

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра
Д.Л. Пиневич
10 2013г.
Регистрационный № 087-0813



**МЕТОД ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ И УЛУЧШЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ
ФУНКЦИИ МАРГИНАЛЬНОГО ТРАНСПЛАНТАТА
ПЕЧЕНИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Учреждение здравоохранения

«9-я городская клиническая больница» г. Минска

АВТОРЫ: к.м.н. А.Е. Щерба; к.м.н. А.М. Дзядзько; А.Ф. Минов;
к.м.н. С.В. Коротков, Е.О. Сантоцкий, д.м.н. О.О. Руммо.

Минск, 2013

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневич

04.10.2013

Регистрационный № 087-0813

**МЕТОД ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ И УЛУЧШЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ
ФУНКЦИИ МАРГИНАЛЬНОГО ТРАНСПЛАНТАТА
ПЕЧЕНИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: УЗ «9-я городская клиническая больница»
г. Минска

АВТОРЫ: канд. мед. наук А.Е. Щерба, канд. мед. наук А.М. Дзядзько, А.Ф. Минов,
канд. мед. наук С.В. Коротков, Е.О. Сантоцкий, д-р мед. наук О.О. Руммо

Минск 2013

Настоящая инструкция по применению (далее — инструкция) предназначена для врачей-трансплантологов, врачей-хирургов, врачей-анестезиологов-реаниматологов.

Область применения: трансплантология, интенсивная терапия. Данный метод применяется только при трансплантации всей или части печени от умершего донора со смертью мозга и с бьющимся сердцем или асистолического донора со смертью мозга, в случае если остановка сердечной деятельности наступила во время мультиорганного забора (т. н. контролируемый донор или IV тип по Maastricht классификации).

Метод включает прекондиционирование умершего донора внутривенной инфузией ацетилцистеина и ингаляционным введением севофлурана до изъятия и статической консервации трансплантата, интрапортальное и интраартериальное введение такролимуса на этапе back-table операции для ослабления ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата, ретроградную венозную реперфузию с целью сокращения времени тепловой ишемии, анестезию севофлураном у реципиента и внутривенное введение ацетилцистеина реципиенту в течение 48 ч после завершения операции.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Медицинское оборудование

Компрессионный инфузор ручной (манжета с манометром для введения растворов под давлением);

испаритель для севофлурана

Расходные материалы и лекарственные средства

Ацетилцистеин, раствор для инъекций и ингаляций 100 мг/мл в ампулах 3 мл;

такролимус, раствор для инъекций 5 мг/мл, в ампулах 5 мл;

севофлуран, флаконы по 250 мл;

эпинефрин, раствор для инъекций 1,8 мг/мл, в ампулах 1 мл;

норэпинефрин, раствор для инъекций 1 мг/мл, в ампулах 1 и 4 мл;

допамин, раствор для инъекций 0,5 и 4%;

буферизованный формалин;

гепарин, раствор для инъекций 5000 МЕ/мл;

стрептокиназа, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций 1500000 МЕ;

раствор для консервации трансплантата, Кустодиол, 2000 мл;

альбумин, раствор для инфузий 5%, 100 мл;

метилпреднизолон, стерильный порошок для инъекций 250, 125, 40 мг, таблетки 4 мг.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Применение данной инструкции показано при наличии одного или более

критериев маргинальности (или т. н. расширенных критериев) донора:

1. Артериальная гипотензия. Систолическое артериальное давление меньше 80 мм рт. ст. длительностью до 1 ч.
2. Инотропная поддержка. Дозировка эпинефрина или норэпинефрина больше 0,25 мкг/кг/мин; дозировка допамина больше 10 мкг/кг/мин.
3. Уровень натрия в плазме крови больше 155 ммоль/л.
4. Анемия (уровень гемоглобина менее 90 г/л) при наличии любого из других перечисленных факторов.
5. Жировой гепатоз более 30% визуально или наличие диффузных изменений и/или повышения эхогенности печени по данным УЗИ.
6. Макроскопические признаки. Визуально круглый край печени, желтушность; пальпаторно плотная паренхима печени.
7. Возраст донора старше 55 лет.
8. Морбидное ожирение.
9. Время холодовой ишемии 8 ч и более при наличии любого из других перечисленных факторов.
10. Время холодовой ишемии 10 ч и более.

Однако данный метод может применяться и при отсутствии критериев маргинальности (или т. н. расширенных критериев) донора, учитывая положительное ее влияние на раннюю послеоперационную функцию трансплантата печени, принимая во внимание тот факт, что ишемически-реперфузионное повреждение присутствует при каждой трансплантации печени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Применение данного метода противопоказано при наличии одного или более критериев:

1. Артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 80 мм рт. ст.) в течение более 1 ч.
2. Дозировка эпинефрина или норэпинефрина более 0,4 мкг/кг/мин; дозировка допамина более 15 мкг/кг/мин.
3. Уровень натрия в плазме крови более 165 ммоль/л.
4. Жировой гепатоз более 60%.
5. Макроскопические признаки: наличие явлений фиброза и цирроза печени.
6. Время холодовой ишемии более 13 ч.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

1. Подготовка и обследование донора

Диагностика смерти мозга донора и мультиорганный забор выполняются в соответствии с законодательством Республики Беларусь.

