

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-4-36-40

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ БИОПТАТОВ ПЕЧЕНИ ДОНОРОВ СТАРШЕ 60 ЛЕТ

*И.М. Ильинский¹, Н.П. Можейко¹, Д.В. Воронов², М.Г. Минина²,
О.М. Цирульникова¹*

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Московский координационный центр органного донорства, Москва, Российская Федерация

Цель исследования – изучение различий в частоте патологических процессов в биоптатах печени доноров старше 60 лет (I группа) и доноров, признанных в настоящее время «стандартными» по возрасту – 60 лет и младше (II группа). **Материал и методы.** Из общего пула последовательных 300 доноров со смертью мозга было 28 (9,3%) доноров старше 60 лет (от 61 до 73 лет; 19 мужчин и 9 женщин). **Результаты.** Зависимость частоты патологии от пола в обеих группах отсутствовала ($p > 0,05$). У пожилых доноров по сравнению со «стандартными» донорами значимо реже бывает легкая ($p < 0,05$) и значимо чаще тяжелая ($p < 0,05$) степени белковой дистрофии, и имеется только тенденция ($p > 0,05$) к более частой легкой степени жировой дистрофии. Дистрофические процессы являются следствием более тяжелого ишемического повреждения печени пожилых доноров. Ишемическое повреждение печени определяет риск более частых билиарных осложнений, для снижения которых требуется тщательный контроль и поддержание на оптимальном уровне гемодинамики у доноров в отделении реанимации. По другим морфологическим параметрам печень доноров старше 60 лет значимо не отличается ($p > 0,05$) от печени доноров 60 лет и младше. **Заключение.** Для расширения донорского пула рекомендуется снять возрастные ограничения при подборе печени для трансплантации, максимально используя донорский потенциал.

Ключевые слова: пожилые доноры печени, «стандартные» доноры печени, белковая дистрофия гепатоцитов, жировой гепатоз, фиброз печени.

SPECIFICITY OF THE MORPHOLOGY OF BIOPSY SPECIMENS LIVER DONORS OVER 60 YEARS

*I.M. Iljinsky¹, N.P. Mozheyko¹, D.V. Voronov², M.G. Minina²,
O.M. Tsiurulnikova¹*

¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Moscow State Municipal Hospital named after S.P. Botkin, Moscow coordinating center of organ donation, Moscow, Russian Federation

The aim of the study was to study the differences in the frequency of pathological processes in the liver biopsy specimens of donors older than 60 years (group I) and donors currently recognized as «standard» by age – 60 years and younger (group II). **Materials and methods.** Of the total pool of 300 consecutive donors with brain death, there were 28 (9.3%) donors over 60 years of age (from 61 to 73 years; 19 men and 9 women). **Results.** There was no incidence of pathology in donors depending on their sex ($p > 0.05$). In elderly donors, compared to «standard» donors, significantly less easy ($p < 0.05$) and were significantly more severe ($p < 0.05$) degree of protein degeneration, and there is only a tendency ($p > 0.05$) to more frequent mild fatty degeneration. Dystrophy processes are a consequence of more severe ischemic damage to the liver of elderly donors. Ischemic liver damage determines the risk of more frequent biliary complications, which require careful monitoring and maintenance at the optimal

Для корреспонденции: Ильинский Игорь Михайлович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (999) 877-60-95. E-mail: iiljinsky@mail.ru

For correspondence: Iljinsky Igor Mihajlovich. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Tel. (999) 877-60-95. E-mail: iiljinsky@mail.ru

level of hemodynamics in donors in the intensive care unit. According to other morphological parameters, the liver of donors older than 60 years does not differ significantly ($p > 0.05$) from the liver of donors 60 years and younger. **Conclusion.** To expand the donor pool, it should be recommended to remove age restrictions in the selection of liver for transplantation, maximizing the donor potential.

Keywords: elderly liver donors, «standard» liver donors, protein dystrophy of hepatocytes, fatty hepatitis, liver fibrosis.

Трансплантация печени (ТП) является безальтернативным методом лечения пациентов, страдающих терминальной стадией острых или хронических заболеваний печени. Однако во всем мире отмечается отсутствие достаточного количества донорских органов для выполнения этих операций. Многие пациенты, находящиеся в листе ожидания, не доживают до ТП. Поэтому стали искать дополнительные источники увеличения пула доноров, среди которых трансплантация доли печени (трансплантации части печени живого донора и трансплантация сплит-печени) в определенной степени помогают преодолеть дефицит донорских органов [1]. Кроме того, одним из путей увеличения количества ТП является использование органов от доноров с расширенными критериями. К донорам с расширенными критериями относят умерших лиц старше 60 лет, больных вирусным гепатитом С, с длительностью холодовой ишемии более 12 часов, доноров с небыющим сердцем, с гипернатриемией, макровезикулярным стеатозом свыше 30%. В последние годы к наиболее обсуждаемым вопросам относится целесообразность использования для трансплантации печени пожилых доноров [2].

