

Jeffrey Dellavolpe, Roland Amathieu и Ali Al-Khafaji
Перевод: А.Ф. Минов

Острая печеночная недостаточность (ОПечН), также известная как фульминантная печеночная недостаточность (ФПечН), включает спектр клинических состояний, характеризующихся острым повреждением печени, тяжелой печеночно-клеточной недостаточностью и печеночной энцефалопатией. Ежегодно в Соединенных Штатах приблизительно у 2000 человек развивается ФПечН, которая характеризуется высокой летальностью¹. Потеря функции гепатоцитов запускает развитие синдрома полиорганной дисфункции, который приводит к смерти, даже когда печень начала восстанавливаться. Осложнения ФПечН включают энцефалопатию, отек мозга, сепсис, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), гипогликемию, коагулопатию, желудочно-кишечное кровотечение, панкреатит и острое повреждение почек (ОПП). Токсичность ацетаминофена, лекарственная идиосинкразия и гепатотропные вирусы остаются наиболее распространенными причинами ФПечН в Соединенных Штатах. ФПечН составляет от 5 до 6% всех трансплантаций печени, что в настоящее время является единственным доказанным и радикальным вариантом лечения для пациентов, у которых вряд ли может произойти спонтанное выздоровление. К сожалению, многие пациенты умирают прежде, чем находится подходящий орган. Таким образом, основные медицинские вмешательства при ОПечН, проводимые в отделении интенсивной терапии, являются поддерживающими. Альтернативные перепланировочные стратегии по замещению функции печени в настоящее время проходят клинические исследования.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термины фульминантная печеночная недостаточность и острая печеночная недостаточность часто используются как синонимы. ФПечН определяется как наличие энцефалопатии (независимо от степени) и коагулопатии (международное нормализованное отношение [МНО] > 1,5) в течение 26 недель после появления симптомов у пациентов без предшествующей истории заболеваний печени. Начиная с первоначального определения ФПечН, предложенного Trey и Davidson в 1970 году, появилось несколько других классификаций (блок 96-1)²⁻⁶. В разных классификациях интервал между возникновением симптомов или желтухи и появлением энцефалопатии позволяет группировать пациентов с аналогичными причинами, клиническими проявлениями и прогнозом.

ЭТИОЛОГИЯ

Вирусные гепатиты остаются наиболее распространенной идентифицируемой причиной ФПечН в развивающихся странах, тогда как токсичность ацетаминофена и лекарственная идиосинкразия остаются наиболее частыми причинами ФПечН в Соединенных Штатах и Европе. И прогноз, и лечение отчасти зависят от этиологии ФПечН.

Токсичность ацетаминофена

Преднамеренная или случайная передозировка ацетаминофена является основной причиной ФПечН в Соединенных Штатах и составляет от 40 до 50% случаев⁷. Тщательно собранный анамнез позволяет установить принятую дозу; концентрация в крови может подтвердить причину, но она может быть не повышена в случае непреднамеренной передозировки. Дозы, считающиеся нетоксичными (< 4 г/день у взрослых), могут вызывать гепатотоксичность, если имеются другие сопутствующие факторы, такие как употребление алкоголя, голодание или нутритивная недостаточность. Гепатотоксичность обычно развивается в течение 1–2 дней после передозировки, а уровни циркулирующей аланинаминотрансферазы (АлАТ) и значение МНО достигают пика на третий день. Продолжающееся увеличение МНО после 3-го дня связано с плохим прогнозом. Хотя ацетаминофен традиционно не вызывает повреждение почек, имеются сообщения о нефротоксичности в случае передозировки даже при отсутствии некроза печени⁸.

При фазе I метаболизма ацетаминофена под действием ферментов цитохрома P₄₅₀ 2E1 образуется промежуточное токсическое вещество, N-ацетил-p-бензохинонимин (NAPQI), которое быстро детоксицируется печеночным глутатином в нетоксичный метаболит (фаза II). В обычных условиях синтезируется небольшое количество NAPQI. Однако при передозировке из-за истощения запасов глутатиона накапливается неконъюгированный NAPQI, вызывая гепатоцеллюлярный некроз. Степень повреждения печени зависит как от количества принятого ацетаминофена, так и от количества образовавшегося NAPQI, поэтому приятая доза не коррелирует с общим прогнозом⁹. Индукторы ферментов, такие как алкоголь, противосудорожные препараты и сигаретный дым, могут усилить гепатотоксичность ацетаминофена.

Лекарственная идиосинкразия

Лекарственное повреждение печени является основной причиной смерти у пациентов с ФПечН в западных странах (блок 96-2). Наиболее частыми причинами лекарственного повреждения печени являются антибиотики (амоксциллин-клавуланат, тетрациклины и макролиды), противотуберкулезные препараты (изониазид, пипразинамид), противосудорожные препараты, антидепрессанты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и галотан. Диагноз лекарственного повреждения печени должен ставиться диагнозом исключения¹⁰. Доза, длительность и печеночный метаболизм препарата – все это может играть роль в развитии лекарственного повреждения печени. При ФПечН вследствие лекарственной токсичности в процессе лечения следует как можно скорее отменить все неосновные лекарства.

Большинство идиосинкразических реакций обусловлено каким-то одним лекарством, но в некоторых случаях

БЛОК 96-1

Классификации острой печеночной недостаточности

TREY И DAVIDSON²

Фульминантная печеночная недостаточность: развитие ПЭ в течение 8 недель от появления первых симптомов заболевания

БРИТАНСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ⁶

Острая печеночная недостаточность (включает только пациентов с энцефалопатией)

Подклассификация в зависимости от интервала времени от начала желтухи до развития ПЭ

- Сверхострая печеночная недостаточность: от 0 до 7 дней
- Острая печеночная недостаточность: от 8 до 28 дней
- Подострая печеночная недостаточность: от 29 до 72 дней
- Острая печеночная недостаточность с поздним началом: от 56 до 182 дней

ФРАНЦУЗСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ³

Острая печеночная недостаточность: быстро прогрессирующее ухудшение функции печени

Тяжелая острая печеночная недостаточность: протромбиновое время или активность фактора V менее 50 % от нормы с или без ПЭ

Подклассификация

- Фульминантная печеночная недостаточность: ПЭ в течение 2 недель от начала желтухи
- Субфульминантная печеночная недостаточность: ПЭ между 3 и 12 неделями от начала желтухи

МЕЖДУНАРОДНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ⁵

Острая печеночная недостаточность (возникновение ПЭ в течение 4 недель от появления симптомов)

Подклассификация

- Острая печеночная недостаточность – сверхострая: в течение 10 дней
- Острая печеночная недостаточность – фульминантная: от 10 до 30 дней
- Острая печеночная недостаточность – без уточнения
- Подострая печеночная недостаточность (развитие асцита и/или ПЭ в срок от 5 до 24 недель после появления симптомов)

ПЭ – печеночная энцефалопатия.

может быть вовлечено и несколько. Факторы риска включают пол, возраст, ожирение, предшествующее заболевание печени и одновременный прием нескольких гепатотоксичных препаратов. Большинство идиосинкразических реакций происходят в течение 4–6 недель после начала лечения, хотя в редких случаях лекарственная идиосинкразия имела место и спустя месяцы или годы.

Идиосинкразическое повреждение печени опосредуется несколькими механизмами, включая нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция, повреждение трансмембранных транспортных насосов, таких как связанный с множественной лекарственной устойчивостью белок-3, опосредованное T-клетками иммунологическое повреждение, запуск апоптоза с помощью фактора некроза опухоли-альфа и подавление митохондриального бета-окисления¹¹.

Гепатотоксичные травяные лекарства (кава кавы, зверобой) и некоторые пищевые добавки являются причиной ФПечН у значительной части пациентов¹². Отравление грибами из-за употребления *бледной поганки* относительно распространено в Европе, спорадические случаи происходят и в Соединенных Штатах. Выраженные мускариновые эффекты, такие как пототделение или водянистая диарея, появляются на раннем этапе, тогда как ФПечН обычно развивается через 4–8 дней после приема грибов. Редкими причинами ФПечН являются другие токсины (например четыреххлористый углерод, желтый фосфор, афлатоксины). Роль биопсии печени в диагностике

лекарственного повреждения печени противоречива; вопрос о биопсии печени может быть рассмотрен, когда подозревается повреждение печени лекарствами, которые обычно его не вызывают, а также для исключения других частых причин и оценки прогноза¹⁰. Лечение N-ацетилцистеином (НАС) улучшает выживаемость без трансплантации по сравнению с плацебо и может быть использовано при лекарственном повреждении печени¹⁴.

Вирусные гепатиты

Вирусный гепатит является важной причиной ФПечН во всем мире. Хотя развитие ФПечН из-за вирусных гепатитов встречается редко (0,2–0,4 % для гепатита А, 1–4 % для гепатита В), печеночная недостаточность может возникать из-за широкой распространенности этих вирусов. Существует значительный географический разброс в отношении подтипов: вирус гепатита В (HBV) является распространенной причиной ФПечН на Дальнем Востоке, тогда как вирус гепатита Е (HEV) чаще встречается на индийском субконтиненте¹⁵, а большинство трансплантаций печени в Соединенных Штатах по поводу вирусных гепатитов обусловлены поражением печени вирусами гепатита А (HAV) и В (HBV).

