества эффективных доноров печени в зависимости от причины смерти в 2012 – 2020 гг. (%)

Столь значительные изменения донорской активности и структуры смертности доноров не могли не повлиять на эволюцию донорства печени в целом и развитие донорства по расширенным критериям.

Динамика показателя числа трансплантаций печени на 100 пациентов из листа ожидания

Важнейшим социальным показателем эффективности трансплантации органов является движение пациентов в листе ожидания.

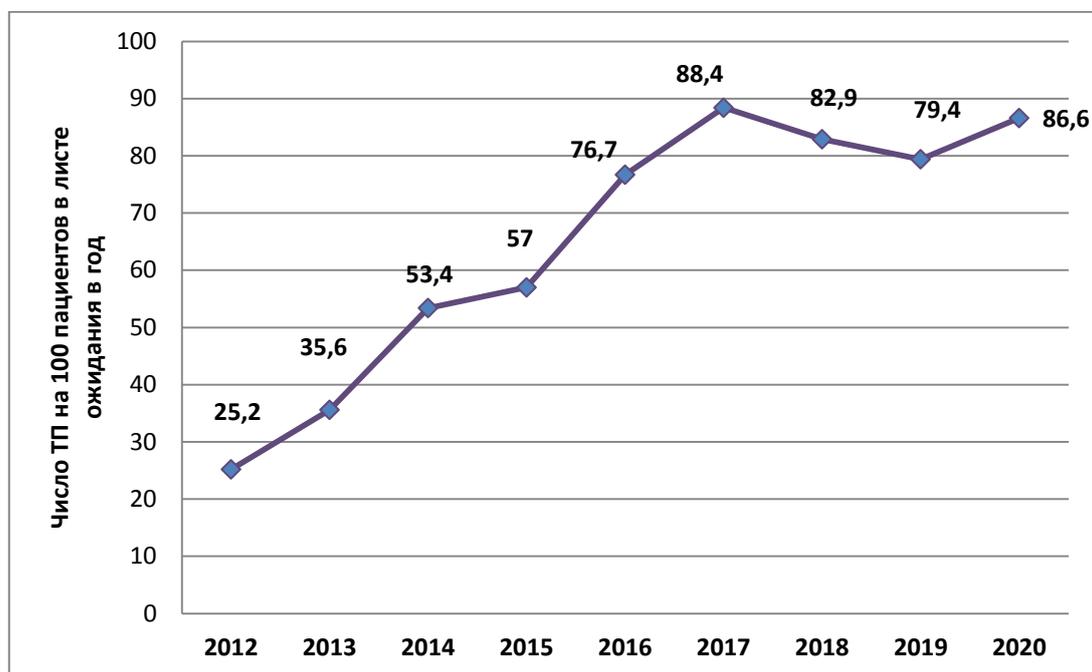


Рисунок 5 - Показатель, отражающий число трансплантации печени на 100 пациентов листа ожидания в год

На рисунке 5 представлена динамика показателя, отражающего число ТП на 100 пациентов в листе ожидания в год. С 2016 -2017 гг. после расширения критериев селекции доноров печени данный показатель начинает расти, что указывает с одной стороны на эффективность подхода, связанного с расширением критерием донорства, с другой стороны, ориентируясь на опыт зарубежных стран, где аналогичный показатель в 2020 г. находился на уровне 65, указывает на необходимость дальнейшего совершенствования маршрутизации пациентов для включения в лист ожидания донорских органов [Kwong A.J. et al., 2022].

Расширенные критерии донорства печени для трансплантации

Доноры печени с расширенными критериями по определению Eurotransplant имеют следующие характеристики: возраст >65 лет; пребывание в ОРИТ >7 дней; ИМТ >30 кг/м²; стеатоз печени >40%; На крови >165 ммоль/л; активность аминотрансфераз: АЛТ >105 ед./л, АСТ >90 ед./л; общий билирубин >51,3 мкмоль/л [Eurotransplant Manual, 2010]. Число доноров абс./% за период с 01.01.2019 по 31.12.2020, которые в той или иной степени соответствуют указанным международным расширенным критериям донорства печени представлено в Таблице 1., и выявленный уровень соответствия крайне небольшой.

