ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Нормо- и гипотермическая машинная перфузия

Подготовила студентка 3 курса
Ф-та МШ «МБ»,
Киселева Яна Валерьевна

г. Москва, 2020

Статическая холодовая консервация органов в специальных растворах при температуре 0–4°C является золотым стандартом с 1960-хх годов;

За это время был выявлен ряд недостатков данного метода, таких как:

- **Повреждение тканей при длительной ишемии;**
- **Трудности в оценке функционального состояния органа;**
- **Ограниченные возможности для регенерации;**
- **Высокий риск развития ишемического- реперфузионного повреждения при пересадке органов от маргинальных доноров.**

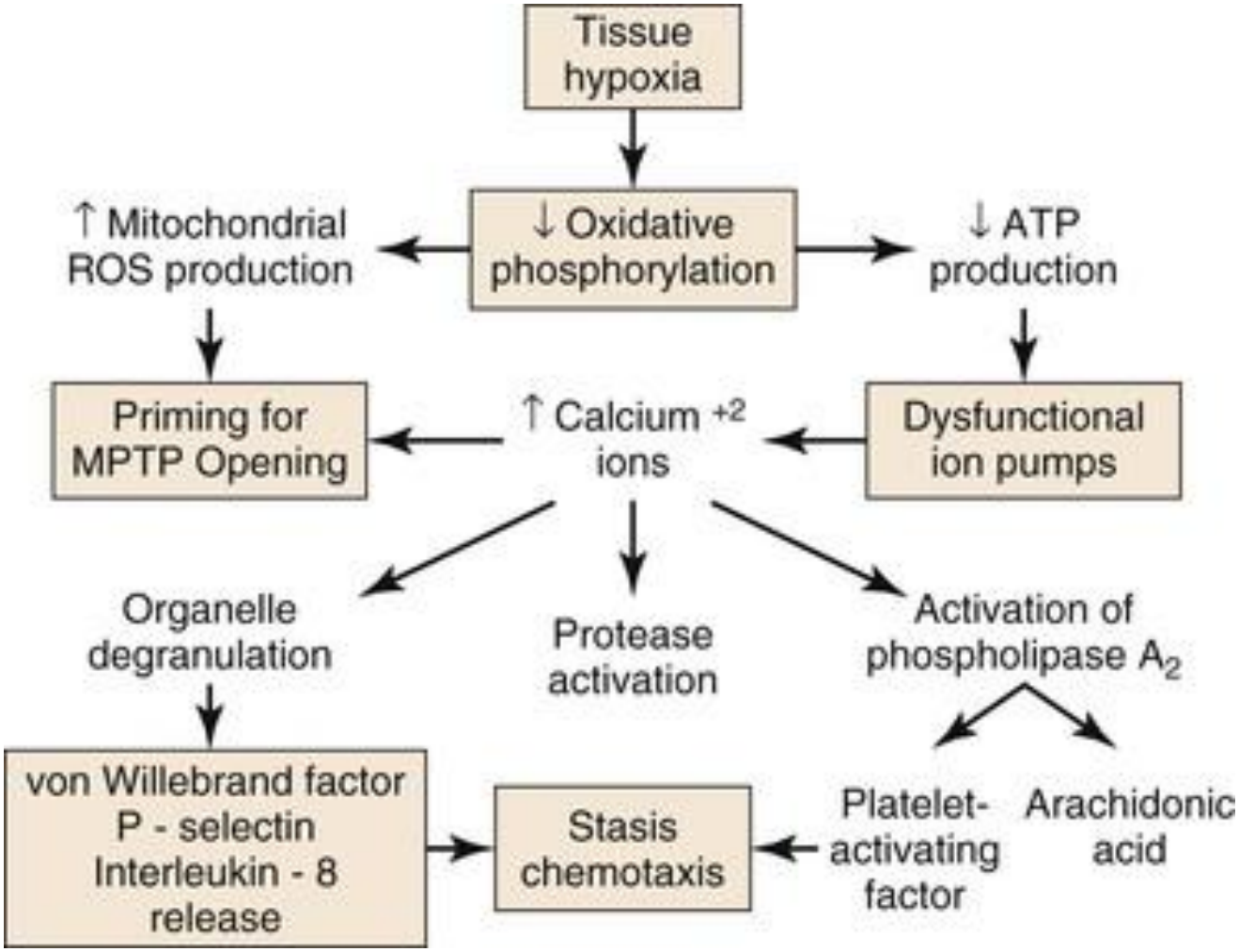
Маргинальные доноры:

-после циркуляторной смерти (ДЦС);

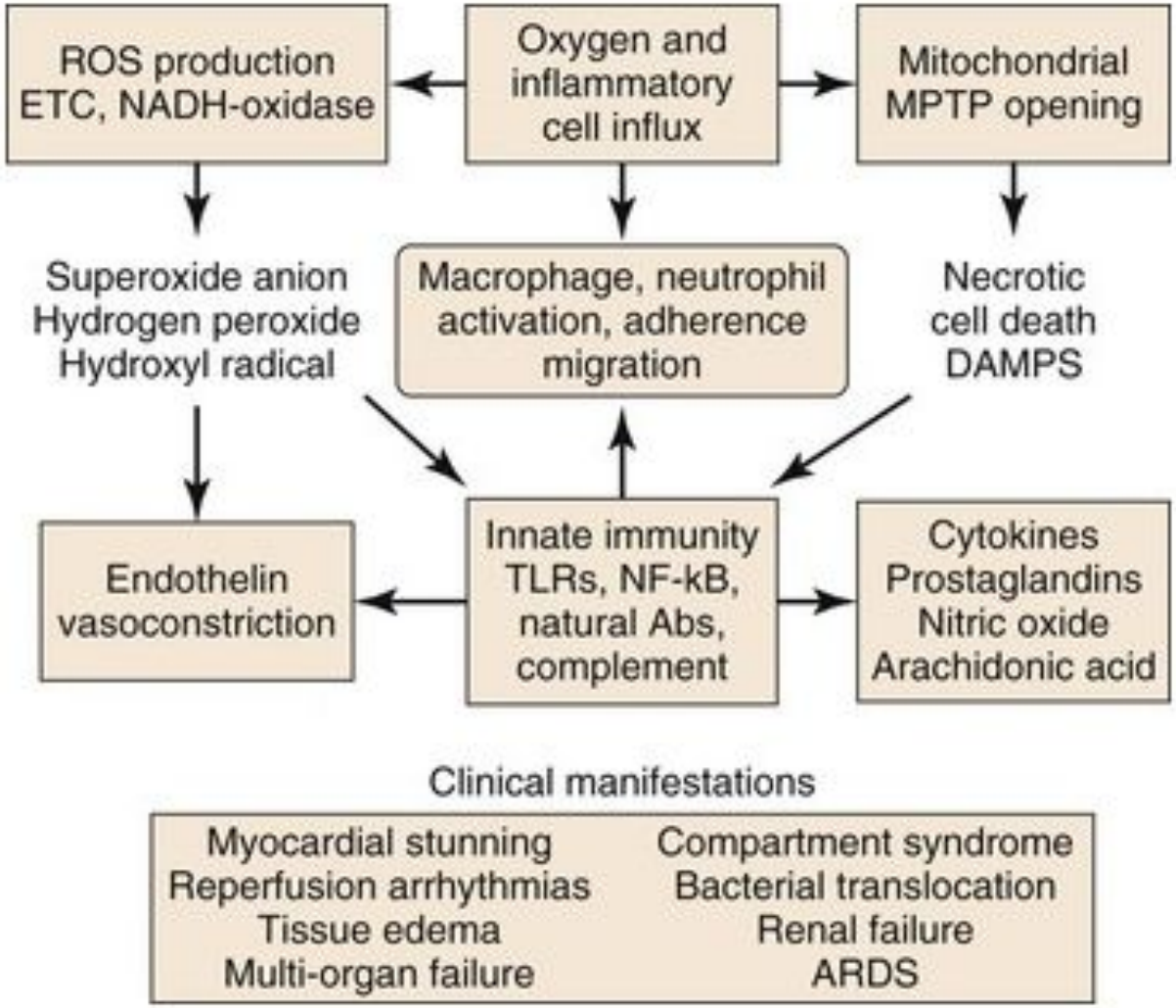
-старше 60 лет;

-длительное холодовое хранение трансплантата (более 12 часов).