Вирусный гепатит А ассоциирован с более высоким риском развития ФПечН, если инфицирование происходит в пожилом возрасте. Таким образом, вакцинация рекомендуется взрослым, отправляющимся из развитых стран в эндемичные районы. Была признана актуальность HAV как причины ФПечН у пациентов с уже имеющимся хроническим заболеванием печени, и HAV-вакцинация была предложена для этой группы высокого риска. Постконтактная профилактика с использованием иммунного сывороточного глобулина может снизить частоту инфицирования HAV, но только при введении в течение 14 дней после контакта.

Вирусный гепатит В может привести к ФПечН при острой первичной HBV-инфекции, при его реактивации у пациентов с хронической HBV-инфекцией или суперинфекции вирусом гепатита D (HDV). Острая инфекция HBV диагностируется путем обнаружения антител иммуноглобулина M (IgM) против сердцевинного антигена гепатита В (HBcAg). У значительного числа пациентов в сыворотке отсутствуют поверхностный антиген (HBsAg) и ДНК вируса гепатита В. Пациенты с низким уровнем или отсутствием HBsAg и ДНК вируса гепатита В обычно имеют лучший прогноз и более низкую частоту рецидивов после ортотопической трансплантации печени (ОТП). ФПечН после реактивации хронического гепатита В была описана главным образом у пациентов с ослабленным иммунитетом и обычно ассоциируется с субфульминантным течением и плохим прогнозом.

ФПечН наблюдается в 2,5–6 % случаев HDV. Сочетанная инфекция HBV и HDV или суперинфекция HDV у пациентов с хроническим гепатитом В также может вызывать ФПечН. Частота коинфекции выше при внутривенной наркомании. Диагноз острого гепатита D (HDV) основывается на обнаружении антигена HDV, IgM-антител против HDV или РНК HDV.

Вирусный гепатит Е (HEV) редко встречается в западных странах, но может встречаться у путешественников в эндемичные районы. У беременных женщин, инфицированных HEV, вероятность развития ФПечН выше. Диагноз ставится путем обнаружения IgM-антител против HEV.

Другие вирусы также участвуют в патогенезе ФПечН (блок 96-2).

БЛОК 96-2

Классификация острой печеночной недостаточности по этиологии

ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АЦЕТАМИНОФЕНА

ПОВРЕЖДЕНИЕ ВСЛЕДСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ИДИОСИНКРАЗИИ

Вещества, часто ассоциированные с ОПечН

Изониазид
Вальпроаты
Галотан
Фенитоин
Сульфаниламид
Пропилтиоурацил
Амиодарон
Дисульфирам
Далсон
Бромфенак
Троглитазон
Зидовудин
Ламивудин
Ламотриджин
Гатифлоксацин
Метотрексат

Вещества, которые могут быть ассоциированы с ОПечН

Экстази
Кокаин
Фенциклидин

Вещества, наиболее редко ассоциированные с ОПечН

Карбамазепин
Офлоксацин
Кетоконазол
Лизиноприл
Никотиновая кислота
Лабеталол
Этопозид
Имипрамин
Интерферон альфа
Флутамид
Толкапон
Нефазодон
Пероральные контрацептивы

Комбинация веществ с повышенной гепатотоксичностью

Алкоголь-ацетаминофен
Триметоприм-сульфаметоксазол
Рифампицин-изониазид
Амоксициллин-клавулоновая кислота

Вирусные гепатиты

Гепатит А, В, С, D, E, G
Герпесвирус человека
Цитомегаловирус
Вирус Эпштейн-Барра
Вирус простого герпеса
Вирус ветряной оспы
Парамиксовирус
Парвовирус B19
Аденовирус
Тогавирус
Парвовирус
SEN-вирус
ТТ-вирус (Transfusion Transmitted virus – вирус, передающийся при переливании крови)
Вирус Желтой лихорадки

Токсины

Тетрахлорметан

Бледная поганка

Желтый фосфор
Токсины растительного происхождения

Сосудистые

Ишемические
Веноокклюзионная болезнь
Синдром Бадда-Киари
Инфильтративное поражение опухоли
Неходжкинская лимфома

Разные

Болезнь Вильсона
Аутоиммунный гепатит
Острая жировая дистрофия печени у беременных
Синдром Рейе

БЛОК 96-3

Различные прогностические критерии, используемые для трансплантации печени у пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью

КРИТЕРИИ КОРОЛЕВСКОГО КОЛЛЕДЖА¹⁸

Передозировка ацетаминофена

- рН артериальной крови < 7,3 (независимо от степени энцефалопатии)
- или
- ПВ > 100 сек (МНО > 6,5) и
- Креатинин сыворотки > 3,4 мг/дл (> 300 мкмоль/л) и
- Печеночная энцефалопатия III или IV степени

Повреждение печени, не ассоциированное с приемом ацетаминофена

Острая форма (временной интервал между желтухой и энцефалопатией < 7 дней):

- ПВ > 100 сек (МНО > 6,5) (независимо от степени энцефалопатии) или любые три признака из следующих:
- Возраст < 10 или > 40 лет
- Не-А, не-В гепатит, галотановый гепатит, лекарственная идиосинкразия
- Подострая форма: развитие энцефалопатии > 7 дней
- Билирубин сыворотки 17,4 мг/дл (300 мкмоль/л)
- ПВ > 50 сек

КРИТЕРИИ КЛИШИ¹⁹

- Энцефалопатия III или IV степени
- и
- Фактор V < 20% у пациентов < 30 лет
- или
- Фактор V < 30% у пациентов > 30 лет

СОДЕРЖАНИЕ В СЫВОРОТКЕ Gc ГЛОБУЛИНА²⁰

Снижение уровня Gc глобулина вследствие некроза гепатоцитов

СОДЕРЖАНИЕ В СЫВОРОТКЕ α-ФЕТОПРОТЕИНА

Последовательное увеличение с 1-го по 3-й день коррелирует с выживаемостью

БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ²²

Некроз 70% гепатоцитов соответствует летальности 90%

ПЭ – печеночная энцефалопатия; Gc – плазменный белок системы группоспецифического компонента; МНО – международное нормализованное отношение; ПВ – протромбиновое время.

улучшается при родоразрешении. Другие редкие причины ФПечН – аутоиммунный гепатит, неходжкинская лимфома, тепловой удар или синдром Рейе.

ШКАЛЫ ПРОГНОЗА

Выживаемость пациентов с ФПечН зависит от многих факторов, включая этиологию, возраст, тяжесть печеночной дисфункции, степень некроза печени, характера осложнений и продолжительности течения. Летальность у пациентов с энцефалопатией IV степени без ОТП составляет более 80%. Успешное использование ОТП при ФПечН привело к необходимости разработки прогностических критериев для отбора пациентов, которым с высокой вероятностью этот метод лечения позволит выжить. Существуют различные прогностические критерии (блок 96-3). Многие из них подвергаются критике, потому что они приравнивают смерть к трансплантации печени, которая ложно повышает положительную прогностическую ценность любых прогностических критериев¹⁷.

У пациентов с передозировкой ацетаминофена, вирусным гепатитом А, ишемическим повреждением печени или ОПечН вследствие беременности кратковременная выживаемость без трансплантации составляет более 50%.

Другие этиологические факторы

Сердечно-сосудистые, метаболические и другие расстройства составляют являются причиной ФПечН в 2–10% случаев. Острая ишемия печени вследствие шока может приводить к гепатоцеллюлярному некрозу; однако прогноз остается хорошим, если причина, обусловившая развитие шока, устранена. Прогноз хуже, когда ФПечН вызвана другими причинами, такими как острая форма синдрома Бадда-Киари, веноокклюзионная болезнь или злокачественные новообразования с нарушением кровообращения в печени. ФПечН редко является первым проявлением болезни Вильсона, более характерным является хроническое течение заболевания. Острая жировая дистрофия печени у беременных встречается редко, возникает в третьем триместре беременности и обычно

Краткосрочная выживаемость без трансплантации ниже (< 25%) у пациентов с ФПечН вследствие неустановленной причины или при ФПечН, обусловленной такими факторами, как препараты, отличные от ацетаминофена, вирусный гепатит В, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, синдром Бадда-Киари или рак. Прогностические критерии Королевского колледжа являются наиболее широко используемыми как в случае ФПечН, обусловленной приемом ацетаминофена, так и при ФПечН, не связанной с приемом ацетаминофена (блок 96-3). Эти критерии обладают приемлемой предиктивностью в отношении вероятности летального исхода и необходимости трансплантации у пациентов с ФПечН.

Другие подходы включают использование критериев Клиши¹⁹, основанные на определении активности фактора свертывания V, определение соотношения факторов свертывания VIII/V, серию измерений уровня α -фетопротейна и определение в сыворотке уровня Gc глобулина. Объем печени уменьшается по мере прогрессирования заболевания, и его измерение с помощью компьютерной томографии (КТ) может помочь оценить прогноз. Другими предложенными маркерами неблагоприятного прогноза являются уровень фосфата в сыворотке крови выше 1,2 ммоль/л на 2-й или 3-й день, концентрация лактата в крови более 3,0 ммоль/л или оценка по шкале MELD (Модель терминальной стадии Заболеваний Печени) выше 32 баллов^{21,22}. Было показано, что индекс Исследовательской Группы Острой Печеночной Недостаточности (the Acute Liver Failure Study Group), который состоит из комбинации клинических маркеров и измерения биомаркера апоптоза M30, по сравнению с критериями Королевского Колледжа или оценкой по шкале MELD, лучше прогнозирует исход заболевания²³.