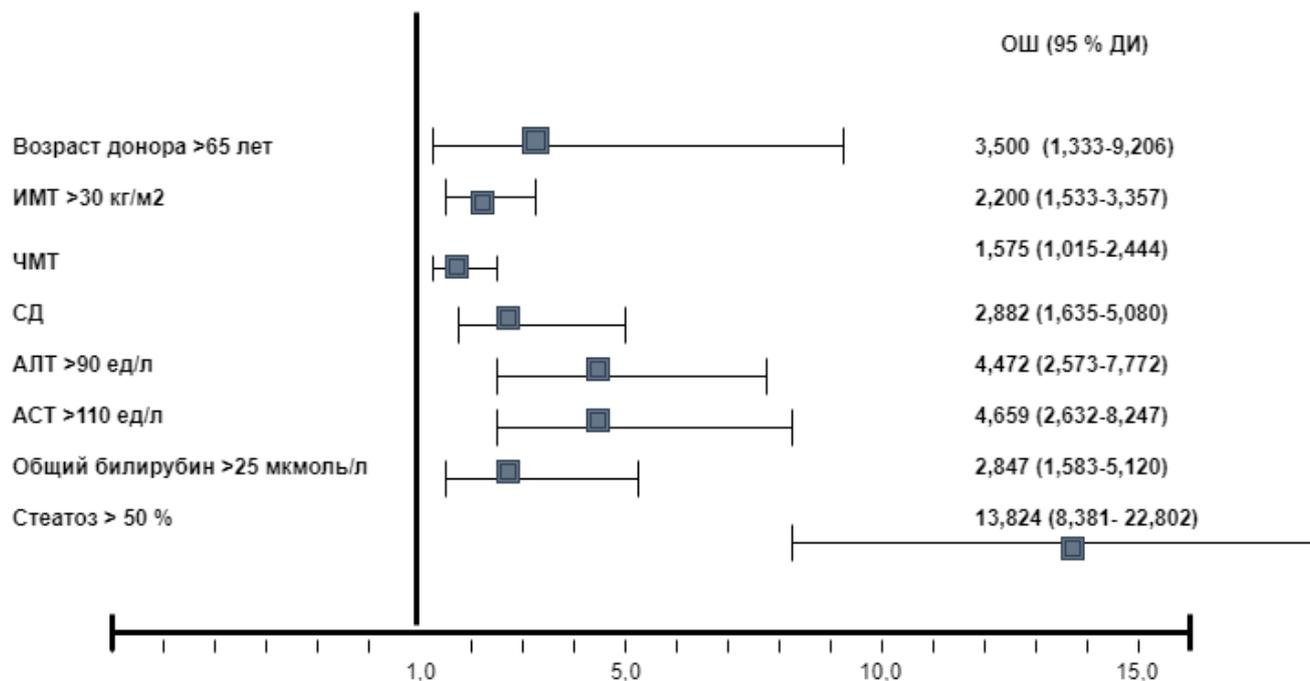
Таблица 1 - Число доноров с расширенными критериями за период с 1 января 2019 г по 31 декабря 2020 г.

Расширенные критерии селекции доноров печени по Eurotransplant (2010)	Эффективные доноры n, %	Эффективные доноры печени n, %
Возраст донора >65 лет	18 (3,4)	7 (2)
Индекс массы тела >30 кг/м ²	155 (29,5)	85 (23,9)
На крови >165 ммоль/л	12 (2,3)	7 (2)
АЛТ> 105 ед./л	43 (8,4)	17 (4,9)
АСТ>90 ед./л	76 (14,8)	30 (8,6),
Стеатоз печени >40 %	126 (24)	32 (10,1)
Общий билирубин >51,3 мкмоль/л	11(2,1)	4 (1,2)
Пребывания в стационаре >7 дней	21 (4)	15 (4,2)

В соответствии с представленными данными, численность ЭДП старше 65 лет составила 7 человек (2,0%). Высокий уровень АЛТ и АСТ среди ЭДП наблюдался у 17 (4,9%) и 30 (8,6%) человек, соответственно, а стеатоз печени >40% выявлен у 32 (10,1%) доноров, чья печень была признана пригодной для трансплантации. Представленные данные свидетельствуют о «мягкости» используемых расширенных критериев донорства печени в сравнении с зарубежными, что, частично объясняется относительно небольшим сроком работы с донорами, имеющими расширенные критерии, и меньшим числом программ трансплантации печени.

Донорские факторы повлиявшие на отказ от печени для трансплантации

Для изучения влияния характеристик доноров на принятие решения о трансплантации печени ретроспективно исследовали пул доноров в количестве 525 с 1 января 2019 по 31 декабря 2020 года. Использовали метод бинарной монофакторной логистической регрессии. Статистическую достоверность в регрессионном анализе показали следующие факторы – возраст донора 65 и более лет, ИМТ ≥ 30 кг/м², причина смерти донора – черепно – мозговая травма, сахарный диабет, уровень АЛТ крови ≥ 90 ед/л и АСТ крови ≥ 110 ед/л, повышенный уровень общего билирубина крови ≥ 25 мкмоль/л, стеатоз печени 31,0 – 50,0%, стеатоз > 50,0 %. Рисунок 6.



ИМТ-индекс массы тела, ЧМТ - черепно-мозговая травма, СД - сахарный диабет, ОШ - отношение шансов, ДИ - доверительный интервал

Рисунок 6 – Факторы донора, достоверно влияющие на отказ от использования печени для трансплантации

В таблице 2 приведена частота отказов от ТП в абсолютных значениях и %, и значение показателя относительного риска (ОР) по каждому из исследуемых факторов донора. Практически все факторы, показавшие статистическую достоверность в регрессионном анализе, демонстрируют сопоставимый риск отказа от печени для трансплантации, на уровне 2,0, кроме стеатоза печени, превышающего 30,0%, когда относительный риск увеличивается более чем в два раза, до 4,46.

Таблица 2 - Влияние донорских факторов на частоту отказов от печени для трансплантации

Фактор		Отказ от печени	Трансплантация печени	Всего	ОР*	Р
Возраст, лет	<65	157 (31%)	350 (69%)	507	1,973	0,009
	>65	11 (61,1%)	7 (38,9%)	18		
Индекс массы тела, кг/м ²	<30	98 (26,6%)	270 (73,4%)	368	1,696	<0,0001
	>30	70 (45,2%)	85 (54,8%)	155		
Диагноз	ОНМК	125 (29,9%)	293 (70,1%)	418	1,357	0,029
	ЧМТ	43 (40,2%)	64 (59,8%)	107		
Сахарный диабет	Нет	137 (29,4%)	329 (70,6%)	466	1,855	<0,0001
	Да	30 (54,5%)	25 (45,5%)	55		
АЛТ, ед/л	<90	126 (28,0%)	324 (72,0%)	450	2,268	<0,0001
	>90	40 (63,5%)	23 (36,5%)	63		
АСТ, ед/л	<110	127 (28,0%)	327 (72,0%)	454	2,302	<0,0001
	>110	38 (64,4%)	21 (35,6%)	59		
Общий билирубин, мкмоль/л	<25	136 (30,0%)	318 (70,0%)	454	1,833	<0,0001
	>25	28 (54,9%)	23 (45,1%)	51		
Стеатоз, %	<30%	57 (16,7%)	284 (83,3%)	341	4,463	<0,0001
	>30%	94 (74,6%)	32 (25,4%)	126		