Потенциальные доноры печени должны отвечать нижеперечисленным критериям:

1. Отсутствие злокачественных опухолей кроме немеланомного рака кожи.

2. Отсутствие активного туберкулеза.

3. Отрицательные ИФА на HBsAg, antiHCV, antiHIV и HIV-Ag.

4. В ряде случаев, исходя из urgentных соображений либо при согласии реципиента или его родственников (если состояние реципиента не позволяет контактировать с ним), печень может быть пересажена от HBsAg + донора HBsAg + реципиенту и от HCV + донора HCV + реципиенту. Печень от HBsAg отрицательного, но анти-HBc положительного донора может быть пересажена анти-HBs и анти-HBc положительному реципиенту без значительного риска развития *de novo* вирусного В гепатита. Трансплантация от HBsAg отрицательного и анти-HBc положительного донора антиHBs и антиHBc отрицательному реципиенту может быть выполнена с послеоперационной профилактикой (ламивудин или тенофовир с или без пассивной иммунизации препаратами HBV Ig) *de novo* вирусного В гепатита.

Кондиционирование потенциального умершего донора производится в установленном порядке. Перед операцией по забору потенциальному умершему донору выполняют следующие обследования:

- определение групп крови по системам ABO и резус принадлежности;
- измерение артериального давления, частоты пульса, почасового диуреза;
- биохимическое исследование крови: концентрация, билирубин, креатинин, глюкоза, мочевины, уровень активности ГГТ и ЩФ, АлАТ, АсАТ;
- определение концентрации электролитов крови (K, Na, Ca, Cl);
- коагулограмма;
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов А (antiHAV IgM), В (HBs Ag, antiHBcore, antiHBV IgM, antiHBs), С (antiHCV);
- ИФА на маркеры ВИЧ-инфекции (antiHIV и HIV Ag);
- комплекс серологических реакций на сифилис (anti-T.Pallidum);
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- рентгенография органов грудной полости.

2. Прекондиционирование умершего донора севофлураном и ацетилцистеином

Сразу после оценки качества донорской печени и подтверждения возможности трансплантации внутривенно вводится ацетилцистеин в дозе 50 мг/кг (но не менее 3000 мг в общей дозе) не менее чем за 40 мин до начала операции мультиорганного забора.

Севофлуран подается в дыхательный контур в дозе 1,8–2,1 объемных % (0,8–1,0 минимальной альвеолярной концентрации) в течение не менее 40 мин до флашинга. Коррекция гипотензии у донора (среднее артериальное давление меньше 60 мм рт. ст.) осуществляется устранением гиповолемии за счет введения коллоидных растворов и вазоплегии путем введения норэпинефрина в дозе до 0,15 мкг/кг/мин.

За 15–25 мин до флашинга внутривенно донору вводится 25000 Ед гепарина. За 5 мин до флашинга внутривенно донору вводится 1,5 млн Ед стрептокиназы. Забор донорской печени выполняется в соответствии с клиническим протоколом

трансплантации печени, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 6 от 06.01.2010.

3. Интрапортальное и интраартериальное введение такролимуса на этапе back-table операции

После доставки донорского органа в трансплантационный центр на этапе back-table операции выполняется гравитационная (с высоты не более 40–50 см над уровнем донорского органа) перфузия печени 1000 мл раствора НТК (Кустодиол) с содержанием такролимуса 20 нг/мл, подаваемого в воротную вену.

Выполняется кратковременная перфузия этим же раствором (200 мл) печеночной артерии под давлением 40–50 мм рт. ст. Необходимое давление создается с помощью компрессионного инфузора ручного для введения растворов под давлением (рисунок). После завершения перфузии выполняется гравитационная (с высоты не более 40–50 см) отмывка венозного и артериального русла донорской печени 200 мл раствора альбумина с содержанием Такролимуса 20 нг/мл.

Получение концентрации Такролимуса 20 нг/мл в Кустодиоле и альбумине: 1 мл раствора Такролимуса (5 мг/мл) развести в 0,9% растворе NaCl до 50 мл (получается раствор с содержанием Такролимуса 100 мкг/мл). Один миллилитр полученного раствора развести в 0,9% растворе NaCl до 50 мл (получается раствор с содержанием Такролимуса 2 мкг/мл). Из этого шприца ввести 10 мл в пакет Кустодиола объемом 1000 мл и 1 мл на каждый флакон (100 мл) альбумина.