РОЛЬ БИОПСИИ ПЕЧЕНИ

Биопсия печени может подтвердить подозреваемую причину ФПечН и определить степень некроза гепатоцитов. Некроз более 70% в биоптате печени ассоциирован с 90% летальностью без трансплантации²⁴. Поскольку коагулопатия препятствует безопасной чрескожной биопсии печени, часто предпочтительным является трансюгулярный доступ. Биопсия печени может помочь исключить скрытое злокачественное новообразование, предоставить информацию об этиологии поражения и оценить способность печени к регенерации.

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОПЕЧН

Независимо от этиологии ФПечН ее клинические проявления отличаются от хронической печеночной недостаточности. Совокупность проявлений обычно включает в себя неспецифические симптомы, такие как общее недомогание и тошноту, за которыми следует развитие желтухи, резкое наступление ухудшения сознания и кома. Отличительными признаками ФПечН являются нарушение сознания и увеличение МНО. Лабораторные данные, которые позволяют подтвердить диагноз, включают высокий уровень аспаратаминотрансферазы (АсАТ)/аланинаминотрансферазы (АлАТ), повышение концентрации общего билирубина, низкий уровень глюкозы и метаболический ацидоз и/или респираторный алкалоз при исследовании кислотно-основного состояния артериальной крови. У пациентов с субфульминантной печеночной недостаточностью наблюдается более постепенное начало печеночной недостаточности,

которая сопровождается асцитом, почечной недостаточностью и ассоциирована очень плохим прогнозом.

Величина максимального повышения уровня аминотрансфераз и скорость снижения не влияют на прогноз. При спонтанном восстановлении концентрация билирубина в сыворотке и МНО нормализуются, тогда как при прогрессировании заболевания уровень билирубина продолжает увеличиваться (из-за внутрипеченочного холестаза), а МНО остается увеличенным, несмотря на снижение концентрации АлАТ. Высокая летальность при ФПечН обусловлена такими осложнениями, как отек головного мозга, почечная недостаточность, сепсис, панкреатит и сердечно-легочный коллапс.

Энцефалопатия

Наличие энцефалопатии у пациента позволяет отличить ФПечН от тяжелого течения острого гепатита. Начало энцефалопатии часто бывает резким и иногда может предшествовать появлению желтухи. Возбуждение, спутанность сознания и гиперкинезы являются обычными, но кратковременными симптомами, которые быстро сменяются наступлением кома. Общий прогноз для пациентов со стабильной энцефалопатией I/II степени является хорошим, тогда как прогноз для пациентов с энцефалопатией III/IV степени хуже. В случаях передозировки ацетаминофена энцефалопатия обычно возникает на третий или четвертый день после приема внутрь и быстро прогрессирует до уровня IV степени в течение 24–48 часов.

Патофизиология печеночной энцефалопатии, вероятно, связана с набуханием астроцитов и отеком головного мозга из-за синергического эффекта избытка аммиака и воспаления, хотя точные молекулярные механизмы, лежащие в основе, неизвестны^{25,26}. Недавно синтезированный глутамин переносится из цитоплазмы в митохондрии, где метаболизируется глутаминазой с образованием глутамата и аммиака. Образование аммиака в митохондриях может достигать чрезвычайно высоких уровней, приводящих к открытию митохондриальных пор, продукции свободных радикалов и потенциальному окислительному повреждению компонентов митохондрий. Повышенная концентрация аммиака в сыворотке усугубляется уменьшением синтеза мочевины в поврежденной печени²⁷. Эндогенные вещества, ложные нейротрансмиттеры, короткоцепочечные жирные кислоты, бензодиазепины и γ -аминомасляная кислота являются дополнительными факторами, которые могут приводить к энцефалопатии.

На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) обычно наблюдается диффузное замедление активности коры и высоко-амплитудные волновые формы с частотой 5–7 циклов в секунду. Субклиническая судорожная активность часто присутствует у пациентов с энцефалопатией III или IV степени, подчеркивая важность мониторинга ЭЭГ у этих пациентов. Было показано, что профилактическая терапия фенитоином уменьшает как судорожную активность, так и отек головного мозга²⁸.

Отек головного мозга

Отек головного мозга наблюдается у 75–80% пациентов, у которых энцефалопатия прогрессирует до степени IV, и является основной причиной летальности у этих пациентов. Механизм (механизмы), ответственные за отек головного мозга, до конца не изучены, но, вероятно, включают церебральную гиперемию, вазогенный отек из-за нарушения гематоэнцефалического барьера, цитотоксичность из-за осмотического воздействия аммиака, глутамина и других аминокислот, а также повреждающее действие провоспалительных цитокинов,

Терапия компонентами крови играет центральную роль в развитии и практике многочисленных медицинских достижений, особенно в современной хирургии. Только в последние годы переливание донорской крови больше не считается необходимым для широкого круга медицинских и хирургических состояний¹. Теперь можно провести большинство неосложненных крупных операций без использования компонентов аллогенной крови. Переливание компонентов крови обычно является поддерживающей терапией для коррекции одного или нескольких гематологических дефицитов до тех пор, пока основной процесс заболевания не будет контролироваться или корригироваться. В течение последнего десятилетия произошел переход от внимания к донорам к одному из методов контроля пациентов при терапии компонентами крови. Стандартным при проведении терапии компонентами аллогенной крови в клинической практике является трехэтапный подход к коррекции гематологических нарушений у пациента². Важное значение имеет внимание к точной диагностике гемопоэтических нарушений, минимизации кровопотери и повышению толерантности к гематологическому дефициту. Прежде чем принять решение о переливании компонентов крови, необходимо надлежащим образом рассмотреть диапазон доступных терапевтических вариантов и их потенциальную опасность³.

Терапия компонентами крови и ее непосредственные конечные результаты являются частью процесса лечения пациента. Хотя подходящие конечные точки могут быть достигнуты с точки зрения измеряемых параметров или немедленного клинического ответа, клиницист нуждается в доказательствах того, что эти традиционные суррогатные конечные точки являются релевантными и коррелируют с клиническими результатами для пациента. Во многих вопросах, касающихся гемотрансфузионной тактики, данные проспективных рандомизированных исследований недоступны, и клиницист должен основывать терапию на хорошем понимании проблемы с точки зрения патофизиологии и показателей тяжести состояния. Решение о проведении гемотрансфузии может быть трудным, и в настоящее время ведутся дискуссии о показаниях для использования различных компонентов аллогенной крови⁴. Ненужную трансфузию аллогенной крови можно избежать или свести к минимуму, обратив внимание на клиническую ситуацию, гематологический дефект, возможные альтернативы и оценив показания для применения компонентов крови и их потенциальные опасности. Концепция альтернатив гемотрансфузии может быть опротестована как неуместная, так как большинство так называемых альтернатив являются по сути оптимальными подходами к лечению пациентов. В настоящее время имеются доказательства, подтверждающие преимущества рестриктивной трансфузионной тактики у гемодинамически стабильных пациентов с уровнем гемоглобина выше 70 г/л^{5,6}. При коррекции кислородтранспортной функции пациента, используется трехэтапный подход,

оптимизирующий эритроцитарную массу, минимизирующий кровопотерю и повышающий переносимость анемии в краткосрочной перспективе, что позволяет предотвратить ненужную аллогенную трансфузию при большинстве неосложненных плановых хирургических вмешательств². Этого можно достичь путем выявления пациентов с высоким риском кровотечения, уделяя особое внимание хирургическим и анестезиологическим методам (например, контролируемой артериальной гипотензии, гипотермии, снижению венозного давления в зоне операции), а также используя фармакологические средства для минимизации кровопотери. Для этой цели могут быть использованы аутологичные методики, в том числе периперационная гемодилюция, интраоперационный сбор излившейся крови, фибриновый клей, а также гель из фибрина и тромбоцитов.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ

Ниже приведен краткий обзор рекомендаций по использованию общедоступных компонентов крови. На рис. 137-1 показан общий подход к принятию решения о гемотрансфузии с акцентом на лечение пациента и то, какое место в лечебной тактике занимает трансфузия компонентов крови. Это переключение внимания с препаратов крови на пациентов привело к разработке рекомендаций по использованию гемокомпонентов в процессе лечения пациентов⁷.