Реперфузионное повреждение



Ischemia-Reperfusion. George P. Casale, Iraklis I. Pipinos, 2015



Ischemia-Reperfusion. George P. Casale, Iraklis I. Pipinos, 2015

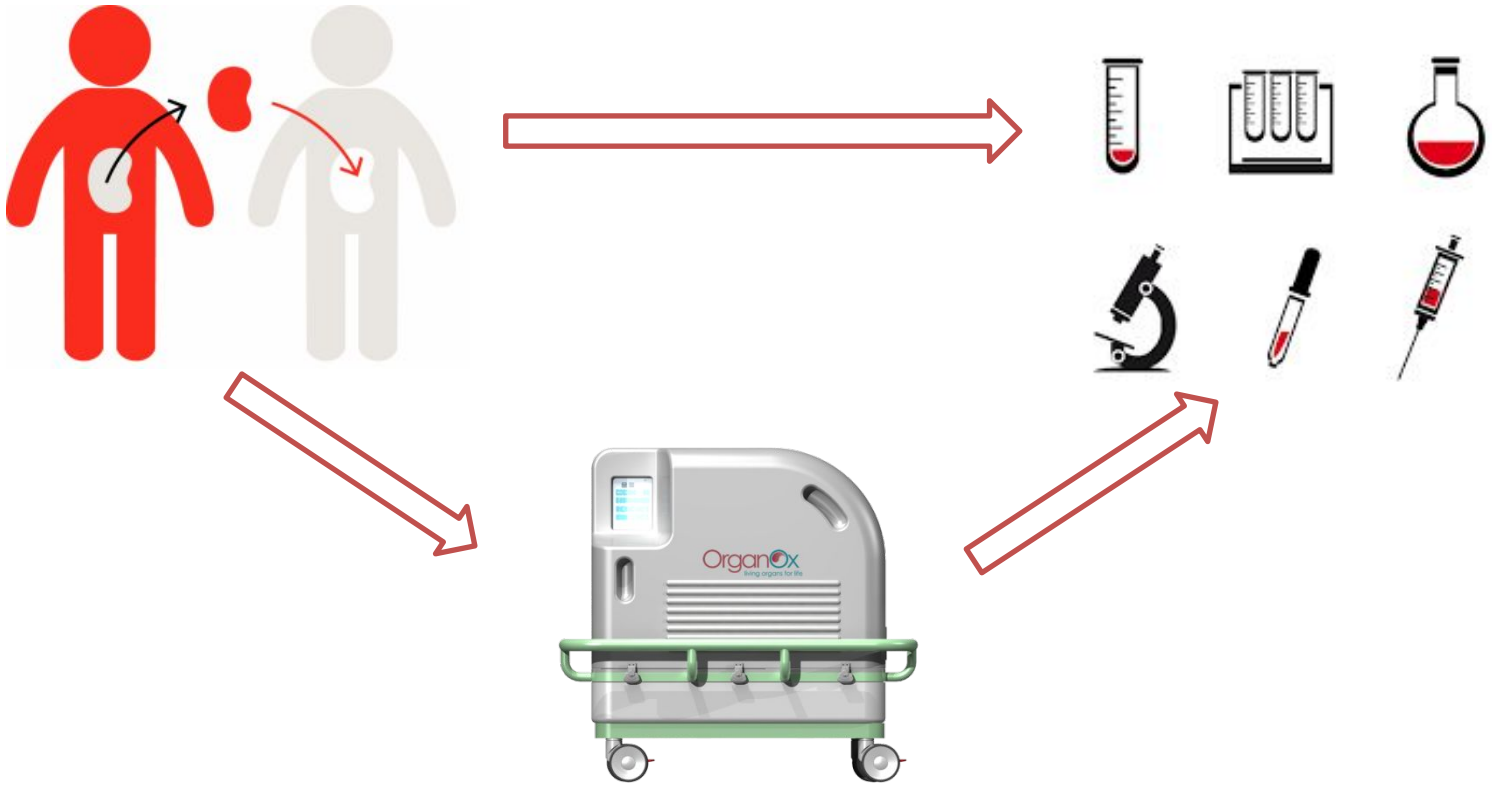
Идеальное устройство для МП

Характеристика	Требования
Безопасность	-доклинические и клинические испытания устройства на безопасность -отсутствие потерь трансплантата в связи с использованием МП -резервный энергоблок -безопасность реципиента после трансплантации
Консервация	-устранение реперфузионного повреждения -предотвращение образования токсичных продуктов обмена -вымывание продуктов обмена -увеличение времени хранения органа
Рекондиционирование	-снижение степени предшествовавшего повреждения -устранение осложнений, связанных с использованием маргинальных графтов
Исследование	-оценка функционального состояния органа до пересадки
Практичность	-внедрение в рутинную клин. практику -обучение специалистов без значительных затрат времени -отсутствие увеличения хранения органа из-за технических или логистических проблем -транспортабельность устройства
Экономическая целесообразность	-клинически значимое улучшение исхода превосходит затраты метода

Ред. Из Czigany, Z., Lurje, I., Tolba, R., Neumann, U. P., Tacke, F., & Lurje, G. (2018). *Machine perfusion for liver transplantation in the era of marginal organs - new kids on the block. Liver International.* doi:10.1111/liv.13946

Нормотермическая машинная перфузия

- Осуществляется при температуре 37ºС;
- Позволяет обеспечить орган кислородом и нутриентами во время транспортировки, снизить риск реперфузионного повреждения, а также оценить функциональную активность органа <u>до пересадки</u>.



4 аппарата проходят раннюю фазу клин исследований:

Оценка функциональной активности органа

Показатели, свидетельствующие о жизнеспособности печени:

- (
- (
- (
- (
- (

Шк

- (
- (
- (

Шкала оценки качества почки

1) **Скорость потока перфузата (мл/мин/100г)**:
-меньше 50 (1 балл);
-больше или равна 50 (0 баллов).
2) **Макроскопическая характеристика**:
-отличная перфузия (0 баллов);
-удовлетворительная перфузия (1 балл);
-недостаточная перфузия (2 балла).
3) **Объем произведенной мочи (мл):**
-меньше 43 (1 балл);
-больше 43 (0 баллов).