*ОР-относительный риск

Отдельно необходимо дать оценку показателю ОР при отказе от донорской печени в зависимости от причины смерти донора. Доноры, умершие в результате сосудистых заболеваний мозга, традиционно расцениваются как доноры, имеющие расширенные критерии, поскольку имеют достаточно много коморбидных патологий. В представленном исследовании наблюдается противоположная ситуация, когда доноры, умершие в результате травматических причин имеют более высокий риск отказа от трансплантации печени, вследствие высокой частоты алкоголизма среди данной категории доноров, и как следствие высокой частоты алкогольной болезни печени. Отказов от печени в группе доноров, умерших в результате ЧМТ, оказалось значительно больше, чем в группе доноров, умерших в результате ОНМК (40,2% vs 29,9%). По данным иностранных исследователей, доноры, умершие вследствие ЧМТ, имеют минимальную частоту отказов от печени, 12,6%. [Moosburner S. et al., 2018].

В группе доноров со значением ИМТ <30 отказы составили 26,6%, в группе с ИМТ >30 – уже 45,2%, ОР при ИМТ >30 равен 1,696. Наличие сахарного диабета у донора влияет на увеличение риска числа отказов от ТП в 1,86 раз. Разница в отказах от печени у доноров в зависимости от отсутствия или наличия у них СД составила 29,4% и 54,5% соответственно.

Наиболее частой причиной отказа от донорской печени выступил стеатоз; при стеатозе >30% удельный вес отказов составил 74,6%, в сравнении с 16,7% в группе доноров со стеатозом <30%, при этом показатель ОР оказался самым высоким относительно других факторов, рассматриваемых в исследовании. Иностранные авторы также говорят о росте стеатоза печени среди пула доноров, но вместе с тем, в странах Eurotransplant отмечается постепенное увеличение использования печени доноров со стеатозом, превышающим 30,0 и 40,0%. По данным этих же авторов, к возможным предикторам стеатоза печени относятся ожирение, пожилой возраст, алкоголизм, СД гиперлипидемия, высокий ИМТ [Moosburner S. et al., 2018], высокие уровни АЛТ, АСТ крови, общего билирубина.

Предикторы стеатоза

Для поиска предикторов стеатоза печени у доноров, пул эффективных доноров печени разделили на три группы в зависимости от степени стеатоза по данным «нулевой» биопсии печени: группа 1 - стеатоз $\leq 30\%$, группа 2 - стеатоз 31-50%, группа 3 – стеатоз > 50%. Доноры в количестве 58/525 человек (11,1%), у которых данные морфологического исследования отсутствуют, были исключены из анализа. Таблица 3.

Таблица 3 - Сравнительный анализ групп ЭД в зависимости от степени стеатоза

Факторы		Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
		Стеатоз % 0-30 n=341	Стеатоз % 31-50 n=39	Стеатоз % >50 n=87	
Возраст, лет, ср*, min-max		48,8 (19-68)	51,2 (29-63)	49,0 (28-67)	0,46
муж/жен, n (%)		233 (68,3)/108 (31,7)	26 (66,7)/13 (33,3)	64 (73,6)/23 (26,4)	0,60
ОНМК/ЧМТ, n (%)		280 (82,1)/61 (17,9)	33 (84,6)/6 (15,4)	58 (66,7)/29 (33,3)	0,004
ИМТ, кг/м ² n (%)	<30	251 (74,0)	20 (51,3)	51 (58,6)	0,001
	≥30	88 (26,0)	19 (48,7)	36 (41,4)	
СД, n (%)		26 (7,6)	4 (10,3)	18 (20,9)	0,001
ГБ, n (%)		166 (48,7)	21 (58,3)	40 (46,0)	0,744
Тромбоциты, x10 ⁹ /л, ср, min-max		232,8 (14-567)	200,9 (66-330)	183,6 (18-469)	<0,0001
Лактат артериальной крови, ммоль/л, ср, min- max		2,9 (0,4-17,0)	3,0 (0,7-8,9)	3,4 (0,90-15,0)	0,308
АЛТ, ед/л, ср, min-max		41,6 (1,8-783)	58,7 (15,6-459,0)	88,6 (6,60-319,0)	<0,0001
АСТ, ед/л, ср, min-max		45,5 (1,5-947)	70,2 (7,1-729)	124,1 (16,9-729,6)	<0,0001
Общий билирубин, мкмоль/л, ср, min-max		11,8 (2,2-72)	17,2 (3,7-88,5)	16,5 (3,4-58,0)	<0,0001
Печень экспл/не экспл %		284/57 83,3/16,7	17/22 43,6/56,4	15/72 17,2/82,8	<0,0001

*ср. - среднее значение, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ЧМТ - черепно-мозговая травма, ИМТ – индекс массы тела, СД - сахарный диабет, ГБ - гипертоническая болезнь