Эритроциты

Соответствующее и ненадлежащее использование трансфузий эритроцитов в неотложной медицине в последние годы привлекло значительное внимание; однако выявление преимуществ переливания эритроцитов во многих клинических ситуациях было затруднительным^{8,9}. Вопрос о минимальном безопасном гематокрите остается спорным. У пациента в стабильном состоянии переливание концентрата эритроцитов, вероятно, будет неуместным, если уровень гемоглобина выше 100 г/л. Их применение может быть целесообразным, если гемоглобин находится в диапазоне от 70 до 100 г/л, если имеются другие нарушения в системе транспорта кислорода. Решение о гемотрансфузии должно подтверждаться необходимостью облегчения клинических признаков и симптомов нарушения транспорта кислорода и предотвращения осложнений и смертности, в конечном счете, для улучшения клинических результатов. Трансфузия эритроцитов, вероятно, будет целесообразной, если уровень гемоглобина будет ниже 70 г/л, а анемия будет необратимой даже на фоне специфичной терапии в краткосрочной перспективе, однако более низкие уровни гемоглобина могут быть приемлемы у пациентов при отсутствии симптоматики, особенно у молодых больных.

Циркулирующий уровень компонентов крови

Последствия гематологической недостаточности

- Транспорт кислорода > Тканевая гипоксия
- Гемостаз > Кровотечение
- Иммунитет > Сепсис

Дополнительные параметры пациента

- Кардиореспираторная функция
- Тромбоциты и эндотелиальная функция
- Гематома, окружающая обстановка

Гематологический резерв

Источник для аутологических компонентов крови

?

Провести гемотрансфузию

Не проводить гемотрансфузию

Провести гемотрансфузию

Гемотрансфузия Лечение Профилактика

Альтернативы гемотрансфузии

Минимизация кровопотери

Альтернативы гемотрансфузии

- Повышение толерантности к анемии
- Использование аутологической крови
- Сбор крови из операционной раны
- Использование рекомбинантных компонентов крови
- Местные гемостатики
- Альтернативные переносчики кислорода

- Фармакологические методики
- Антифибринолитики
- Прокоагулянты
- Хирургические методы
- Анестезиологические методы

РИСУНОК 137-1 ■ Обзор методов оптимизации и применения компонентов крови

Тромбоконцентрат

Профилактическое переливание концентрата тромбоцитов показано у пациентов с нарушением функции костного мозга, когда количество тромбоцитов (1) меньше $10 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствуют факторы риска кровотечения или (2) при тромбоцитопении менее $20 \times 10^9/\text{л}$ при наличии дополнительных факторов риска. Однако последние данные свидетельствуют о том, что более низкие уровни тромбоцитов могут быть приемлемыми при отсутствии клинических признаков недостаточности системы гемостаза¹⁰⁻¹².

У пациентов, которым требуется операция или инвазивные процедуры, количество тромбоцитов должно поддерживаться на уровне более $50 \times 10^9/\text{л}$. У пациентов с существенными дефектами функции тромбоцитов количество тромбоцитов не является надежным показанием для переливания тромбоконцентрата, а решение о трансфузии и мониторинг эффективности должны основываться на клинических особенностях. Широкое применение и расширение спектра антитромбоцитарных препаратов является проблемой, особенно в периоперационной практике. Роль функционального тестирования тромбоцитов *ex vivo* в прогнозировании кровотечения является многообещающей¹³.

Трансфузия тромбоцитов показана у пациентов с кровотечением в случае, если тромбоцитопения вторична и обусловлена дисфункцией костного мозга, а также является фактором, способствующим кровотечению. У пациентов с массивным кровотечением переливание тромбоцитов в сочетании с коррекцией коагулопатии показано при уровне тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ или менее $100 \times 10^9/\text{л}$ при наличии диффузного микрососудистого кровотечения. Переливание концентрата тромбоцитов обычно не

показано в ситуациях, когда тромбоцитопения обусловлена иммунной опосредованной деструкцией, у пациентов с тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпурой и гемолитикоуремическим синдромом, а также при неосложненных операциях коронарного шунтирования.

Свежезамороженная плазма и криопреципитат

Свежезамороженная плазма широко используется, однако конкретные показания к ее применению весьма ограничены, а в большинстве клинических ситуаций нет достаточных доказательств ее эффективности. Использование свежезамороженной плазмы может быть целесообразным при наличии коагулопатии у пациентов с кровотечением или риском кровотечения, когда специфичная терапия или концентраты факторов свертывания не приемлемы или недоступны. Свежезамороженная плазма обычно показана пациентам с острым кровотечением, обычно как дополнение в протокол массивной гемотрансфузии. Отсутствуют доказательства преимуществ профилактического использования свежезамороженной плазмы во многих клинических ситуациях¹⁴⁻¹⁸. Свежезамороженная плазма редко используется для коррекции дефицита витамина К или лечения передозировки варфарином, поскольку в настоящее время общедоступны концентраты протромбинового комплекса^{19,20}. Свежезамороженная плазма обычно не используется для лечения гиповолемии, для проведения процедур плазмозамещения при лечении иммунодефицита или для профилактики у пациентов ОРИТ при наличии коагулопатии и необходимости инвазивных процедур²¹.

Криопреципитат содержит фактор VIII, фибриноген, фактор XIII, фактор фон Виллебранда и фибронектин,

и в основном применяется при дефиците фибриногена или дисфибриногемии при наличии клинически значимых кровотечений, необходимости инвазивных процедур, травмах или остром диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС).

Компоненты, полученные из плазмы

В табл. 137-1 приведены обобщенные данные о часто используемых компонентах крови, полученных из свежей крови и плазмы. Концентрат фибриногена все чаще используется вместо криопреципитата при лечении гипофибриногемии, однако его применение зависит от локальных особенностей и доступности.

Рекомбинантные препараты крови

Разработка и внедрение рекомбинантных компонентов крови по-прежнему является одним из самых захватывающих достижений в трансфузиологии. Рекомбинантные факторы роста (цитокины), такие как эритропоэтин и гранулоцит стимулирующий фактор, оказали значительное влияние на подходы к лечению анемии и нейтропении. В настоящее время разрабатываются перспективные рекомбинантные цитокины, которые могут сыграть особую роль в лечении многочисленных клинических ситуаций, особенно в качестве противовоспалительных и тканепротективных средств. Рекомбинантные гемостатические факторы значимо улучшили результаты лечения гемофилии. Рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa) был первоначально разработан для лечения пациентов с гемофилией и неэффективными факторами свертывания крови. Однако он оказывается эффективным при ряде комплексных нарушений гемостаза. Фактор VIIa инициирует внешний путь коагуляции только при взаимодействии с тканевым фактором в участках повреждения. Его широкое внедрение в клиническую практику имело четкую историю, и хотя использование фактора VII может улучшить результаты лечения пациентов с различными гемостатическими нарушениями, доказательства с точки зрения безопасности и эффективности противоречивы. Получить сведения о использовании этого препарата у пациентов без гемофилии достаточно сложно, поскольку большинство случаев были наблюдательными и зачастую случайными.

Кровезаменители

В течение многих лет предпринимаются усилия по разработке заменителей эритроцитов и тромбоцитов, но результаты пока неутешительны, поскольку не решены проблемы безопасности относительно их клинического применения.

ТРАНСФУЗИОННАЯ ТАКТИКА ПРИ ОСТРОЙ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРЕ

В последние годы была проведена переоценка рекомендаций по использованию компонентов крови у пациентов с острым кровотечением²². Руководства большей частью сфокусированы на лечении критических кровотечений и включают рекомендации по предотвращению коагулопатии, обусловленной массивной трансфузией, при которой пациент попадает в «триаду смерти»: коагулопатию, ацидоз и гипотермию. Достижения в области неотложной медицины, реализованные в виде подходов к лечению больных, реанимационных протоколов,

методов быстрой диагностики в режиме реального времени, создания специализированных травматологических команд и раннем хирургическом «контроле повреждений» улучшили результаты лечения пациентов с острым кровотечением. Пристальное внимание уделено исследованиям, направленным на изучение инфузионных растворов и вязкости плазмы, онкотического давления коллоидов и функциональной плотности капилляров.

Несмотря на то, что пациенты выживают при постепенном увеличении объема гемотрансфузии, все же острое повреждение легких и полиорганная недостаточность остаются проблемами. Хотя переливание компонентов крови может спасти жизнь пациента с кровотечением, все чаще признается, что гемотрансфузия может быть независимым фактором риска для отсроченной заболеваемости и смертности. Гемотрансфузия может быть сведена к минимуму при обеспечении допустимой артериальной гипотензии до тех пор, пока кровотечение не будет остановлено, а также при использовании более низких целевых уровней гемоглобина. Функция донорских эритроцитов и гемоглобина по доставке и переносу кислорода на уровне микроциркуляции поставлена под сомнение, поскольку срок хранения эритроцитов может негативно сказываться на клинических результатах. Результаты недавних исследований на животных говорят о том, что положительный клинический эффект перелитых донорских эритроцитов при лечении гиповолемического шока связан скорее с восстановлением микроциркуляции, при этом гемотрансфузия отрицательно сказывается на функциональной плотности капилляров и микроциркуляции.