Аппараты для НМП печени

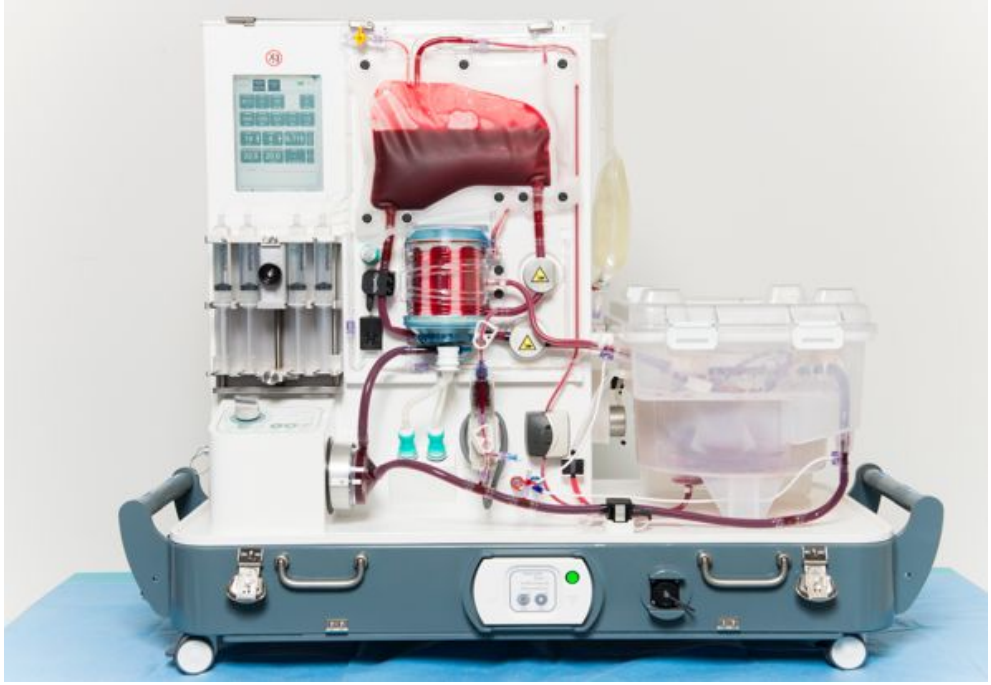
4 аппарата для проведения НМП печени доступны для проведения клинических исследований:

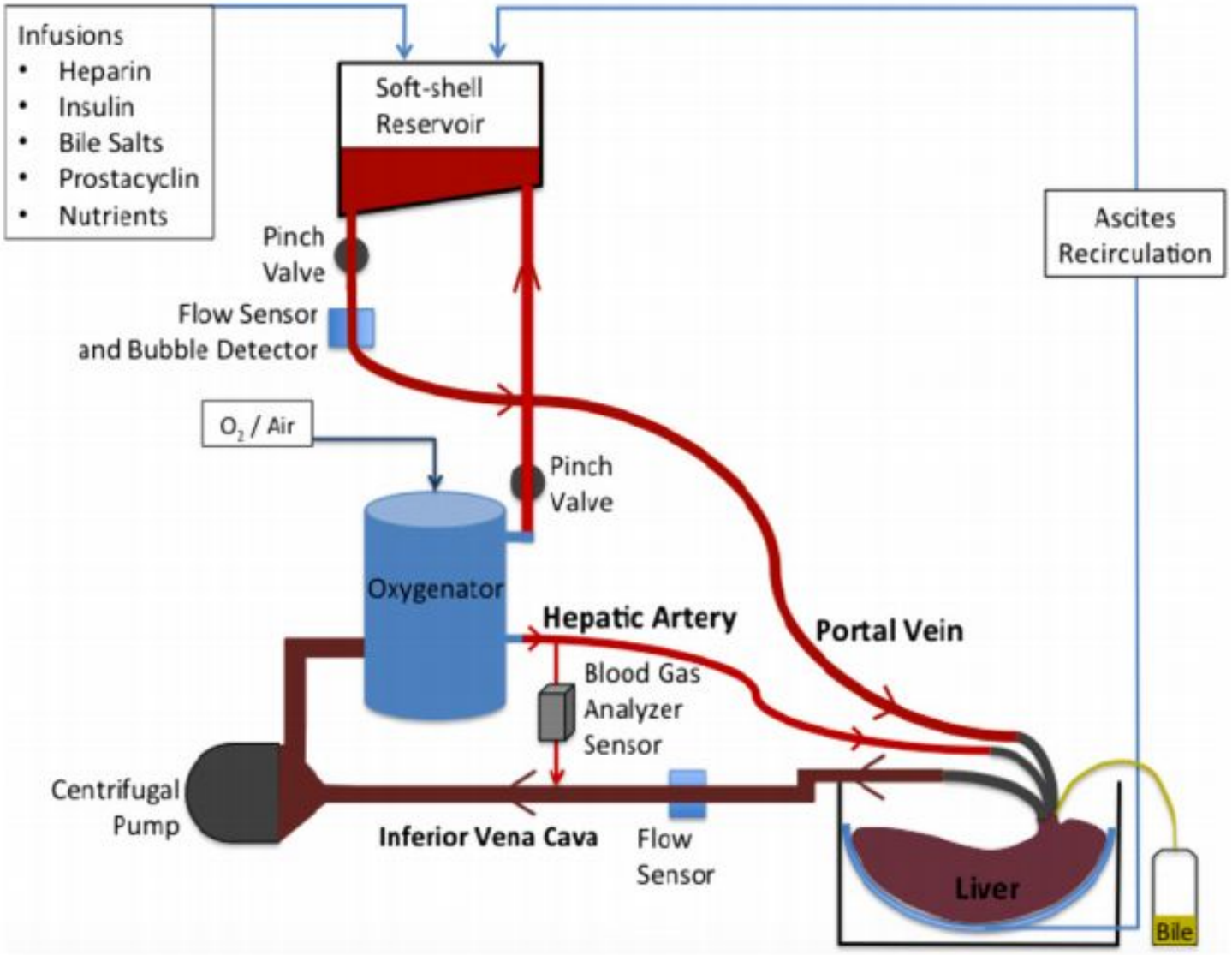
1) *The Metra device (OrganOx Ltd. and the University of Oxford, Oxford, UK);*
2) *The Organ Care System (OCS) Liver, разработанный TransMedics (Andover, MA, USA);*
3) *Liver Assist® (Assist, Groningen, the Netherlands);*
4) *The Cleveland NMP device (Cleveland Clinic. OH, USA).*

Metra (OrganOx)

-полностью автоматизированное устройство, обеспечивающее закрытую непрерывную перфузию через портальную вену и печеночную артерию при температуре перфузата 37°C.

-в Европе лицензирована для консервации органов до 24 часов (рекомендованное время перфузии 4-6 часов).





Ceresa, C. D. L., Nasralla, D., & Jassem, W. (2018). *Normothermic Machine Preservation of the Liver: State of the Art. Current Transplantation Reports, 5(1), 104–110.* doi:10.1007/s40472-018-0186-9

Liver Assist

- Полуавтоматизированное устройство, обеспечивающее закрытую пульсирующую перфузию печени через печеночную артерию и непрерывную через портальную вену. Обеспечивает возможность устанавливать температуру от 10°C до 37°C.

The Organ Care System (OCS)- полностью автоматизированное устройство, обеспечивающее пульсирующую перфузию через печеночную артерию и непрерывную через портальную вену.

The Cleveland NMP device- полуавтоматизированное устройство, обеспечивающее непрерывную перфузию.
Возможна работа в нормотермическом и субнормотермическом режимах.

Перфузат

1) **Переносчики кислорода;**

- Эритроциты (группа донора либо I Rh-отрицательная);
- Бесклеточные переносчики кислорода: HemopureTM (OPK Biotech, Cambridge, Massachusetts, USA), переносчик кислорода на основе Hb (HOC) - успешно прошли доклинические исследования;

2) **Коллоидные растворы;**

- Гелофузин (риск прионных болезней);
- Свежезамороженная плазма;
- Раствор Steen, богатый альбумином.

3) **Антибиотики;**

- Цефалоспорины
- Ванкомицин и др.