Сравниваемые группы доноров не отличались между собой по полу и возрасту. В группе 3 по показателю «причина смерти» обращает на себя внимание увеличение числа доноров, умерших вследствие ЧМТ, и повторно фокусируем внимание на высокой степени стеатоза, > 50,0% у данной категории доноров; тем обстоятельством, что доноры, умершие вследствие ЧМТ и страдавшие алкоголизмом, имели нормальные или сниженные значения ИМТ, объясняется и снижение частоты случаев ожирения (ИМТ ≥30) в группе 3, хотя именно в группе 3 мы могли бы ожидать нарастания частоты ожирения тяжелой степени. Отчетливо видна разница в увеличении частоты СД при стеатозе, превышающем 50,0%, разница с группами 1 и 2 практически двукратна. Сочетание СД и стеатоза печени тяжелой степени имеет важное значение в практической деятельности селекции донорской печени для трансплантации. Важно зафиксировать, что такой ключевой показатель, отражающий состояние гомеостаза донора, как лактат, никак не «отреагировал» на степень стеатоза донорской печени, хотя, как известно именно печень играет важную роль в метаболизме

лактата. Активность ферментов печени, АЛТ и АСТ имеет четкую тенденцию к росту с увеличением степени тяжести стеатоза, при этом общий билирубин крови сопоставимо повышен и в группе 2, и в группе 3, относительно группы 1, т.е. тяжесть стеатоза, превышающая 50,0% не повлияла на дальнейший рост билирубина крови, и важно отметить, что среднее значение общего билирубина крови у доноров во всех группах не превышает референсных значений. В группах 2 и 3 видна очевидная тенденция роста отказов от использования печени доноров для трансплантации; частота отказов в группе 3 достигает 82,8%.

Далее выполнен логистический регрессионный анализ с целью выявления достоверных предикторов стеатоза тяжелой степени, > 50%. Продемонстрировали статистическую значимость в контексте прогнозирования тяжелого стеатоза у доноров печени следующие факторы – причина смерти донора – ЧМТ, ИМТ ≥ 30 кг/м², наличие СД у доноров, причем у фактора сахарный диабет выявлено достаточно высокое значение ОШ, составившее 2,91, повышение активности ферментов печени, общий билирубин крови, снижение уровня тромбоцитов. Возраст - важный фактор оценки донорской печени для трансплантации, вместе с тем не выявлено прогностической связи между возрастом донора и тяжелым стеатозом печени. Таблица 4.

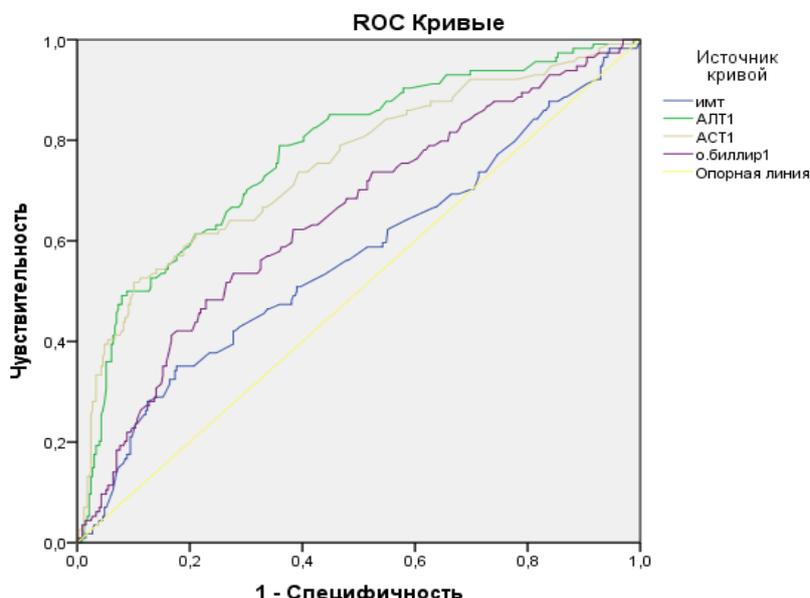
Таблица 4 - Регрессионный анализ характеристик донора и стеатоза печени > 50%, выявленного по данным «нулевой» биопсии у доноров

Факторы	ОШ*	95 % ДИ** min-max	P
Возраст, лет	1,003	0,984-1,022	0,737
Пол м/ж	1,250	0,786-1,989	0,346
Причина смерти*** ОНМК/ЧМТ	1,903	1,172-3,088	0,009
Индекс массы тела кг/м ²	1,045	1,008-1,084	0,017
Гипертоническая болезнь	0,972	0,638-1,479	0,893
Сахарный диабет	2,908	1,576-5,364	0,001
АЛТ, ед/л	1,009	1,005-1,013	<0,0001
АСТ, ед/л	1,011	1,007-1,014	<0,0001
Общий билирубин, мкмоль/л	1,033	1,015-1,052	<0,0001
Тромбоциты , x10 ⁹ /л	0,993	0,991-0,996	<0,0001
Глюкоза ммоль/л	1,042	0,991-1,094	0,106

*ОШ - отношение шансов, **ДИ - доверительный интервал, ***ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ЧМТ - черепно-мозговая травма

Прогностический уровень факторов донора, показавших достоверность в регрессионном анализе, далее оценивали посредством ROC-анализа. В ROC-анализ отобрали количественные донорские факторы - ИМТ, АЛТ, АСТ, общий билирубин крови. На рисунке 7 представлены ROC – кривые и значения AUC для показателей ИМТ, АЛТ, АСТ и общего билирубина крови, составившие 0,567; 0,774; 0,750; 0,648, соответственно.