Как известно, патогистологическая оценка перед трансплантацией является эффективным, точным и надежным инструментом для оценки качества печени посмертных доноров. Предтрансплантационные биопсии имеют большое значение при отборе донорской печени для трансплантации, особенно в случаях использования доноров с расширенными критериями, и должны проводиться чаще во избежание ненужной потери органов, пригодных для трансплантации, и трансплантации неподходящих органов [3].

Целью настоящего исследования является изучение различий в частоте патологических процессов в биоптатах печени доноров старше 60 лет (I группа) и у доноров, признанных в настоящее время «стандартными» по возрасту – 60 лет и младше (II группа).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы карты донора и выполнено гистологическое исследование инцизионных биоптатов печени 300 последовательных доноров со смертью головного мозга. Биопсии выполняли до холодовой консервации печени.

Биоптаты донорской печени фиксировали в 10% забуференном формалине при pH 6,8–7, обезвожи-

вали в спиртах восходящей крепости и заливали в парафиновые блоки. На микротоме фирмы Leica RM 2145 готовили срезы толщиной 4–5 мкм. После депарафинизации гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также трихромом по Массону. Гистологические препараты изучали с помощью микроскопа Leica DM6000 B. Оценивали степень белковой дистрофии гепатоцитов, жирового гепатоза, фиброза и воспаления печени.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0 и электронных таблиц Excel. Результаты обрабатывали с использованием критерия Стьюдента и критерия χ^2 . Достоверность различий принимали при критерии $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании из общего пула последовательных 300 доноров со смертью мозга было 28 (9,3%) доноров старше 60 лет (19 мужчин и 9 женщин), в возрасте от 61 до 73 лет (I группа). Контрольная (II) группа включала 272 донора (196 мужчин и 76 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет. Зависимость частоты патологии от пола в обеих группах отсутствовала ($p > 0,05$).

Выраженность ишемического повреждения печени оценивали по степени белковой дистрофии гепатоцитов у пожилых (I группа, $n = 28$) и у «стандартных» (II группа, $n = 272$) доноров (рис. 1).

При легкой (I) степени в гепатоцитах наблюдали преимущественно зернистую дистрофию. В дольках печени встречались только небольшие участки гидрорической дистрофии. Такая степень потенциально обратимой белковой дистрофии была в пяти (17,9%) биоптатах пожилых доноров и в 109 (40,1%) биоптатах «стандартных» доноров, т. е. легкую степень повреждения печени достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдали во II группе доноров. При умеренной (II) степени в гепатоцитах была преимущественно гидрорическая дистрофия, но встречались и небольшие очаги баллонной дистрофии (I группа: $n = 6$; 21,4% и II группа: $n = 73$; 26,8%). Частота умеренной (II) степени белковой дистрофии в обеих группах достоверно не различалась ($p > 0,05$). При тяжелой (III) степени во всех гепатоцитах одинаково часто наблюдали гидрорическую и баллонную дистрофию (I группа: $n = 17$; 60,7% и II группа: $n = 90$; 33,1%). Такую тяжелую степень белковой дистрофии досто-

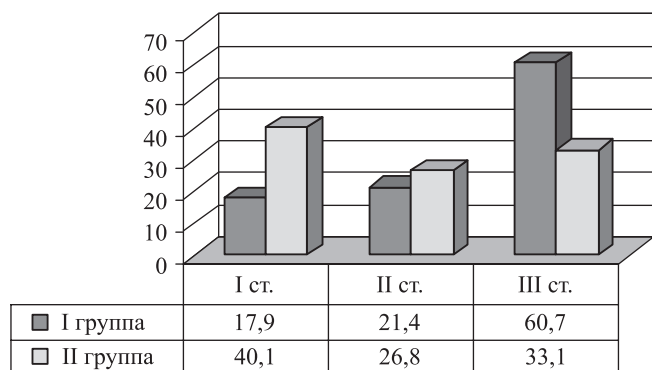


Рис. 1. Сравнительная частота различных степеней белковой дистрофии в биоптатах печени пожилых (I группа) и «стандартных» (II группа) доноров