4) **Нутриенты;**

- Аминокислоты;
- Глюкоза;

5) **Противовоспалительные средства, антиоксиданты, антикоагулянты;**

6) **Вазодилататоры**;

- Эпопростенол (аналог простациклина);

7) **Таурохолевая кислота;**

8) **МСК**;

9) **Ми-РНК.**

Посттрансплантационные результаты

1) **Постреперфузионный синдром**

- осложнение, характеризующееся падением АД более чем на 30%, системной сосудистой резистентностью, повышением давления в легочной артерии и ЦВД.
- Трансплантация органов от доноров с расширенными критериями повышает риск развития данного осложнения;.
- Проведенные исследования доказали эффективность НМП в предотвращении развития постреперфузионного синдрома по сравнению с СХК;

2) **Ранняя органная недостаточность**

- По различным данным частота ранней органной недостаточности варьирует от 15 до 55% при использовании НМП;
- Большинство (2/3) случаев развития данного осложнения ассоциировано с использованием органов от асистолических доноров.
- НМП позволяет снизить риск развития ранней органной недостаточности по сравнению с СХК.

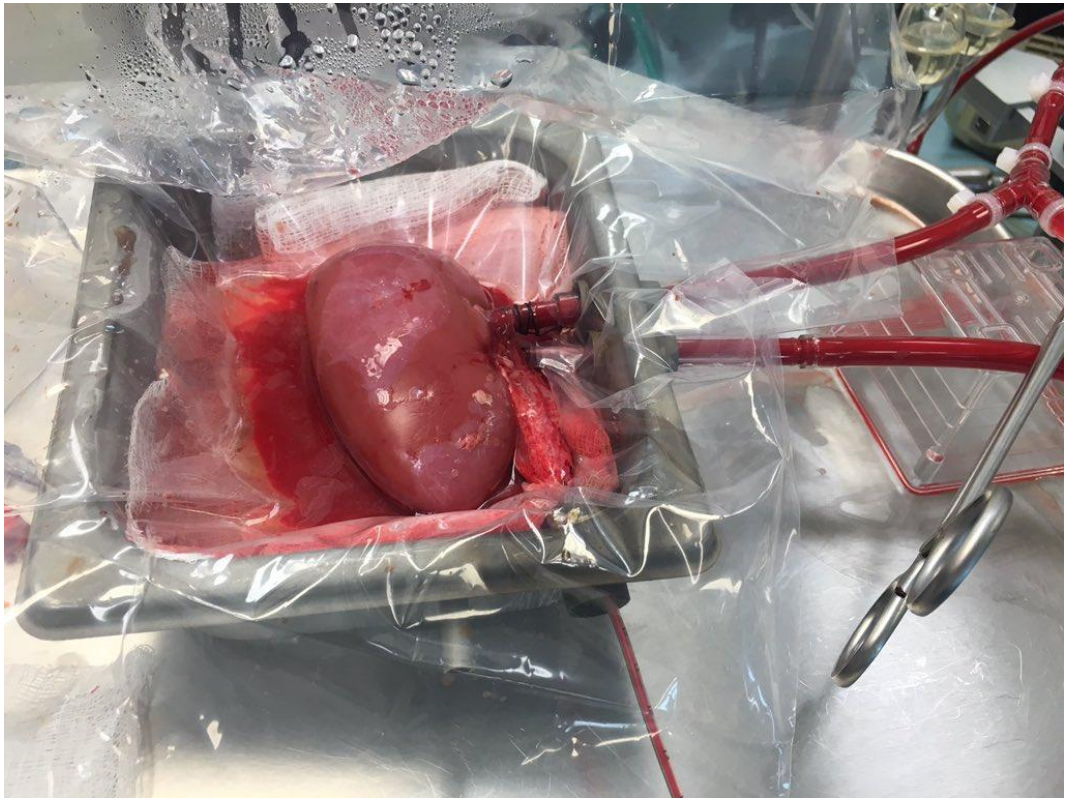
3) **Снижение пиков АЛТ и АСТ по сравнению с СХК**

4) **Реперфузионный синдром**

- Снижение риска развития реперфузионного синдрома при пересадке маргинальных графтов,
- При проведении безишемической пересадки (Ischemia free liver transplantation) данное осложнение не возникает даже при использовании печени с макростеатозом >80%.

Нормотермическая машинная перфузия почки

- Осуществляется при помощи технологии экстракорпоральной мембраной оксигенации с использованием перфузата с добавлением эритроцитов;
- Проведенное в 2017 г. исследование показало эффективность применения данного метода при пересадке почек от асистолических доноров.



Результаты применения НМП почек

	K01	K02	K05	K08	K09
Transplanted kidneys					
First CIT (h)	17·4	19·7	18·9	7·8	9·5
NMP (min)	60	60	60	60	60
Second CIT (min)	132	247	187	503	187
Anastomosis (min)	33	33	39	34	38
Total duration of ischaemia (h)	21·2	26·4	23·7	17·8	14·2
Recipients					
Age	30	68	55	49	45
Sex	M	F	M	M	M
HLA mismatch	0-1-1	2-1-0	2-2-0	2-1-0	2-1-0
Previous transplant	No	No	No	Yes 1	No
Dialysis	HD	CAPD	HD	HD	CAPD
Delayed graft function	No	No	Yes	No	No
Creatinine (μmol/l)					
Before transplant	834	558	733	741	588
7 days	115	550	681	600	311
1 month	101	143	514	155	175
3 months	106	143	408	116	167
6 months	124	192	292		
Acute rejection	No	No	No	No	No
Duration of hospital stay (days)	5	9	9	7	6

Hosgood, S. A., Thompson, E., Moore, T., Wilson, C. H., & Nicholson, M. L. (2017). *Normothermic machine perfusion for the assessment and transplantation of declined human kidneys from donation after circulatory death donors. British Journal of Surgery, 105(4), 388–394.* doi:10.1002/bjs.10733