Наибольшим прогностическим уровнем в отношении стеатоза >50% обладают показатели активности АЛТ и АСТ крови донора, AUC которых равен 0,774 и 0,750, соответственно. Показатели ИМТ донора и общий билирубин крови были исключены в качестве предикторов стеатоза >50 % в связи с невысокими значениями AUC.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Площадь под кривой

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая знч.	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Индекс массы тела	0,567	0,033	0,034	0,503	0,631
АЛТ	0,774	0,026	0,000	0,723	0,825
АСТ	0,750	0,028	0,000	0,695	0,805
Общий билирубин	0,648	0,030	0,000	0,589	0,708

Рисунок 7 - ROC-кривые и площадь под кривой для показателей индекса массы тела, АЛТ, АСТ и общего билирубина

Получены значения оптимального порога отсечения активности ферментов АЛТ и АСТ, составившие 90 ЕД/л, 110 ЕД/л, соответственно. Значения чувствительности и специфичности для показателей АЛТ и АСТ представлены в таблицах 5-6.

Таблица 5 - Чувствительность и специфичность для показателя АЛТ

Показатель	АЛТ <90 ед/л	АЛТ >90 ед/л	Всего:
Стеатоз <50	324	17	341
Стеатоз >50	78	38	116
Всего:	402	55	457
Специфичность	324:(324+78)x100%		80,6
Чувствительность	38:(38+17)x100%		69,1

Таблица 6 - Чувствительность и специфичность для показателя АСТ

Показатель	АСТ <110 ед/л	АСТ>110 ед/л	Всего:
Стеатоз <50	327	15	342
Стеатоз >50	76	39	115
Всего:	403	54	457
Специфичность	327:(327+76)x100%		81,1
Чувствительность	39:(39+15)x100%		72,2

Выявлены предикторы морфологически подтвержденного стеатоза > 50% у доноров печени. Показатели ИМТ и общего билирубина крови имеют низкое значение AUC, 0,56 и 0,645, соответственно, в связи с чем, по нашему мнению, в качестве скрининговых предикторов тяжелого стеатоза печени у доноров использоваться не могут. Прогностическая способность активности ферментов печени, АЛТ и АСТ, при установленных уровнях пороговых значений, умеренна, и значения чувствительности вполне сопоставимы, для АСТ более 110 ед/л чувствительность составила 72,2%, для АЛТ, превышающей 90,0 ед/л – 69,1%; показатели специфичности несколько выше, и тоже сопоставимы, для АСТ – 81,1%, для АЛТ – 80,6%. Установленные пороговые значения активности ферментов с позиции прогнозирования тяжелого стеатоза печени, имеют важное значение для скрининговой (первичной селекции) доноров печени для трансплантации. Прогнозируемый уровень доноров, имеющих «истинный» тяжелый стеатоз печени, при достижении и превышении АЛТ более 90,0 ед/л и АСТ более 110 ед/л, достаточно высок и составляет 69,1 и 72,2%, что вполне отвечает этапу скрининга. И, соответственно, при значениях активности ферментов печени, ниже пороговых значений, мы с достаточно высокими уровнями специфичности, 80,6 и 81,1% можем ожидать отсутствие тяжелого стеатоза печени у донора. Достоверную взаимосвязь со стеатозом > 50% продемонстрировал фактор СД у доноров печени.

Анализ выживаемости реципиентов после трансплантации печени в зависимости от степени стеатоза и возраста донора

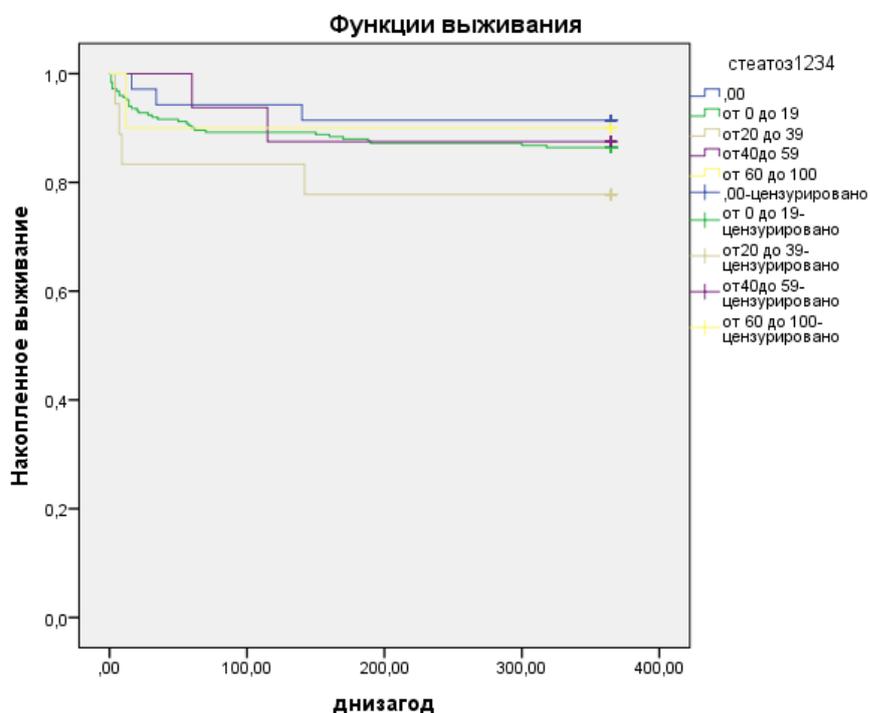
Выполнена оценка выживаемости реципиентов после трансплантации печени в период с 01 января 2019 г. по 31 декабря 2020 г. Общее число реципиентов составило 329 человек, все реципиенты были старше 18 лет, и трансплантация печени им была выполнена впервые. Реципиенты были разделены на группы в зависимости от возраста донора и степени стеатоза печени донора. Использовался метод Каплана-Майера с логарифмическим критерием (log-Rank). Рассматривали выживаемость реципиентов в течение 30-дней и 1-года после трансплантации печени. Смерть реципиента без учета причины ее наступления считалась нежелательным событием.