Протокол терапии компонентами крови был предметом оживленных дискуссий, при этом были сторонники коррекции коагулопатии в случае ее выявления, и те, которые предлагали проводить первичную терапию компонентами крови с фиксированными соотношениями эритроцитов, тромбоцитов и свежзамороженной плазмы. В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании PROPPR были оценены два подхода к терапии с фиксированными соотношениями компонентов крови. В первой группе использовались равные количества свежзамороженной плазмы, тромбоцитов и эритроцитов (1:1:1), во второй группе использовалось в два раза меньше свежзамороженной плазмы и тромбоцитов по отношению к эритроцитам (1:1:2). Существенных различий в смертности в течение 24 часов и 30 дней не было, хотя в первые 24 часа вторичные исходы были значительно лучше в группе 1:1:1 в сравнении с группой 1:1:2, кроме того в первой группе у большинства пациентов был достигнут эффективный гемостаз. Вероятно, это лучшее доказательство, подтверждающее соотношение 1:1:1²³. По иронии судьбы, фиксированное соотношение компонентов крови 1:1:1 представляет собой лейкообедненную «восстановленную» цельную кровь, что поднимает многолетний вопрос о роли цельной крови и свежей цельной крови в терапии критического кровотечения²⁴.

При более глубоком понимании коагулопатии и важности гипофибриногемии и гиперфибринолиза, была произведена переоценка подходов к терапии компонентами крови. Нарушения гемостаза широко распространены у пациентов с острым кровотечением и могут быть сложными и многофакторными. Накопление доказательств подтверждает мнение о том, что патофизиология коагулопатии, возникающая в контексте критического кровотечения, должна рассматриваться как связанная с первичным повреждением или инициирующим событием. Вторичная коагулопатия может осложнить течение заболевания у пациента с кровотечением в связи с необходимостью массивной гемотрансфузии и развитием

ТАБЛ. 137-1 Компоненты крови

КОМПОНЕНТЫ КРОВИ

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ

Цельная кровь*	Редко используется при остром кровотечении, показана только в ситуациях, когда другие компоненты крови недоступны
Концентрат эритроцитов*	Кровотечение и анемия
Кровь, обедненная лейкоцитами*	Используется у пациентов, имеющих в анамнезе температурные реакции на гемотрансфузию, а также во избежание лейкоцитарной иммунизации у отдельных больных (особенно у онкогематологических пациентов). Универсальное лейкообеднение при заготовке донорской крови применяется все чаще и имеет дополнительное преимущество в виде минимизации повреждений при хранении
Тромбоконцентрат*	Тромбоцитопения вследствие гипоплазии костного мозга или функциональные дефекты тромбоцитов
Концентрат гранулоцитов*	Иногда используется у пациентов с сепсисом, сопровождающимся выраженной и продолжительной нейтропенией, вторичной по отношению к угнетению активности костного мозга
Свежезамороженная плазма*	Специфический или множественный дефицит белков плазмы (особенно факторов свертывания)
Криопреципитат*	Гипофибриногенемия и редко при дефиците фактора VIII и фактора фон Виллебранда, когда концентраты факторов недоступны ³¹
4 или 5 % растворы альбумина ¹	Восполнение объема циркулирующей плазмы. Использование является спорным, и роль растворов альбумина у больных в критическом состоянии остается под сомнением ³²
Концентрированный альбумин ¹	Тяжелая гипоальбуминемия осложненная гиповолемией.
Концентрат факторов свертывания II, VII, IX и X ¹	Дефицит витаминов К-зависимых факторов II, IX и X. Лечение передозировки антагонистов витамина К
Концентраты специфических факторов ¹	Концентраты факторов VIII и IX показали свою эффективность в лечении гемофилии, в то время как другие находятся в процессе изучения их клинической эффективности и показаний ^{25,33,34} . Концентрат фибриногена применяется при гипофибриногенемии и дисфибриногенемии ²⁶ . Концентрат антитромбина используется для лечения тромбофилии, возникшей на фоне дефицита антитромбина, и все чаще рекомендуется при других состояниях, когда дефицит антитромбина очевиден (например ДВС-синдром, множественная органная дисфункция) ³⁵
Гамма-глобулин†	Обычно используется внутривенно для коррекции гипогаммаглобулинемии или в высоких дозах в качестве иммуномодулирующей терапии ^{36,37}
Специфические иммунные гаммаглобулины ¹	Профилактика резус-конфликта, профилактика и лечение специфических инфекций ³⁸

*Компоненты, получаемые из свежей донорской крови.

†Компоненты, получаемые из фракционированной плазмы.

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

травмой, гипоксией, беременностью, сепсисом, активацией ферментных систем или действием антитромботических лекарственных препаратов. При любых обстоятельствах происходит активация или торможение каких-либо компонентов системы гемостаза, а назначение специфической терапии требует понимания этих разнообразных механизмов. Часто для окончательной диагностики требуются комплексные тесты, но неотложность ситуации не всегда позволяет ждать результатов, и терапия может быть инициирована на основании клинических данных с минимальной лабораторной оценкой.

Многие пациенты с травмой при поступлении в стационар имеют коагулопатию, связанную с гиповолемическим шоком, а не потреблением или гемодилюцией²⁵. Важное значение имеет активация системы протеина С и гипофибриногенемия, вызванная вторичным гиперфибринолизом. У пациентов с массивной гемотрансфузией тромбоцитопения и нарушения функции тромбоцитов являются наиболее частыми и значимыми гематологическими нарушениями, коррекция которых может улучшить контроль кровотечения на уровне микроциркуляции. Уровень фибриногена теперь считается более важным, чем думалось ранее²⁶. Проблема со стандартными скрининговыми тестами свертывающей системы крови заключается в том, что они не предоставляют информацию о формировании гемостатической пробки, ее размере, структуре или стабильности. Глобальные исследования кровяного сгустка и его стабильности, такие как тромбоэластография, все чаще используются в современной клинической практике. При продолжающемся кровотечении, связанном с микрососудистым просачиванием, могут быть использованы различные подходы. Убедившись, что все идентифицируемые дефекты гемостаза были скорректированы, можно предположить возможность применения свежей крови и рекомбинантного активированного фактора VII²⁷.

ОПАСНОСТИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСФУЗИИ

Трансфузия аллогенной крови представляет собой трансплантацию ткани, которая, вероятно, связана с наибольшим диапазоном потенциальных опасностей любого медицинского вмешательства, и должна использоваться только в обстоятельствах, когда имеются доказательства того, что клинический исход будет улучшен. Патопатология посттрансфузионных реакций может быть разделена на четыре категории. Более подробное обсуждение осложнений аллогенной гемотрансфузии обсуждается в других главах.

1. Реакции могут возникать из-за *иммунологических различий* между донором и реципиентом, что приводит к различной степени несовместимости компонентов крови. В общем случае для реакции необходимо, чтобы реципиент предварительно был иммунизирован клеточным или плазменным антигеном.
2. Широкий спектр *возбудителей инфекции* может передаваться посредством трансфузии аллогенных компонентов крови.
3. *Изменения в компонентах крови* в процессе заготовки и хранения могут привести к количественным или качественным недостаткам, которые снижают эффективность гемотрансфузии и подвергают пациента потенциально неблагоприятным последствиям вследствие воздействия веществ, которые накапливаются в процессе хранения (табл. 137-2)^{28,29}.
4. *Клинические, технические и канцелярские ошибки*, возникающие в результате неправильной идентификации

гемодилюции, гипотермии и продолжающейся тканевой гипоксии. Первичные механизмы коагулопатии, связанные с инициирующим событием, могут быть обусловлены

ТАБЛ. 137-2

Повреждения эритроцитов в процессе хранения и их клинические последствия

ПОВРЕЖДЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Изменения структуры и функции эритроцитов

Истощение запасов АТФ
Образование эхиноспероцитов, повышенная осмотическая хрупкость, нарушение деформируемости эритроцитов с неблагоприятным воздействием на транспорт и доставку кислорода

Образование микровезикул и потеря мембранных липидов, перекисное окисление липидов, гемолиз и необратимое повреждение эритроцитов
Снижение жизнеспособности эритроцитов, гибель клеток, гипербилирубинемия, повышение уровня лактатдегидрогеназы, увеличение сывороточного железа, генерация свободных радикалов, гиперкалиемия

Уменьшение концентрации 2,3-дифосфоглицерата
Повышенное сродство гемоглобина к кислороду и нарушение отдачи кислорода тканям

Снижение экспрессии CD 47-антигена (интегрин-ассоциированного белка)
Снижение продолжительности жизни эритроцитов после трансфузии

Адгезия эритроцитов к эндотелиальным клеткам
Негативное влияние на микроциркуляцию

Температура хранения
Гипотермия в ситуациях, когда не проводилось предтрансфузионное согревание

Добавки

Цитрат
Гипокальциемия, нарушения кислотно-основного состояния. Ацидоз/Алкалоз

Глюкоза
Гипергликемия

Натрий
Гипернатриемия

Цитокины: IL-1, IL-6, IL-8, TNF
Лихорадка, гипотония, покраснение кожных покровов, отек слизистых

Ферменты:
миелопероксидаза, эластаза, аргиназа, секреторная фосфолипаза A2
Трансфузионная иммуномодуляция, нейтрофилия

Рактивные белки:
Дефенсины, аннексин, растворимый HLA, Fas-лиганд, растворимый фактор роста эндотелиальных клеток и другие
Провоспалительные, потенциальные источники развития ОРДС, ОПЛ, связанного с трансфузией, и ПОН

Накопление гистамина и кинина
Гипотония, беспокойство, покраснение, болевой синдром, провоспалительные изменения

Микроагрегаты и прокоагулянты
Блокада ретикулоэндотелиальной системы
Фактор риска развития ОРДС, ПОН, ОПЛ, связанное с трансфузией
Активация гемостаза > ДВС-синдром, венозные тромботические события, артериальные тромботические события

ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; АТФ — аденозинтрифосфат; ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; HLA — человеческий лейкоцитарный антиген; IL — интерлейкин; ПОН — синдром полиорганной недостаточности; TNF — фактор некроза опухоли.