Контролируемое оксигенированное согревание почки

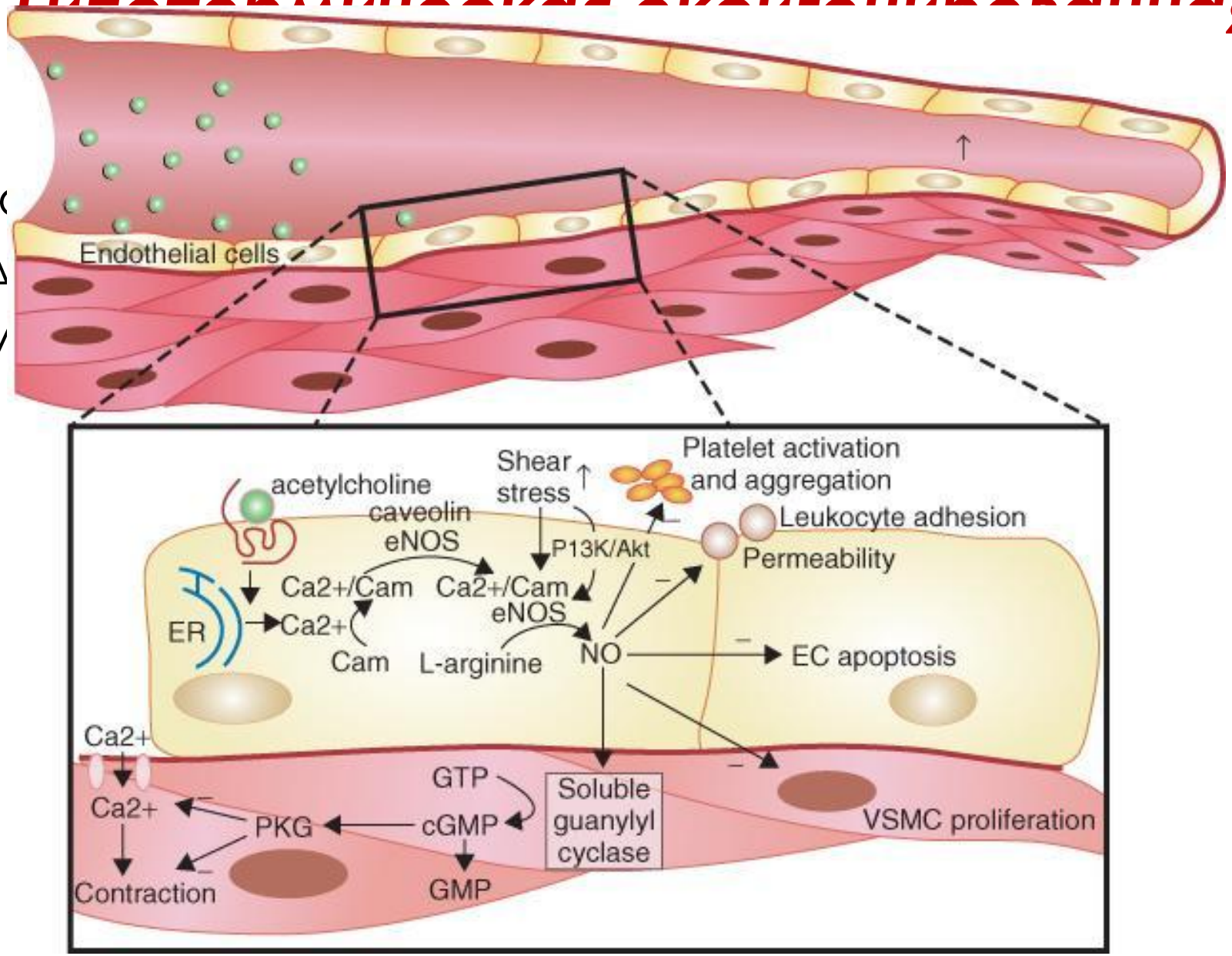
- Резкое изменение температуры после пересадки почки, подвергшейся длительной ГМП, повышает риск развития реперфузионного повреждения;
- Применение НМП для постепенного согревания (с 8 до 35^{0}С в течение 90 мин.) до пересадки снижает риск развития отсроченной функции трансплантата с **36.2%** до **5.6%**.

Гипотермическая оксигенированная

-осно

пред

(уси

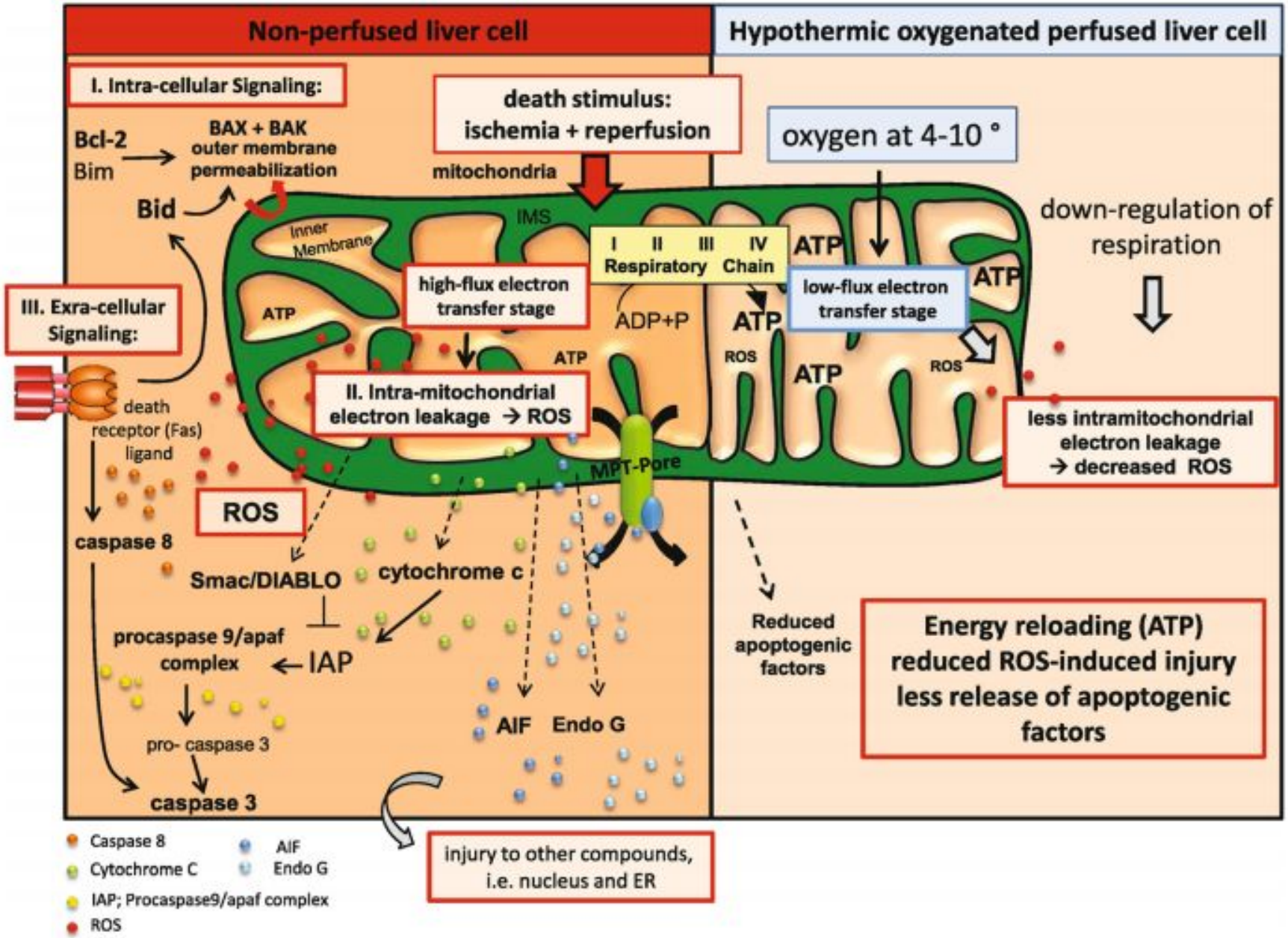


The Vascular Endothelium in Diabetes

Andrew Lansdown[1], Elizabeth Ellins[2] and Julian Halcox[2]

[1] *Cardiff University School of Medicine, Cardiff, UK*

[2] *Swansea University College of Medicine, Swansea, UK*



Schlegel, A., Kron, P., & Dutkowski, P. (2015). *Hypothermic Oxygenated Liver Perfusion: Basic Mechanisms and Clinical Application. Current Transplantation Reports, 2(1), 52–62.* doi:10.1007/s40472-014-0046-1

-В качестве перфузата наиболее часто используется стерильный изотонический раствор UW (**Belzer MPS®**);

-KPS-1®.

Constituents	Amount / 1000 mL
Calcium chloride (dihydrate)	0.068 g
Sodium hydroxide	0.70 g
HEPES (free acid)	2.38 g
Potassium phosphate (monobasic)	3.4 g
Mannitol (USP)	5.4 g
Glucose, beta D (+)	1.80 g
Sodium gluconate	17.45 g
Magnesium gluconate D (-) gluconic acid, hemimagnesiuim salt	1.13 g
Ribose, D (-)	0.75 g
Hydroxyethyl Starch (HES)	50.0 g
Glutathione (reduced form)	0.92 g
Adenine (free base)	0.68 g

http://www.hope-liver.com/technology/

-Напряжение O_2 в перфузате колеблется между 10 и 100 кПа;
-Давление в портальной вене не должно превышать **3 ммHg**;
-Перфузия осуществляется чаще через портальную вену (?) со скоростью **0.1мл/г печени/мин**.
-Температура перфузата **10ºC**.