Средний период наблюдения составил 322 дня. За указанный период умерло 44/329 (13,4 %) человека, из них 24 человека умерло в течение 30 дней после ТП.

Изучена 30-дневная выживаемость реципиентов в группах в зависимости от степени стеатоза: 0-19%, 20-39%, 40-59%, 60-100%, при этом в 35 случаях отсутствуют морфологические данные о степени стеатоза печени доноров. Необходимо отметить полиморфный характер стеатоза в группах доноров с уровнем жировой дистрофии 40-59%, 60-100 %. Указанное обстоятельство объясняет, на наш взгляд, высокую выживаемость

реципиентов в данных группах, составившую 100% и 90 %, соответственно. В группе реципиентов, не имеющих морфологических данных печени донора, отмечается высокая 30-дневная выживаемость, составившая 97,1%, при этом в группах реципиентов с морфологически подтверждённым стеатозом 0-19% и 20-39 % показатели выживаемости снижаются до 92,4 % и 83,3 %, соответственно. Выявленная разница статистически не значима. Вместе с тем необходимо отметить снижение выживаемости реципиентов с увеличением степени стеатоза.

Аналогичную динамику выживаемости реципиентов наблюдается при изучении однолетней выживаемости. В группе реципиентов без морфологических данных, получен наиболее высокий показатель выживаемости, составивший 91,4 %. В группах со стеатозом печени 0-19%, 20-39% отмечается снижение выживаемости до 86,4% и 77,8%, соответственно. Выявленная разница статистически не значима, однако, полученные данные расцениваем как ухудшение однолетней выживаемости реципиентов с увеличением степени стеатоза печени донора. Рисунок 8.



Полные сравнения

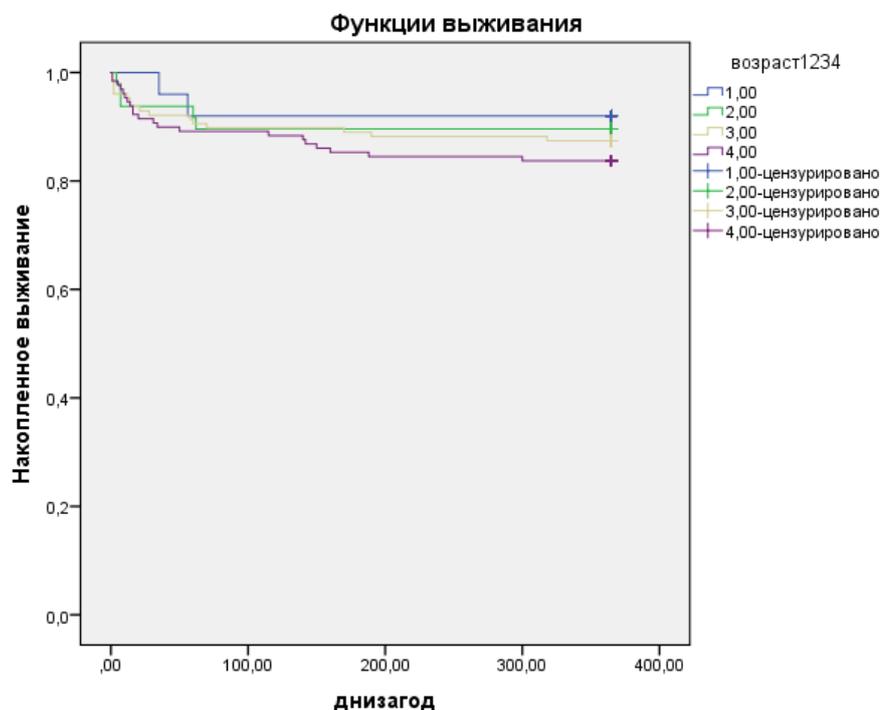
	Хи-квадрат	ст.св.	Значимость
Log Rank (Mantel-Cox)	2,243	4	0,691

Сводный отчет по наблюдениям

стеатоз1234	Всего	N событий	Редактировано	
			N	Проценты
нет данных	35	3	32	91,4%
от 0 до 19	250	34	216	86,4%
от 20 до 39	18	4	14	77,8%
от 40 до 59	16	2	14	87,5%
от 60 до 100	10	1	9	90,0%
Все	329	44	285	86,6%

Рисунок 8 - Однолетняя выживаемость реципиентов после трансплантации печени в зависимости от уровня стеатоза

При изучении 30-дневной и однолетней выживаемости реципиентов, получивших печень от доноров разных возрастных групп, наблюдается тенденция снижения выживаемости с увеличением возраста донора. При этом выявленная разница статистически не значима. Рисунок 9.



Сводный отчет по наблюдениям

возраст1234	Всего	N событий	Редактировано	
			N	Проценты
1.18-29	25	2	23	92,0%
2.30-39	48	5	43	89,6%
3.40-54	127	16	111	87,4%
4.>55	129	21	108	83,7%
Все	329	44	285	86,6%

Рисунок 9 – Однолетняя выживаемость групп реципиентов в зависимости от возраста донора

Представленные результаты вполне согласуются с зарубежными данными. По данным Scientific Registry of Transplant Recipients, опубликованным в 2020 г., смертность пациентов в течение 1 года после трансплантации печени вне зависимости от возраста донора составила 6,4% [www.eltr.org.]. Необходимо отметить важность дальнейшего изучения выживаемости реципиентов после ТП, особенно от доноров с расширенными критериями, что потребует детального аккумулирования данных о продолжительности жизни реципиентов после трансплантации с целью формирования сопоставимых групп по количеству реципиентов и выполнения более точного статистического анализа выживаемости.