Fig. 1. Comparative frequency of different degrees of protein dystrophy of hepatocytes in liver biopsies of elderly (group I) and «standard» (group II) donors

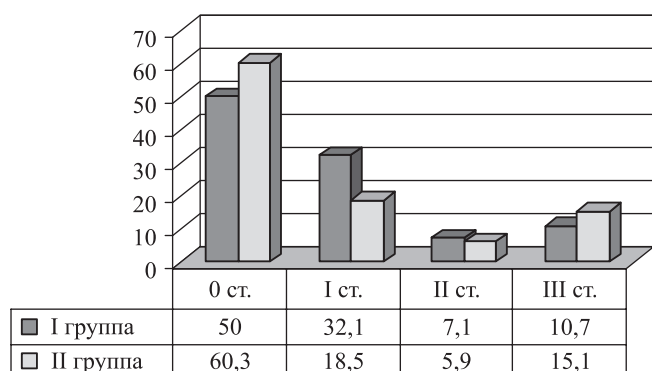


Рис. 2. Сравнительная частота различных степеней жирового гепатоза в биоптатах печени пожилых (I группа) и «стандартных» (II группа) доноров

Fig. 2. Comparative frequency of different degrees of fatty hepatosis in biopsies of elderly (group I) and «standard» (group II) donors

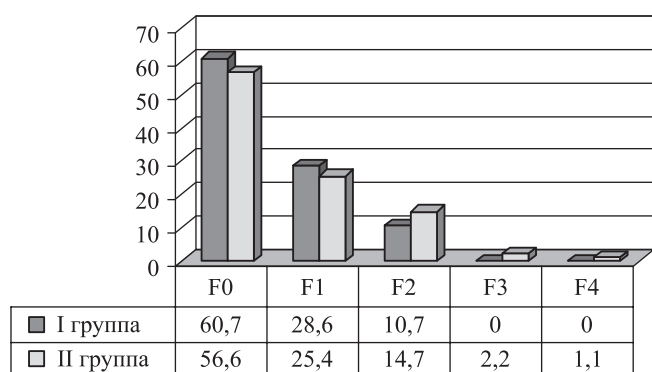


Рис. 3. Сравнительная частота различной степени фиброза в биоптатах печени пожилых (I группа) и «стандартных» доноров (II группа)

Fig. 3. Comparative frequency of different degree of fibrosis in liver biopsies of elderly (group I) and «standard» donors (group II)

верно чаще ($p < 0,05$) наблюдали в I группе доноров. Таким образом, у возрастных доноров по сравнению со «стандартными» донорами достоверно реже бывает легкая (I) степень, но чаще тяжелая (III) степень белковой дистрофии печени.

Жировой гепатоз в соответствии с общепринятой классификацией мы подразделяли на четыре степени. Нулевая (0) степень – жировой гепатоз отсутствует при отсутствии или наличии жировой дистрофии до 5% гепатоцитов. Легкая (I) степень жирового гепатоза – жировая дистрофия более 5%, но не более 33% гепатоцитов с жировой дистрофией. Умеренная (II) степень жирового гепатоза – жировая дистрофия более 33%, но не более 66% гепатоцитов с жировой дистрофией. Тяжелая (III) степень жирового гепатоза – более 66% гепатоцитов с жировой дистрофией.

На рис. 2 представлена сравнительная частота различных степеней жирового гепатоза в биоптатах печени возрастных (I группа) и «стандартных» (II группа) доноров.

Жировой гепатоз реже отсутствовал у доноров I группы ($n = 14$; 50,0%), чем во II группе ($n = 164$; 60,3%). Напротив, I и II степени жирового гепатоза чаще были у возрастных (I степень: $n = 9$; 32,1%. II степень: $n = 2$; 7,1%), а не у «стандартных» доноров (I степень: $n = 51$; 18,5%. II степень: $n = 16$; 5,9%). III степень жирового гепатоза встречалась чаще в молодой ($n = 41$; 15,1%), а не в пожилой ($n = 3$; 10,7%) группе доноров. Однако все эти различия недостоверны ($p > 0,05$).

Степень фиброза оценивали по шкале METAVIR: F0 – фиброз отсутствует, F1 – фиброз портальных трактов без септ, F2 – фиброз портальных трактов с единичными септами, F3 – фиброз портальных трактов и многочисленные септы без цирроза, F4 – цирроз печени.