Посттрансплантационные результаты

1) **Ранняя дисфункция трансплантата**

-НОРЕ снижает риск развития данного осложнения;

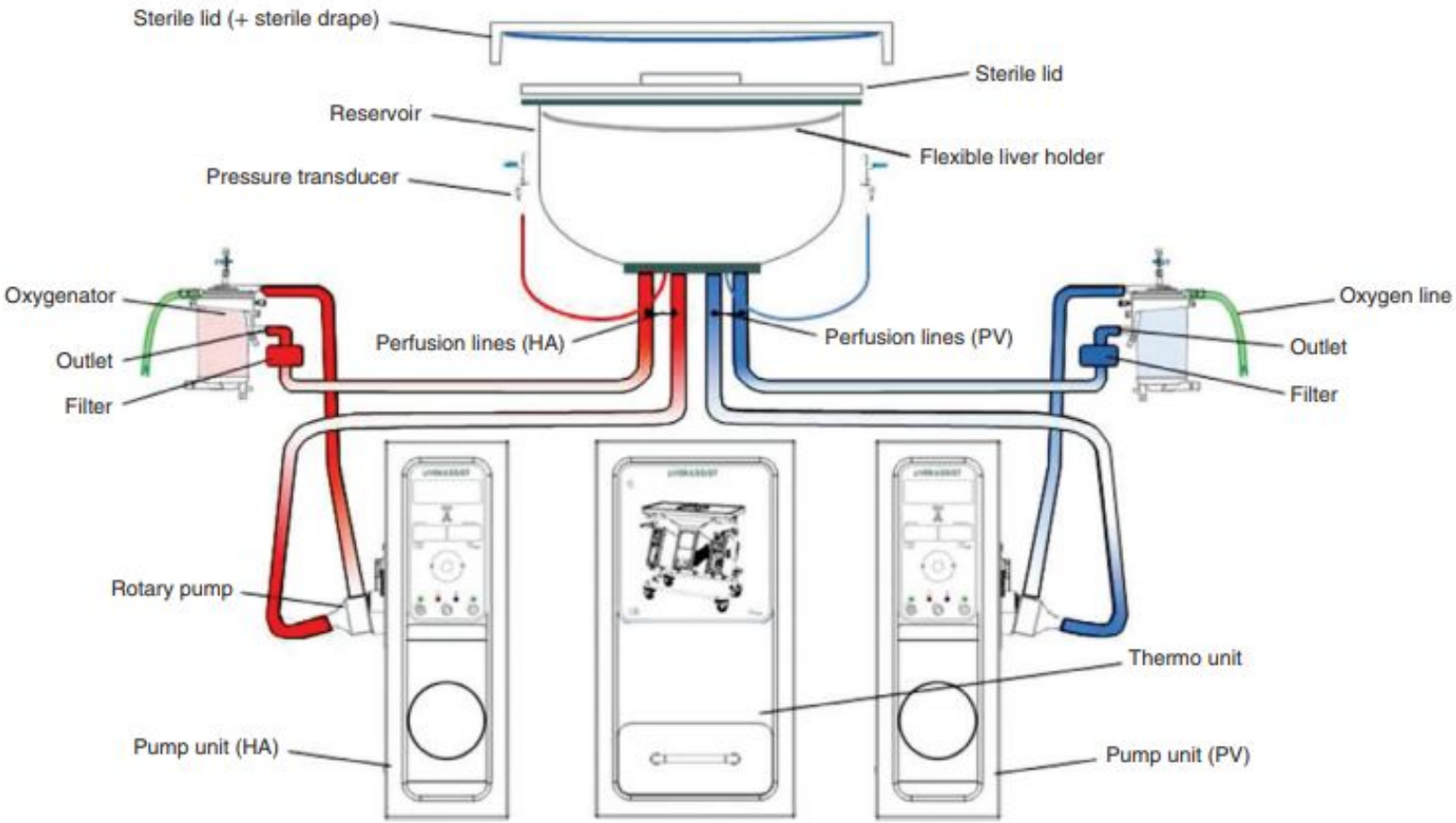
2) **Снижение уровня АСТ;**
3) **Снижение общего билирубина;**
4) **Билиарные стриктуры**

-данное осложнение встречается с частотой 5-25%;

-при использовании НОРЕ риск билиарных стриктур снижается.

DHOPE

-по печеночной артерии перфузат пульсирует под давлением **25 ммHg**, а в портальную вену поступает непрерывно под давлением **5 ммHg**.

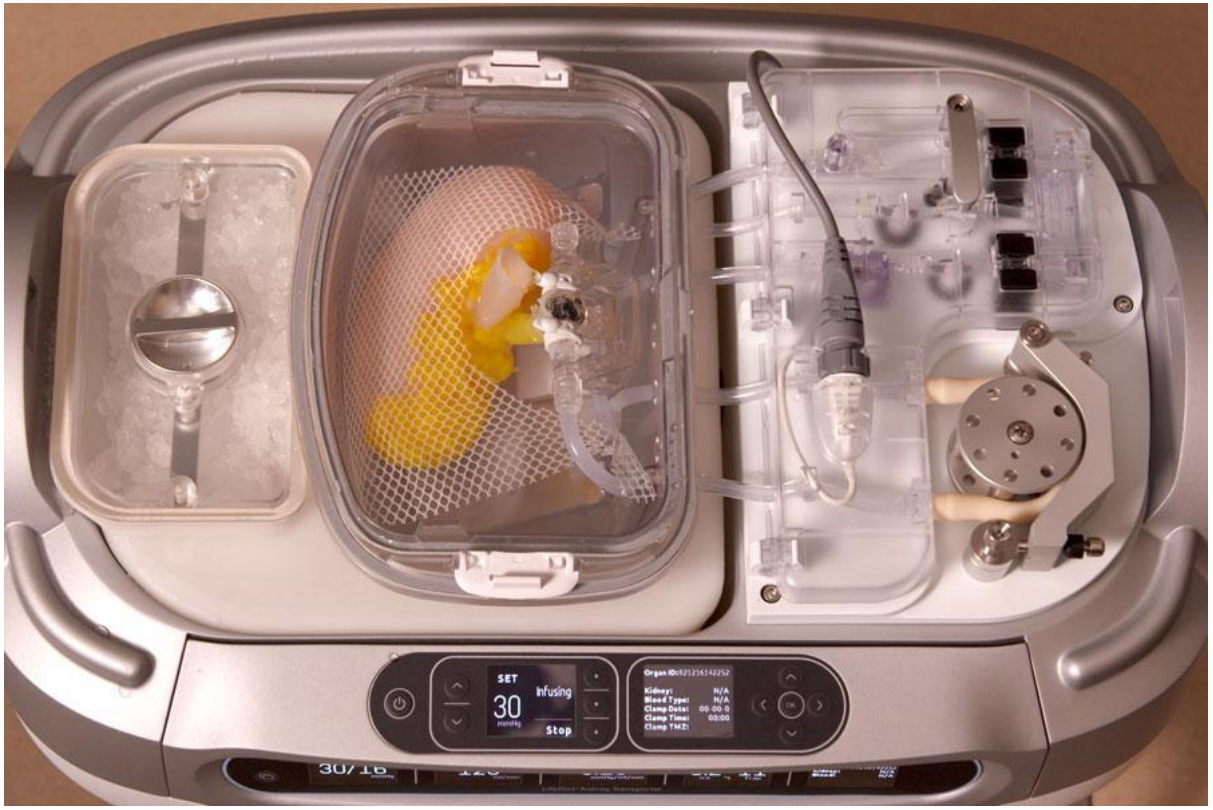


Van Rijn, R., Karimian, N., Matton, A. P. M., Burlage, L. C., Westerkamp, A. C., van den Berg, A. P., … Porte, R. J. (2017). *Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. British Journal of Surgery, 104(7), 907–917.* doi:10.1002/bjs.10515

Гипотермическая машинная перфузия почки

- Наиболее часто используемый метод МП при пересадке почки;
- Проводится при температуре 1–8^{0}С с использованием бесклеточного перфузата;

The LifePort Kidney Transporter (Organ Recovery Systems, Itasca, IL, USA)- обеспечивает пульсирующую перфузию почки под давлением 30 ммHg при температуре 4 °C.