пациента, спешки или ошибок администрирования могут привести к ряду осложнений. В эту группу входят пациенты, которые подвергаются особому риску развития повреждения легких, циркуляторной перегрузки из-за сопутствующих заболеваний системы кровообращения, таких как сердечная недостаточность, недостаточной клинической оценки компонентов крови в их объема, а также сепсиса.

Что касается причинно-следственных связей неблагоприятных клинических исходов, возможная роль гемотрансфузии может быть классифицирована в три категории на основе вероятности³⁰ (рис. 137-2). Программы «Гемотрансфузионной бдительности» сосредоточены на неблагоприятных исходах, которые включены в категории 1 и 2, но не затрагивают вопрос о клинической целесообразности гемотрансфузии.

1. **Определенно-однофакторный.** Хорошо понятые и хорошо изученные осложнения гемотрансфузии (например иммунологические, технические, инфекционные), как правило, являются однофакторными, с хорошо понятой детерминированной причинно-следственной связью между трансфузией компонентов крови (как правило, специфичной отдельной дозой) и неблагоприятным исходом для пациента. Примерами этой категории являются ситуации, развившиеся на фоне трансфузии компонентов крови несовместимых по системе ABO, передача инфекции, связанная с переливанием компонентов крови, болезнь трансплантат против хозяина, а также острое повреждение легких, связанное с гемотрансфузией, вызванное донорскими лейкоагглютинами.

2. **Вероятно-однофакторный.** Некоторые неблагоприятные исходы гемотрансфузии являются результатом взаимодействия с другими факторами, патофизиологическими изменениями или особенностями пациента, однако роль гемотрансфузии обычно может быть специфично определена. Примерами этой категории являются лихорадка, аллергические реакции, гипотензивные реакции, отек легких, некоторые случаи острого повреждения легких, связанного с гемотрансфузией, гипербилирубинемия и передача цитомегаловирусной инфекции.

3. **Возможный-многофакторный.** Гемотрансфузия может способствовать развитию осложнений или неблагоприятного клинического исхода. В этих обстоятельствах причинно-следственная связь между трансфузией и осложнениями является вероятностной (т.е. является фактором риска), при этом переливание компонентов крови не обязательно является основным фактором. Иммуномодуляция, вызванная гемотрансфузией, и клинические последствия повреждений, возникающих при хранении компонентов крови, относятся к этой категории.

Повреждения компонентов крови, возникающие при хранении, и их потенциальные клинические последствия

Кровь начинает меняться с момента первоначального забора, и эти изменения лишь прогрессируют в процессе ее последующего хранения. Физические и биохимические характеристики могут иметь особое значение, когда быстро переливаются большие объемы донорской крови. Подогревание компонентов крови перед гемотрансфузией должно свести к минимуму возможность развития гипотермии. Пациенты, получающие массивную гемотрансфузию, вероятно, имеют серьезные заболевания и множество других проблем. Потенциальные побочные

■ ИСТОРИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Увеличивающийся разрыв между количеством органов, доступных для трансплантации, и числом пациентов в листах ожидания стал тормозящим фактором как в сокращении времени ожидания, так и в уменьшении смертности среди пациентов, ожидающих трансплантации. До принятия первого закона о смерти мозга в штате Канзас в 1970 году¹, донорство после сердечной смерти (ДСС или донорство после асистолии) было основным видом донорства органов в Соединенных Штатах. Констатация смерти донора происходила на основании традиционных сердечно-легочных критериев, т. е. при отсутствии пульса, кровяного давления и сердечной деятельности.

Ранние подходы к изъятию ДСС органов были относительно неточными и несистематизированными, а это, в свою очередь, затягивало время тепловой ишемии (время от остановки кровообращения донора до холодной перфузии) и приводило к плохим результатам². Влияние различных обстоятельств смерти донора и времени ишемии на результаты ДСС трансплантации не было очевидным до тех пор, пока не накопился опыт работы с органами от доноров со смертью мозга (ДСМ).

Необходимость диагностики смерти мозга стала кульминацией растущей способности врачей-реаниматологов поддерживать физиологические функции органов у пациентов с повреждениями центральной нервной системы (ЦНС) с небольшой или вообще несуществующей надеждой на неврологическое выздоровление. Впервые концепция смерти мозга была предложена на собрании фонда SIVA в Англии в 1965 году, а впоследствии закреплена формальными диагностическими критериями Гарвардской медицинской школы в 1968 году³. Новые споры возникли вокруг точного определения и сроков смерти, а также вокруг идеи бесполезного ухода. Принятие новой медицинской, философской и юридической концепции констатации смерти при сохранении перфузии у потенциального донора с целью гарантировать изъятие с минимальным временем тепловой ишемии (ВТИ) и повреждением трансплантата, произвело революцию в трансплантологии. Поскольку ранний опыт работы с ДСС органами показал превосходные результаты, использование ДСС органов снизилось и впоследствии было прекращено⁴.

Успех ДСС органов, наряду с усовершенствованиями медицинских и хирургических методов, экспоненциально увеличил число трансплантаций, проводимых в Соединенных Штатах. Принятие в 1984 году Национального закона о трансплантации органов привело к созданию Сети изъятия и трансплантации органов (OPTN) и Объединенной сети обмена органами (UNOS) – некоммерческой организации, которая обеспечила основу стандартизации организаций органного донорства (ООД) на всей территории Соединенных Штатов. Ранние национальные данные OPTN показали, что в 1988 году было выполнено

10794 трансплантации от умерших доноров⁵. Шесть лет спустя эта цифра увеличилась почти на 50% до 15210 пересадок. Количество трансплантатов легких от умерших доноров выросло с 33 до 708 в год⁵. Число трансплантаций кишечника также увеличилось с появлением ДСС. Первая трансплантация была выполнена в 1990 году, а к 1994 году кишечник был пересажен 96 пациентам с кишечной недостаточностью⁵. Сопутствующий прогресс в области интенсивной терапии снизил смертность пациентов с терминальной органной недостаточностью, что привело к уменьшению отсева, росту листов ожидания и увеличению разрыва между спросом и предложением донорских органов. Например, несмотря на увеличение числа трансплантационных центров и использование живых доноров, в 1995 году только 33% пациентов, ожидающих пересадки почки, были трансплантированы⁵, а в период с 1998 по 2002 г. частота трансплантаций снизилась до 10%⁶.

Более того, количество молодых и ранее здоровых ДСС перестало расти из-за некоторых изменений законодательства в области контроля оружия, безопасности автомобилей (подушки безопасности, ремни безопасности и снижение допустимого уровня алкоголя в крови) и использования шлемов. Это уменьшило количество смертельных исходов от травм и изменило лицо ДСС доноров. Типичный ДСС – молодой здоровый человек, мозг которого погиб вследствие разрушительной травмы головы, превратился в пожилого человека с проблемами со здоровьем, мозг которого погиб в результате нарушения мозгового кровообращения. Такая эволюция стерла некоторые преимущества использования ДСС и привела к поиску других вариантов.

Поскольку использование органов от живых доноров не покрывает растущего дефицита донорских органов, изучаются такие подходы к лечению терминальной органной недостаточности и замещения органов, как регенеративная медицина, генно-клеточная терапия, механические устройства и ксенотрансплантация (использование трансплантатов, полученных от животных). Однако все это не может обеспечить долговременное замещение органов. Кроме того, социальные и законодательные инициативы, включающие информирование общественности, деятельность по регистрации доноров, интерес к презумпции согласия (требуящем, чтобы индивиды отказались от донорства органов для предотвращения рассмотрения вопроса о донорстве при смерти), возможно, достигли своих пределов из-за культурных и философских протестов. Поэтому трансплантации снова проводятся с использованием ДСС-органов.

В начале 1990-х Маастрихтская германская группа трансплантации показала эквивалентные долгосрочные результаты у реципиентов, получивших почки от ДСС и ДСС⁷, чем вновь вызвала интерес к ДСС-органам⁸. Медицинский Центр Университета Питтсбурга (МЦУП) ввел первую в стране внутреннюю политику, разрешающую и регулирующую ДСС¹⁰. Необходимость этого возникла,

Когда несколько пациентов/семей попросили стать донорами после того, как они отказались от лечения, поддерживающего жизнь. Такой запрос выходил за рамки тогдашней политики и принципов донорства. Политика МЦУП стала первой конкретной моделью использования сердечно-легочных критериев констатации смерти для изъятия органов¹¹ и стала вехой в эволюции трансплантации. С тех пор ДСС было принято многими больницами и ООД по всей стране. К декабрю 2006 года устав OPTN требовал, чтобы все члены OPTN действовали по ДСС протоколу¹¹. Более того, Совместная Комиссия требует теперь, чтобы все аккредитованные учреждения разрабатывали и применяли стандартизированную ДСС политику¹².