Заключение

Стандартным методом лечения пациентов с терминальной стадией острой и хронической печеночной недостаточности различного генеза на сегодняшний день остается трансплантация печени, доказавшая свою высокую эффективность. С учетом высокой потребности и значительных изменений донорского пула, связанных с повышением возраста доноров, нарастания частоты коморбидных заболеваний, влияющих на состояние печени, например, СД, ожирения, алкоголизма, возникла обоснованная необходимость в анализе критериев селекции печени доноров для трансплантации с изучением возможности их безопасного расширения. На сегодняшний день в Москве ведется работа с донорами печени, имеющими расширенные критерии, и формируется отечественный опыт селекции таких доноров и соответственно трансплантации печени от доноров данной категории. Несмотря на несколько замедленную динамику расширения критериев донорства печени в Москве относительно зарубежных данных, эффективность данного организационного подхода не вызывает сомнений и подтверждается в том числе данными, полученными нами в диссертационном исследовании. После начала работы с донорами по расширенным критериям (с 2015 г.) отмечается прогрессивный рост числа трансплантаций печени на 100 пациентов из листа ожидания, составив к 2020 г. 86,6 vs 25,2 в 2012 г.

Отказ от доноров печени на исследуемом пуле 2019 -2020 гг. составил 32,0%. Донорскими факторами, продемонстрировавшими статистическую достоверность, и повлиявшими на решение об отказе от печени в нашем исследовании явились – возраст донора 65 и более лет, ИМТ ≥ 30 кг/м², причина смерти донора – черепно – мозговая травма, сахарный диабет, уровень АЛТ крови ≥ 90 ед/л и АСТ крови ≥ 110 ед/л, повышенный уровень общего билирубина крови ≥ 25 мкмоль/л, и стеатоз печени 31,0 – 50,0%, стеатоз $> 50,0$ %. Анализируя полученные результаты, следует сказать, что ни один из указанных факторов не стоит рассматривать как противопоказание к использованию печени для трансплантации, напротив, даже при сочетании наиболее «неблагоприятных» из них, например ожирения, СД, необходимо визуально оценить печень после выполнения лапаротомии, при наличии сомнений у специалистов – выполнить «нулевую» биопсию и даже при наличии стеатоза, вполне «границы» принятия стеатоза могут быть расширены вплоть до 50,0%.

В диссертационной работе выполнен поиск предикторов тяжелого стеатоза печени $> 50,0$ %, и в результате такими предикторами выступили травматический характер смерти донора (ЧМТ), что довольно часто ассоциируется со злоупотреблением алкоголем, как было показано в исследовании, ожирение (повышенный ИМТ), сахарный диабет, повышенные уровни общего билирубина и активности ферментов печени (АЛТ, АСТ) в крови донора.

С целью оценки прогностической способности предикторов стеатоза выполнен ROC – анализ, в результате которого удовлетворительные прогностические возможности выявлены только у ферментов печени, и дальнейшие расчеты позволили установить пороговые значения АЛТ и АСТ крови доноров и их чувствительность и специфичность в качестве предикторов. Для показателей АЛТ, АСТ пороги отсечения составили 90 ЕД/л, 110 ЕД/л, соответственно, и показатели чувствительности и специфичности практически идентичны составившие 69,1%, 80,6% и 72,2%, 81,1% соответственно.

Важным результатом диссертационного исследования является анализ выживаемости реципиентов 30 – дневной и 1 – летней в зависимости от наличия т.н. критериев расширения, теоретически неблагоприятных факторов, способных повлиять на выживаемость. Исследована выживаемость для двух факторов – возраста донора и стеатоза.

В 30 – дневной выживаемости реципиентов в зависимости от возраста донора выявлено снижение выживаемости с увеличением возраста донора, при этом статистической достоверности не получено, наилучшая выживаемость 100,0% и 93,8% выявлена для наиболее молодых возрастных групп доноров, 18–29 лет, 30-39 лет. Для возрастных групп 40 – 54 лет и 55 и более лет выживаемость составила 92,1% и 91,5% соответственно. Результаты однолетней выживаемости демонстрируют практически аналогичную тенденцию – в молодых возрастных группах доноров выживаемость составила 92,0% и 89,6%, при повышении возраста показатели выживаемости несколько хуже, но достаточно хорошие, в группе 40 -54 лет – 87,4%, в группе 55 лет и старше 83,7%. Различия статистически не достоверны.

В представленном диссертационной работе исследована выживаемость реципиентов печени в зависимости от уровня стеатоза у донора печени. 30 – дневная выживаемость реципиентов при уровне стеатоза у донора в диапазоне до 20,0% составляет 92,4%, при уровне стеатоза 20,0-39,0% выживаемость снижается до 83,3%. Однолетняя выживаемость пациентов в прт степени стеатоза печени у донора до 20,0% находилась на уровне 86,4%, при повышении стеатоза до 40,0% выживаемость снижается 77,8%. Не отмечено статистически достоверной разницы представленных результатов.

Необходимо отметить небольшое количество реципиентов, получивших печень от доноров с высоким уровнем стеатоза, 40,0-59,0% 60,0-100,0%, и полиморфный (смешанный) характер стеатоза печени, что не позволяет сделать однозначный вывод о выживаемости реципиентов, получивших печень от доноров с истинным макровезикулярным стеатозом высокой степени и требует дальнейшего изучения.

Резюмируя, необходимо сказать, что результаты диссертационной работы объективны и достаточно убедительны с научной точки зрения, и позволяют обоснованно рассматривать работу с донорами печени, имеющими расширенные критерии, как эффективную и достаточно безопасную для реципиентов, способствующую полноценному использованию донорского пула и увеличению числа выполняемых трансплантаций печени.