Airdrive (AD)- обеспечивает непрерывную перфузию при температуре 4-8°C. Максимальный период перфузии- 14 часов.

Исследования доказали защитную роль пульсации в сохранении целостности эндотелия.

Assist BV,

обеспечивает пульсирующую перфузию при давлении 30/20 ммHg и температуре от 10 до 38°C.

Перфузат

- **Belzer MPS® UW Machine Perfusion Solution** (Bridge to Life, Columbia, SC, USA);
- **Кустодиол-N**- раствор, содержащий аминокислоты (глицин, аланин), дефероксамин, связывающий ионы Fe и производное гидроксамовой кислоты;
- **Кустодиол- N с добавлением Декстрана 40**.

Прогнозирование результатов пересадки

-В качестве прогностического критерия используется резистентность сосудов почки за последние 15 мин ГМП;

-Для расчета используется формула:

$$RR = \frac{\text{Давление (мм}Hg)}{\text{Скорость потока (мл/мин)}}$$

Variable	RR at 30 min HMP	RR at 1 h HMP	RR at 2 h HMP	RR at 4 h HMP	RR at end HMP
All	0.28 (0.04–3.83) n = 325	0.22 (0.04–2.70) n = 324	0.20 (0.04–1.97) n = 323	0.18 (0.03–1.58) n = 302	0.17 (0.02–1.10) n = 325
Donor type					
SCD	0.25 (0.05–3.83) n = 202	0.21 (0.04–2.70) n = 202	0.19 (0.04–1.97) n = 202	0.18 (0.03–1.58) n = 193	0.16 (0.02–1.10) n = 202
ECD	0.26 (0.04–1.47) n = 82	0.23 (0.07–0.79) n = 81	0.21 (0.06–0.66) n = 80	0.20 (0.05–0.57) n = 69	0.18 (0.03–0.51) n = 82
DCD	0.29 (0.08–3.4) n = 41	0.23 (0.09–2.62) n = 41	0.21 (0.09–1.72) n = 41	0.20 (0.08–0.79) n = 40	0.18 (0.07–0.88) n = 41
Early graft function					
IF	0.24 (0.05–2.08) n = 257	0.21 (0.04–2.7) n = 256	0.19 (0.04–0.99) n = 254	0.17 (0.03–0.84) n = 234	0.16 (0.02–0.64) n = 256
DGF	0.28 (0.04–3.83) n = 62	0.23 (0.08–2.58) n = 62	0.21 (0.07–1.97) n = 63	0.20 (0.08–1.58) n = 62	0.18 (0.07–1.10) n = 63
PNF	0.25 (0.12–0.68) n = 6	0.22 (0.17–0.47) n = 6	0.21 (0.14–0.43) n = 6	0.21 (0.11–0.35) n = 6	0.20 (0.12–0.31) n = 6

Sandal, S., Paraskevas, S., Cantarovich, M., Baran, D., Chaudhury, P., Tchervenkov, J. I., & Sapir-Pichhadze, R. (2018). *Renal resistance thresholds during hypothermic machine perfusion and transplantation outcomes - a retrospective cohort study. Transplant International, 31(6), 658–669.* doi:10.1111/tri.13146

Посттрансплантационные резултаты

1) **Отсроченная функция трансплантата**

-Применение ГМП снижает частоту ОФТ у всех типов доноров (со стандартными и расширенными критериями) по сравнению с СХК.

2) **Выживаемость в течение 1 года**

-ГМП повышает данный показатель в сравнении с СХК на 4-5%.

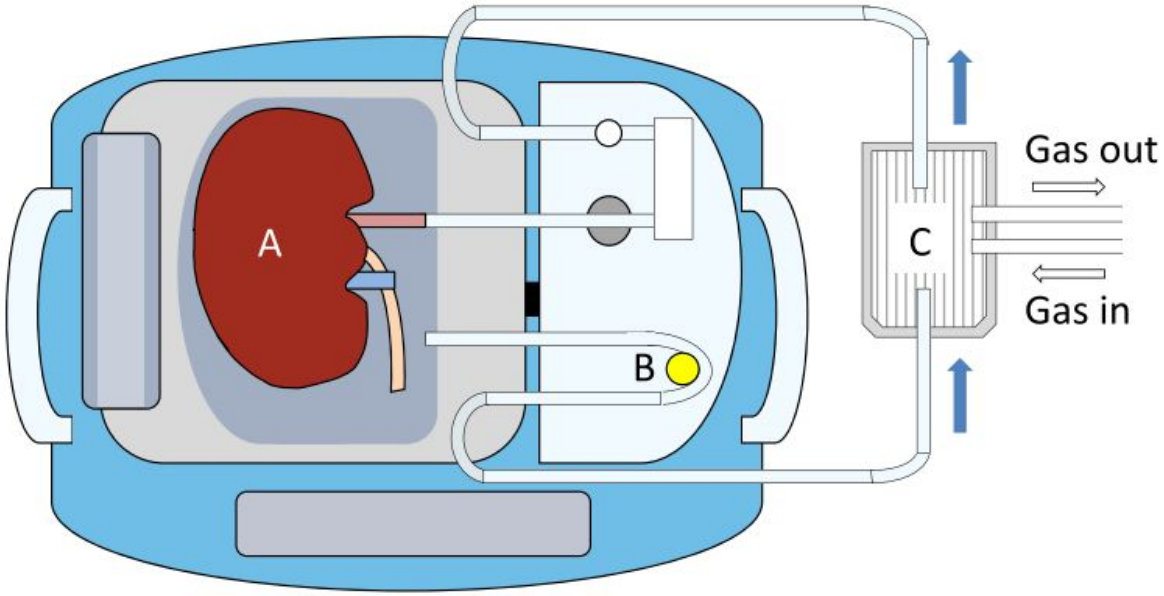
3) **Выживаемость в течение 3 лет**

-ГМП повышает данный показатель в сравнении с СХК на 4% у доноров со стандартными критериями и на 10% у маргинальных доноров.