На рис. 3 представлена сравнительная частота различных степеней фиброза в биоптатах печени у возрастных (I группа) и «стандартных» (II группа) доноров. Фиброз печени отсутствовал более чем в половине наблюдений, как у возрастных ($n = 17$; 60,7%), так и у «стандартных» ($n = 154$; 56,6%) доноров. Степень фиброза F1 в I группе была обнаружена в восьми (28,6%) биоптатах, а во II группе – в 69 (25,4%) биоптатах. Степень фиброза F2 была выявлена соответственно в трех (10,7%) и в 40 (14,7%) биоптатах. Тяжелые степени фиброза (F3 и F4) у пожилых доноров отсутствовали, а у «стандартных» доноров встречались редко (F3: $n = 6$; 2,2%. F4: $n = 3$; 1,1%). Различия при отсутствии или наличии фиброза в группах недостоверны ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего ретроспективного исследования биоптатов 300 последовательных донорских печеней показали, что легкая степень (условная «нор-

ма») в печени возрастных доноров встречается реже ($p < 0,05$), а тяжелая степень белковой дистрофии гепатоцитов – достоверно чаще ($p < 0,05$), чем в печени «стандартных» доноров. Таковую же тенденцию наблюдали в отношении легкой степени жирового гепатоза, хотя эти различия недостоверны ($p > 0,05$).

Оба этих патологических признака, по нашему мнению, являются проявлением ишемического повреждения печени и связаны с нестабильной гемодинамикой у возрастных доноров, у которых, как правило, патология сердечно-сосудистой системы бывает чаще и тяжелее, чем у молодых доноров [4, 5]. Именно более тяжелое ишемическое повреждение печени пожилых доноров является одной из основных причин более частых билиарных осложнений [6–8], хотя выживаемость трансплантатов и пациентов значимо не различаются [6–10]. Поэтому основной задачей для улучшения результатов ТП от пожилых доноров является снижение ишемического повреждения донорской печени. Можно согласиться с мнением Ghinolfi et al. [11], что, возможно, в будущем одним из путей станет нормотермическая машинная перфузия *ex situ*, которая может свести к минимуму ишемическое и реперфузионное повреждение донорской печени. Авторы исследовали 10 пациентов, которым была выполнена первичная ТП от доноров 70 лет и старше после нормотермической машинной перфузии. В качестве контроля служили пациенты с аналогичными характеристиками, но донорская печень была после холодовой консервации. Электронная микроскопия показала снижение объемной плотности митохондрий и стеатоза и увеличение объемной плотности аутофагических вакуолей в печени после нормотермической машинной перфузии по сравнению с холодовой консервацией ($p < 0,001$). Таким образом, это исследование показало, что использование нормотермической машинной перфузии *ex situ* печени доноров 70 лет и старше снижало ишемическое и реперфузионное повреждение по морфологическим признакам, но клиническую пользу этого метода предстоит еще доказать.

В нашем исследовании отсутствовали статистически значимые отличия частоты различных степеней жирового гепатоза и фиброза в зависимости от возраста доноров ($p > 0,05$). В литературе приведены свидетельства того, что при фиброзе донорской печени после ее трансплантации фиброз не прогрессирует или даже происходит его регрессия. Так, после ТП (101 пациент) с легким и умеренным фиброзом (F1 и F2) у 40% больных степень патологии не прогрессировала, а у 30% наблюдали уменьшение степени фиброза. При наблюдении в среднем в течение 71 месяца у 63 пациентов (63%) сохранялась функция трансплантатов, у шести (6%) была выполнена ретрансплантация печени, а 35 больных погибли. Выживаемость трансплантатов составила 82 и 69% че-

рез один год и пять лет соответственно. Установлено, что различия в выживаемости трансплантатов не являются статистически значимыми в зависимости от степени фиброза печени: пятилетняя выживаемость трансплантата (73% при F1 и 62% при F2, $p = 0,24$). Кроме того, группу больных, которым трансплантировали печень с фиброзом, сравнили с контрольной группой, состоящей из 208 последовательных пациентов, которым трансплантировали печень без фиброза. Пятилетняя выживаемость трансплантата достоверно не отличалась между группами (69% в группе с фиброзом против 75% в группе без фиброза печени, $p = 0,19$). Пятилетняя выживаемость пациентов также статистически не отличалась между группами (выживаемость 73% в группе с фиброзом против 79% в группе без фиброза печени, $p = 0,2$). У пациентов с HCV различия пятилетней выживаемости трансплантатов также не были статистически значимыми: 60% в группе с фиброзом против 70% в группе без фиброза ($p = 0,22$). Это исследование показало, что после пересадки донорской печени с легкой и умеренной степенями фиброза можно достичь приемлемых долгосрочных результатов операции [12].