ВЫВОДЫ

1. Число трансплантаций печени в Москве в период с 2012 по 2020 гг. возросло в 4,7 раза; средний возраст эффективных доноров печени увеличился с 37,1 до 48,8 лет, удельный вес доноров печени 55 - 60 лет - с 7,5% до 24,1%, доноров 61-65 лет - с 0,0% до 13,6%, доноров 65 и более лет - с 0,0% до 1,1%; с расширением критериев донорства печени среднегодовой темп прироста использования доноров для трансплантации печени увеличился с 2,7% в 2012 – 2018 гг. до 15,3% в 2019 -2020 гг.
2. Соответствие характеристик эффективных доноров печени в Москве в 2019 – 2020 гг. международным расширенным критериям донорства печени по возрасту донора более 65 лет составляет 2,0%, по ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² -23,9%, по уровню Na крови ≥ 165 ммоль/л – 2,0%, АЛТ ≥ 105 ед/л – 4,9%, АСТ $\geq 90,0$ ед/л – 8,6%, стеатозу печени донора $\geq 40,0\%$ - 10,1%, уровню общего билирубина $\geq 51,3$ мкмоль/л – 1,2%, и длительности пребывания донора в стационаре более 7 суток – 4,2%.
3. Достоверными факторами, повлиявшими на отказ от использования печени донора для трансплантации, явились возраст донора ≥ 65 лет, ИМТ ≥ 30 кг/м², травматическая причина смерти донора (черепно-мозговая травма), диагноз сахарного диабета, активность АЛТ ≥ 90 ед/л и АСТ ≥ 110 ед/л, уровень общего билирубина крови ≥ 25 мкмоль/л, стеатоз печени донора более 31,0 %.
4. Предикторами тяжелого стеатоза печени донора $>50,0\%$ являются сахарный диабет донора, уровень активности ферментов печени АЛТ >90 ед/л (Ч – 69,1%, С – 80,6%) и АСТ >110 ед/л (Ч-72,2%, С-81,1%).
5. Показатели 30-дневной и однолетней выживаемости реципиентов при трансплантации печени со стеатозом легкой степени (92,4% и 86,4%, соответственно) достоверно не отличаются от таковых (83,3% и 77,8%, соответственно) при трансплантации печени с умеренным стеатозом.
6. Показатели 30-дневной и однолетней выживаемости реципиентов достоверно не различаются при трансплантации печени от доноров 18-29, 30-39, 40-54 и более 55 лет.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Расширение критериев донорства печени для трансплантации является эффективным организационным решением в контексте повышения использования донорского пула для трансплантации и увеличения трансплантационной активности, особенно для регионов РФ с высокой плотностью трансплантационных программ.

2. Пожилой возраст донора, ИМТ 30 кг/м² и более, повышенные уровни общего билирубина и ферментов печени не являются достаточно обоснованными причинами для отказа от донорства печени до выполнения лапаротомии и визуальной оценки печени донора.

3. «Нулевая» биопсия фрагмента печени донора с интерпретацией ее результатов на замороженных срезах в экстренном порядке не является обязательной частью оценки донора печени, но в сомнительных случаях является решающим способом оценки уровня стеатоза печени донора.

4. Сочетание у донора таких факторов как травматическая причина смерти донора (черепно – мозговая травма), повышенный индекс массы тела, сахарный диабет, повышенные уровни общего билирубина и ферментов печени в крови донора расценивается как потенциально неблагоприятное с позиции возможного тяжелого стеатоза печени донора, что необходимо учитывать при первичной оценке донора печени с целью более тщательного предварительного выбора реципиента для трансплантации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Минина М.Г. Эволюция донорства печени в Москве. Движение в направлении расширенных критериев донорства. /М.Г. Минина, Д.В. Воронов, Э.А. Тенчурина// [Журнал] Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2022 г. Т.24(3) стр. 102-110.

2. Воронов Д.В. Стеатоз печени доноров со смертью мозга. /Д.В. Воронов, М.Г. Минина, А.К. Чомаев, И.М. Ильинский, О.М. Цирульникова.// [Журнал] Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021 г.; Т. 23(1). - С. 8-18.

3. Ильинский И.М. Особенности морфологии биоптатов печени доноров старше 60 лет. /И.М. Ильинский, Н.П. Можейко, Д.В. Воронов, М.Г. Минина, О.М. Цирульникова // [Журнал] Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019 г.; -Т.21(4).-С. 36-40.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза
АСТ - аспаратаминотрасфераза
АТФ - аденозинтрифосфат
ГМ - головной мозг
ДПРК - доноры печени с расширенными критериями
ИМТ - индекс масс тела
КР - коэффициент риска
МГКЦОД - Московский городской координационный центр органного донорства
НМИЦТИО - Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов
ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
ОР - относительный риск
ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ - отношения шансов
ПНТ - первичная недостаточность трансплантата
РФ – Российская Федерация
С- специфичность
САД – среднее артериальное давление
СД - сахарный диабет
СМ - смерть мозга
ТП – трансплантация печени
Ч - чувствительность
ЧМТ - черепно-мозговая травма
ЧСС - частота сердечных сокращений
ЭД - эффективные доноры
ЭДП - эффективные доноры печени
AUC- площадь под кривой ошибок
EASL - Европейская ассоциация по изучению печени
HR- коэффициент риска
ILTS - международное сообщество по трансплантации печени
ROC- кривая – кривая ошибок
UNOS - (англ., United Network for Organ Sharing) Объединенная сеть обмена органами