После более чем десятилетнего непрерывного изучения сопутствующих этических проблем и оценки результатов, несколько ключевых вопросов, касающихся ДСС, остаются спорными как в непрофессиональных, так и в медицинских сообществах. К ним относятся:

- 1) критерии идентификации потенциальных ДСС, позволяющих избежать финансового и эмоционального бремени «неудачного» ДСС;
- 2) оптимизация ведения ДСС;
- 3) стандартизация протоколов изъятия ДСС органов для обеспечения успеха междисциплинарных усилий с воспроизводимыми результатами.

Эти вопросы будут рассмотрены в данной главе после краткого обсуждения определения и современного состояния ДСС.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ И КАТЕГОРИИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ПОСЛЕ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Несмотря на кажущуюся простоту, успешное ДСС предполагает идентификацию и классификацию потенциальных доноров, надлежащую диагностику смерти, соблюдение местной политики обязательного времени ожидания между наступлением смерти и изъятием и знание критериев, исключающих ДСС.

Первым шагом в трансплантации ДСС органов является распознавание потенциальных доноров при наличии достаточного времени для подготовки и сохранения оптимальной функции органов перед изъятием. ДСС – это изъятие органов после констатации смерти вследствие необратимого прекращения сердечно-легочной деятельности¹³. Реаниматологи и сотрудники ООД должны быть знакомы с диагнозами и клиническими обстоятельствами, которые квалифицируют пациента как потенциального ДСС. Кандидаты – это пациенты, у которых запланировано прекращение бесполезного жизнеобеспечения. Поскольку оптимальному сохранению функции органов способствует скоординированная тактика ведения в процессе умирания, качество трансплантата может пострадать в ситуациях, когда пожелания пациента относительно донорства органов неизвестны или ДСС не рассматривается в качестве возможного варианта до последнего момента. Пригодность органов может снизиться, в то время как проводится инструктаж персонала и семьи. Лечащий врач должен обеспечить, чтобы прекращение жизнеобеспечения не зависело от решения о донорстве органов. В настоящее время ООД несут ответственность за координацию хирургического изъятия, а также за сохранение и транспортировку органов и тканей¹⁴. ООД должна быть уведомлена в течение 1 часа, после того как станет ясно, что смерть пациента неизбежна либо по естественным причинам, либо из-за прекращения жизнеобеспечения.

Когда-то популярная практика ведения потенциальных ДСС с установкой сосудистых и/или перитонеальных катетеров для вливания холодных растворов с целью консервации органов, до получения согласия на изъятие¹⁵, в настоящее время в значительной степени оставлена. Данная практика вызвала яростную критику как со стороны медицинских и непрофессиональных сообществ. К тому же, в отличие от ряда европейских стран, ни один американский штат не одобрил презумпцию согласия законодательно.

Ведение ДСС облегчается классификацией, разработанной группой Маастрихта в 1994 году¹⁶ и пересмотренной в 2000 году¹⁷. Категории Маастрихта делят потенциальных доноров по обстоятельствам, при которых наступила сердечно-сосудистая смерть. Различают доноров, чья смерть произошла неожиданно или неконтролируемо (категории 1, 2, 4 и 5), и тех, у кого сердечная смерть наступила ожидаемо после отмены бесполезного поддерживающего жизнь лечения (категория 3). Пересмотренная Маастрихтская классификация представлена в табл. 174-1. Недавние инициативы на северо-востоке Соединенных Штатов предусматривают обучение персонала скорой помощи быстрому выяснению наличия предварительного согласия среди жертв неудачной реанимации после остановки сердца (категория 2) для определения потенциальных ДСС доноров¹⁸. Доноры 3-й категории представляют большинство ДСС в Соединенных Штатах и Европе¹⁷. Трудно сравнивать ДСС результаты в соответствии с категориями Маастрихта, потому что немногие авторы используют эту классификацию в своих докладах. Поэтому для единообразия внимание в оставшейся части данной главы будет уделено донорам 3-й категории.

Характеристика 3-й категории представлена на рис. 174-1 (критические положения UNOS для ДСС).

ТАБЛ. 174-1 Маастрихтские категории донорства после остановки сердца^{16,17}

КАТЕГОРИИ	ОПИСАНИЕ	ОБСТОЯТЕЛЬСТВА
1	Остановка сердца вне больницы и попытки реанимации не предпринимались	Неконтролируемые
2	Остановка сердца после неудачной реанимации внутри или вне больницы	Неконтролируемые
3	Остановка сердца после планового прекращения поддерживающего жизнь лечения	Контролируемые
4	Остановка сердца у донора со смертью мозга, ожидающего забора органов	Неконтролируемые
5*	Неожиданная остановка сердца в отделении интенсивной терапии	Неконтролируемые

Из Koostra G, Daemen JHC, Oomen APA. Categories of non-heart-beating donors. Transplant Proc 1995;27:2893-4.

*Из Sánchez-Fructuoso AI, Prats D, Torrente J, et al. Renal transplantation from non-heart-beating donors: a promising alternative to enlarge the donor pool. J Am Soc Nephrol 2000;11:350.

У типичных пациентов могут быть нарушения автоматизма дыхания (отсутствие или перевозбуждение), дистрофия дыхательной мускулатуры, тяжелая гипоксемия или недостаточность кровообращения, если не применяются инотропные или вазопрессорные препараты. Эти пациенты, как правило, находятся на ИВЛ или механической поддержке кровообращения, такой как устройства для вспомогательного кровообращения (УВК) или внутриартериальной баллонной контрпульсации. У них могут быть серьезные, хотя и несоответствующие критериям смерти мозга, неврологические нарушения. Пациенты в сознании с дегенеративными нервно-мышечными заболеваниями или в терминальной стадии сердечно-легочных заболеваний, нередко находятся на ИВЛ или УВК. Такие пациенты или их семьи могут принять решение о прекращении поддерживающего жизнь лечения и просить о донорстве органов.

Другая группа потенциальных ДСС – это пациенты с надвигающейся сердечно-легочной смертью, сроки которой предсказуемы на основании требуемого пациентом/семей прекращение жизнеобеспечения либо непредсказуемы из-за преждевременной остановки сердца до прекращения жизнеобеспечения. Учитывая отсутствие перфузии у ДСС, необходима быстрая констатация смерти, чтобы минимизировать ишемию органов, особенно если произошла неконтролируемая остановка сердца. Изъятие органов у ДСС в неконтролируемых условиях технически возможно, но не является физиологически идеальным из-за присущего ишемического повреждения.

Были предложены различные способы, помогающие врачам установить факт смерти на основании отсутствия сердечных тонов, пульса, дыхания и реакции на раздражители. Дополнительные методы, такие как инвазивное измерение давления или доплерография, рекомендованные Институтом медицины (ИМ)¹⁹, могут ускорить констатацию смерти, однако в настоящее время они не получили широкого признания. Рабочая группа ДСС, сформировавшаяся в 2006 году¹³, указала, что для констатации смерти не требуется отсутствие биоэлектрической активности на ЭКГ, но ее достаточно, чтобы показать отсутствие кровообращения.

Не существует единого мнения в отношении времени наблюдения, необходимого для исключения спонтанной сердечно-легочной реанимации или аутореанимации. Рабочая группа ДСС¹³ и Общество медицины критических состояний (SCCM)²⁰ рекомендуют наблюдение за потенциальными донорами минимум 2 минуты, но не более 5 минут для гарантии отсутствия спонтанного кровообращения. Данные рекомендации относятся к периоду между прекращением кровообращения и констатацией смерти, а не к промежутку времени между констатацией смерти и изъятием органов. Fugate и соавторы выявили различия в ДСС протоколах в Соединенных Штатах, в частности, в правилах наблюдения за потенциальными донорами для исключения аутореанимации. Хотя большинство центров придерживалось периода наблюдения от 2 до 5 минут, были различия в начале времени отсчета до или после констатации смерти, что увеличивало время наблюдения до 10 минут. Проспективное исследование Dhanani и соавторов о сроках определения смерти у ДСС показало, что после констатации смерти самый длительный промежуток времени до спонтанного возобновления артериального давления (АД) составил 89 секунд²². Только у 4 из 41 обследованных пациентов после остановки кровообращения произошло возобновление АД продолжительностью от 1 до 172 секунд. Учитывая вариабельность и ограниченность информации о продолжительности

наблюдения, необходимы конкретные рекомендации о точной минимальной продолжительности необратимого прекращения кровообращения. В настоящее время для установки факта смерти и продолжительности наблюдения перед изъятием органов используются местные протоколы.