Рисунок — Манжета с манометром для введения растворов под давлением

4. Ретроградная венозная реперфузия

Выполнение ретроградной венозной реперфузии при трансплантации по классической методике (с резекцией ретрокавального отрезка нижней полой вены, НПВ). После мобилизации печени и выделения НПВ из забрюшинного пространства печеночная артерия, воротная вена пережимаются сосудистыми зажимами, НПВ пережимается сосудистыми зажимами в подпеченочном и поддиафрагмальном отделе, и цирротическая печень удаляется вместе с ретропеченочным отделом НПВ. Анастомозы формируются в порядке — верхний кавальный, нижний кавальный (полипропилен 4-0), анастомоз воротной вены (полипропилен 5-0, передняя стенка не ушивается с оставлением пространства для оттока), анастомоз артерии. Ретроградная венозная реперфузия осуществляется путем снятия сосудистых зажимов с НПВ, зажим на воротной вене реципиента остается. Кровоток по НПВ и отток из нижней половины тела возобновляется, печень при этом заполняется кровью спонтанно ретроградно через печеночные вены. После ретроградного выпуска 150–200 мл крови из просвета донорской воротной вены завершается передняя стенка анастомоза воротной вены. Снимается зажим с воротной вены реципиента. Артериальный анастомоз выполнялся после возобновления венозного кровотока.

Выполнение ретроградной венозной реперфузии при трансплантации по методике Piggy Back. После мобилизации печени, экстрапаренхиматозного выделения всех трех печеночных вен и лигирования коротких печеночных вен, идущих от НПВ к печени, печеночная артерия и воротная вена пережимаются сосудистыми зажимами, на устье всех трех печеночных вен накладывается зажим Сатински, последние пересекаются, и цирротическая печень удаляется с сохранением НПВ. Анастомозы формируются в порядке — кавальный, конец в конец между донорской НПВ и устьем всех трех печеночных вен (полипропилен 4-0), анастомоз воротной вены (полипропилен 5-0, передняя стенка не ушивается с оставлением пространства для оттока), анастомоз артерии. Ретроградная венозная реперфузия осуществляется путем снятия сосудистого зажима с устья всех трех печеночных вен, печень при этом заполняется кровью спонтанно ретроградно через печеночные вены. После ретроградного выпуска 150–200 мл крови из просвета донорской воротной вены завершается передняя стенка анастомоза воротной вены. Снимается зажим с воротной вены реципиента. Артериальный анастомоз выполнялся после возобновления венозного кровотока. На этапе завершения гепатэктомии не менее чем за 40 мин до планируемой реперфузии начинается подача в дыхательный контур севофлурана в дозе 1,8–2,1 объемных % (0,8–1,0 минимальной альвеолярной концентрации).

5. Фармакологическое посткондиционирование реципиента ацетилцистеином

Ацетилцистеин вводится внутривенно в дозе 25 мг/кг в агепатический период, следующее введение в дозе 25 мг/кг на этапе кожного шва. Далее введение продолжается в дозе 25 мг/кг каждые 6 ч в течение 48 ч (до 2-х сут после операции).

6. Контроль эффективности применяемого метода

1. Морфологическое исследование. Перед зашиванием раны выполняется постреперфузионная биопсия трансплантата печени, для исследования иссекается треугольной формы краевой участок сегмента II или III размерами примерно $1 \times 1 \times 0,5$ см. Биоптат фиксируется в буферизованном формалине. Морфологически оценивается степень некроза гепатоцитов и воспалительной инфильтрации портальных трактов.

2. Для клинической оценки степени ишемически-реперфузионного повреждения используются уровни АСТ, АЛТ, международного нормализованного отношения (МНО) и билирубина в 1–7 послеоперационные сутки. Ранняя печеночная дисфункция определяется согласно следующим критериям: билирубин — ≥ 170 мкмоль/л на 7 сут после операции; МНО — $\geq 1,6$ на 7 сут после операции; АСТ и АЛТ — > 2000 МЕ в течение первых 7 сут после операции.

7. Профилактика ишемически-реперфузионного повреждения у реципиента

Метилпреднизолон назначается в 0 послеоперационные сутки в дозе 250 мг внутривенно, в 1 сутки после операции — 125 мг внутривенно, на 2 сут после операции — 80 мг, на 3 сут после операции в дозе 40 мг внутривенно. С 4 сут после операции назначается внутрь в дозе 16 мг/сут и далее дозировка снижается вплоть до отмены на 7 сут, если показанием к трансплантации были гепатоцеллюлярный рак, цирроз вирусной «С» и «В» этиологии, или на 28 сут всех остальных пациентов; лица с аутоиммунным гепатитом получают метилпреднизолон в поддерживающей дозе (2–4 мг/сут) пожизненно.

Одновременно следует проводить антисекреторную терапию для профилактики острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки, профилактику тромбоэмболических и инфекционных осложнений (бактериальных, грибковых, цитомегаловирусной и пневмоцистной инфекции), катетер-ассоциированных осложнений.