4) **Снижение креатинина сыворотки крови**

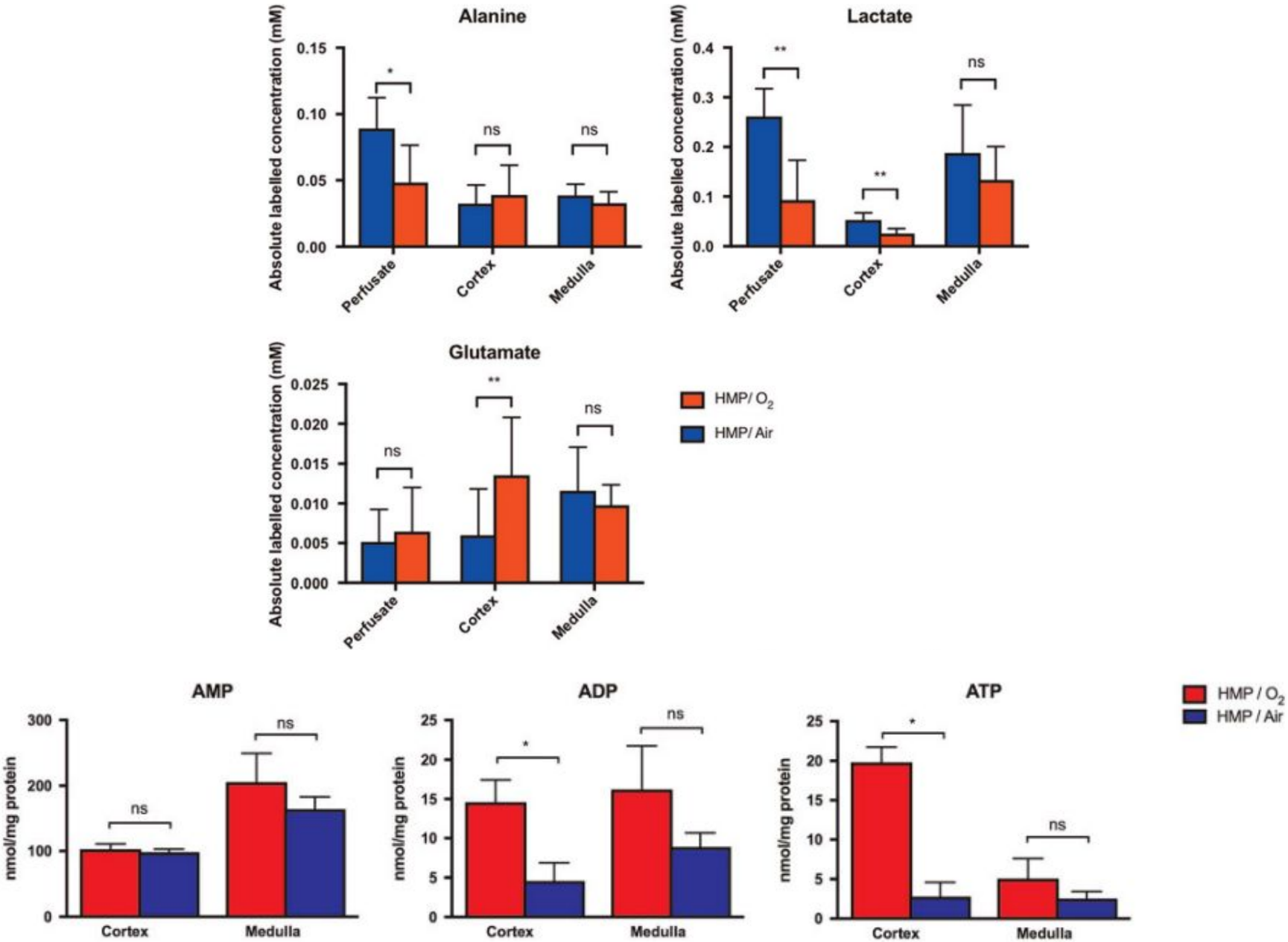
Гипотермическая оксигенированная перфузия почки (HOPE)

-проводится в течение 1-2 часов при температуре 10°C с использованием оксигенированного р-ра UW (95% O_2, 5% CO_2).

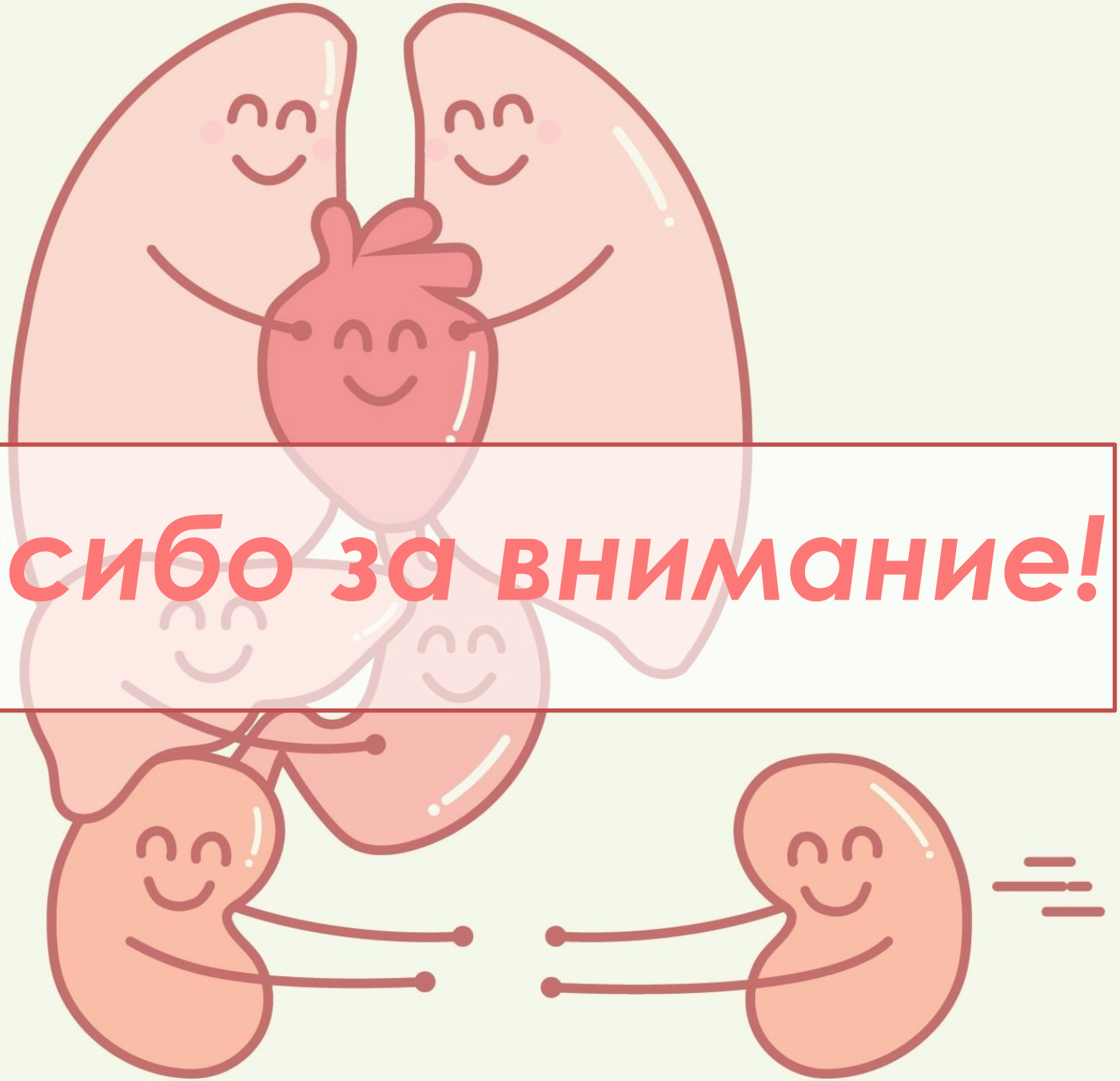


Patel, K., Smith, T. B., Neil, D. A., Thakker, A., Tsuchiya, Y., Higgs, E. B., … Ludwig, C. (2018). *The effects of oxygenation on ex vivo kidneys undergoing Hypothermic Machine Perfusion.*

Transplantation, 1. doi:10.1097/tp.0000000000002542



Patel, K., Smith, T. B., Neil, D. A., Thakker, A., Tsuchiya, Y., Higgs, E. B., … Ludwig, C. (2018). *The effects of oxygenation on ex vivo kidneys undergoing Hypothermic Machine Perfusion. Transplantation, 1.* doi:10.1097/tp.0000000000002542



Спасибо за внимание!