Важной частью идентификации потенциальных ДСС является прогнозирование быстрого физиологического ухудшения и смерти менее чем через 30–60 минут (в зависимости от изымаемого органа) после прекращения, поддерживающего жизнь лечения¹³. Если сердечная смерть не наступила в течение установленного времени, то это дисквалифицирует потенциального донора из-за увеличения ВТИ. Такие факторы, как возраст, сопутствующие заболевания и актуальная потребность в вазопрессорах, могут быть использованы в качестве предикторов, однако не существует строгих общепринятых критериев²³. Lewis и соавторы из Университета Висконсина разработали способ прогнозирования пригодности кандидатов к ДСС с использованием клинических параметров²⁴. На его основе было разработано руководство для прогнозирования вероятности сердечной смерти в течение 2 часов после прекращения поддержки жизнеобеспечения. Kaufman и коллеги предложили четыре легкодоступных клинических критерия:

- 1) потребность в вазопрессорах для поддержки АД;
- 2) отсутствие первичного повреждения головного мозга;
- 3) продолжительность ИВЛ более 6 дней;
- 4) частота дыхания менее 20 в минуту (без ИВЛ)²⁵.

Они отметили, что наличие двух или более показателей точно предсказывало смерть в течение 60 минут после отмены поддерживающих жизнь средств с чувствительностью 81% и специфичностью 78%. Надежный анализ ретроспективных ДСС данных позволил бы реаниматологам и сотрудникам ООД точно идентифицировать потенциальных ДСС, помог бы свести к минимуму финансовые последствия и утечку человеческих ресурсов из-за доноров, которые «не могут прогрессировать», а также предотвратил бы излишний стресс и разочарование родственников в этот психологически уязвимый период.

Важное значение имеет знание относительных и абсолютных противопоказаний к ДСС, некоторые из которых общие с ДСМ. К ним относятся многократные операции на брюшной полости, активный сепсис, активное или недавнее внечерепное первичное злокачественное новообразование и активный гепатит В. Что касается вирусологического статуса, то ООД хорошо разбираются в проведении быстрого серологического тестирования для исключения скрытых вирусных инфекций и поэтому должны быть задействованы как можно раньше.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДОНОРСТВА ПОСЛЕ ОСТАНОВКИ СЕРДЦА

Объем

UNOS распространяет данные, связанные с трансплантациями в США и приводит статистику по ДСС с 1994 года⁵. Данные доступны в годовых отчетах UNOS на странице (www.unos.org). С середины 1990-х годов до начала XXI века ежегодное число ДСС постоянно росло (табл. 174-2). В 1993 году было выполнено всего 42 изъятия от ДСС, что составило менее 1% от общего объема. В 2012 году изъятия от ДСС выросли в 12 раз – до 12% всех заборов органов.

Критическое направление

Фамилия пациента

для органного донора после остановки сердца

Идентификационный номер

Совместная рактика	1-я фаза Идентификация и направление	2-я фаза Предварительная оценка	3-я фаза Обсуждение с семьёй и согласие	4-я фаза Полная оценка и ведение донора	5-я фаза Прекращение жизнеобеспечения/ констатация смерти/ изъятие органов
<p>Следующие специалисты могут быть задействованы в донорском процессе после сердечной смерти:</p> <ul style="list-style-type: none"> Оповестить всех, кого касается ○ Врач ○ Сестра ОРИТ ○ Старшая сестра ○ Коронер ○ Респираторный терапевт ○ Лаборатория ○ Аптека ○ Рентгенолог ○ Анестезиолог ○ Операционный и хирургический персонал ○ Священник ○ Социальный работник <ul style="list-style-type: none"> ○ Трансплантационный координатор (ТК) ○ Организация органного донорства (ООД) 	<p>Уведомить местную ООД до прекращения жизнеобеспечения о каждом пациенте, который отвечает следующим критериям:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Обширная нейротравма и/или недостаточность других органов, требующая механической респираторной или циркуляторной поддержки ○ Семья и/или медицинский персонал начали обсуждать прекращение жизнеобеспечения <p>После направления должна быть проведена дополнительная совместная оценка вероятности наступления смерти в течение 1 часа (или другого временного интервала, установленного медицинским персоналом или ООД) после прекращения жизнеобеспечения</p> <p>Состояние пациента может быть следующим:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ: апноэ или тяжёлое гиппноэ; тахипноэ ≥30 дыханий в минуту после прекращения ИВЛ ○ Зависимость от механической циркуляторной поддержки (УВК для левого или правого желудочка; вено-артериальная ЭКМО; ЭС с частотой собственного ритма <30 ударов в минуту) ○ Тяжёлые нарушения оксигенации: ПДКВ ≥10 и сатурация ≤92; FIO₂ ≥0,5 и сатурация ≤92; потребность в вено-венозной ЭКМО ○ Зависимость от медикаментозной циркуляторной поддержки нордреналин, адреналин или фенилэфрин ≥0,2 мкг/кг/мин; допамин ≥15 мкг/кг/мин ○ Внутриартериальная баллонная контрпульсация (ВБК) и инотропная поддержка: ВБК 1:1 и добутамин или допамин ≥10 мкг/кг/мин и СИ ≤2,2 л/мин/м²; ВБК 1:1 и СИ ≤1,5 л/мин/м² 	<p>Врач</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ согласен с прекращением жизнеобеспечения и сообщил семье о неблагоприятном прогнозе ○ обсудил процедуру ДСС с ТК ○ будет участвовать в прекращении жизнеобеспечения и донорстве органов ○ указал лицо, которое будет участвовать в прекращении жизнеобеспечения и/или донорстве органов <p>Семья</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ уведомена о неблагоприятном прогнозе ○ понимает прогноз ○ совместно с медицинским персоналом решает прекратить жизнеобеспечение <p>Пациент</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Возраст _____ ○ Вес _____ ○ Рост _____ ○ Группа крови _____ ○ Медицинский анамнез _____ ○ Хирургический анамнез _____ ○ Социальный анамнез _____ ○ Смерть вероятна менее чем через 1 час после прекращения жизнеобеспечения (совокупная оценка травмы, уровня поддержки, автоматизма дыхания) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Семье предложена помощь ○ ТК/медицинский персонал спрашивает семью о донорстве органов ○ Законный ближайший родственник (ЗБР) полностью информирован о возможностях донорства и процедуре изъятия ○ ЗБР даёт согласие на ДСС после прекращения жизнеобеспечения ○ Семье предложена возможность присутствовать во время прекращения жизнеобеспечения ○ ТК при _____ свидетелях получает согласие на ДСС от ЗБР ○ _____ Согласие подписано ○ Время _____ ○ Дата _____ ○ Детальный медицинский/ социальный анамнез _____ ○ Уведомление о донорстве _____ ○ Главный врач _____ ○ Коронер уведомлён и разрешил изъятие органов _____ ○ У коронера есть ограничения _____ <p><i>Прекратить этот алгоритм, если –</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Семья/коронер не дают согласия ○ Пациент не подходит к ДСС ○ Во время оценки у пациента наступила смерть мозга <p><i>Перейти к алгоритму смерти мозга</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Врач в сотрудничестве с ТК реализует рекомендации по ведению ○ Определить место и время прекращения жизнеобеспечения ○ Проверить, чтобы план по прекращению жизнеобеспечения включал: <ul style="list-style-type: none"> - врача, который констатирует смерть (должен присутствовать во время прекращения жизнеобеспечения, констатации смерти, не может быть членом бригады органного донорства - терапии комфорта - экстубацию и прекращение ИВЛ - утвержденный план по продолжению терапии комфорта, если пациент не умрёт в течение 1 часа или другого предопределённого временного интервала после прекращения жизнеобеспечения ○ Уведомить операционную/ анестезиолога _____ ○ Проверить клиническое состояние пациента, план прекращения жизнеобеспечения и процедуры забора потенциальных органов _____ ○ Утвердить время в операционной _____ ○ Уведомить бригады органного донорства _____ ○ Подготовить пациента к переводу в заранее подготовленное место прекращения жизнеобеспечения _____ ○ Пациент переведён в заранее подготовленное место прекращения жизнеобеспечения _____ ○ Обратит внимание: если клиническая ситуация потребует предсмертной бедренной канюляции, то должно быть подготовлено: <ul style="list-style-type: none"> - согласие и понимание семьи - врач, который может установить канюли 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Прекращение жизнеобеспечения происходит _____ в операционной _____ в ОРИТ _____ в другом месте ○ Семья присутствует во время прекращения жизнеобеспечения _____ да _____ нет ○ Операционная готова и инструменты распакованы _____ ○ Бригада органного донорства в операционной (не присутствуют во время прекращения жизнеобеспечения) _____ ○ Медицинский персонал присутствует _____ ○ Введение заранее одобренных препаратов (например, гепарин, фентоламин) _____ ○ Прекращение жизнеобеспечения согласно больничным/ врачебным рекомендациям ○ Время _____ ○ Дата _____ ○ Мониторинг жизненно важных признаков с ежесекундной фиксацией (смотреть приложенную карту) ○ Факт смерти установлен и соответствующая документация заполнена ○ Время _____ ○ Дата _____ ○ Врач _____ ○ Бригада органного донорства начинает процедуру изъятия после определённого времени ожидания после констатации смерти _____ ○ Распределение органов согласно политике OPNT/UNOS _____ ○ Прекратить алгоритм, если сердечная смерть не наступила в течение 1 часа или другого заранее определённого временного интервала после прекращения жизнеобеспечения. Пациент переводится в заранее подготовленное помещение для продолжения терапии комфорта _____ ○ Посмертный уход _____

РИСУНОК 174-1 ■ UNOS донорство после смерти сердца критические положения⁵