Итак, наше исследование показало, что, за исключением более тяжелого ишемического повреждения печени пожилых доноров, значимые различия в морфологии печени пожилых и «стандартных» доноров отсутствуют. При отсутствии заболеваний печени она в отличие от сердца и почек сохраняет биологическую молодость, независимо от хронологического возраста донора. В этом плане также представляют большой интерес данные гериатрии о неоднородности процесса старения – чем выше хронологический возраст индивида, тем меньше он соответствует его биологическому возрасту. Гериатрические параметры могут быть использованы при отборе доноров с большим хронологическим возрастом, но с меньшим биологическим возрастом [13]. Использование хронологически старых, но биологически молодых доноров печени позволит расширить донорский пул и снизить смертность в листах ожидания [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пожилых доноров (старше 60 лет) по сравнению со «стандартными» по возрасту (до 60 лет) донорами значимо реже бывает легкая ($p < 0,05$) и значимо чаще тяжелая ($p < 0,05$) степень белковой дистрофии и имеется только тенденция ($p > 0,05$) к более частой легкой степени жировой дистрофии. Дистрофические процессы являются следствием более тяжелого ишемического повреждения печени пожилых доноров, у которых чаще встречается и тяжелее протекает патология сердечно-сосудистой системы. Ишемическое повреждение печени определяет более частые билиарные осложнения. Для снижения тяжести ише-

мического повреждения печени у пожилых доноров и уменьшения риска билиарных осложнений требуется тщательный контроль и поддержание на оптимальном уровне гемодинамики у доноров в отделении реанимации. По морфологическим параметрам печень доноров старше 60 лет при отсутствии ее врожденных или приобретенных заболеваний значимо не отличается ($p > 0,05$) от печени доноров 60 лет и младше. Для расширения донорского пула следует рекомендовать снять возрастные ограничения при отборе печени для трансплантации, максимально реализуя донорский потенциал.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Цирульникова О.М. Клиническая трансплантология: задачи, возможности, принципы. *Очерки клинической трансплантологии*. Под ред. С.В. Готье. М., 2009: 13–26. *Gautier SV, Tsiurulnikova OM. Clinical transplantology: tasks, scopes, principles. Essays on clinical Transplantology*. Edited by S.V. Gautier. M., 2009: 13–26.
2. Готье СВ, Корнилов МН, Милосердов ИА, Минина МГ, Круглов ДН, Зубенко СИ. Трансплантация печени от доноров старше 60 лет. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (1): 6–12. *Gautier SV, Kornilov MN, Miloserdov IA, Minina MG, Kruglov DN, Zubenko SI. Liver transplantation from sexagenarian and older. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (1): 6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-1-6-12>.
3. Flechtenmacher C, Schirmacher P, Schemmer P. Donor liver histology – a valuable tool in graft selection. *Langenbecks Arch Surg*. 2015; 400: 551–557.
4. Ghinolfi D, De Simone P, Lai Q, Pezzati D, Coletti L et al. Risk analysis of ischemic-type biliary lesions after liver transplant using octogenarian donors. *Liver Transpl*. 2016; 22: 588–598. doi: 10.1002/lt.24401.
5. Ghinolfi D, Pezzati D, Rreka E, Balzano E, Catalano G et al. Nonagenarian Grafts for Liver Transplantation. *Liver Transpl*. 2019 Jun 5. doi: 10.1002/lt.25580.
6. Moosburner S, Ritschl PV, Wiering L, Gassner JMGV, Öllinger R et al. High donor age for liver transplantation: Tackling organ scarcity in Germany. *Chirurg*. 2019 Feb 1. doi: 10.1007/s00104-019-0801-z.
7. Domagala P, Takagi K, Ijzermans JN, Polak WG. Grafts from selected deceased donors over 80-years old can safely expand the number of liver transplants: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2019 Jul 2. pii: S0955-470X(19)30018-7. doi: 10.1016/j.trre.2019.06.004.
8. Thorsen T, Aandahl EM, Bennet W, Olausson M, Ericzon BG et al. Transplantation With Livers From Deceased Donors Older Than 75 Years. *Transplantation*. 2015; 99: 2534–2542.
9. Westerkamp AC, Korkmaz KS, Bottema JT, Ringers J, Polak WG et al. Elderly donor liver grafts are not associated with a higher incidence of biliary complications after liver transplantation: results of a national multicenter study. *Clin Transplant*. 2015 Jul; 29 (7): 636–643. doi: 10.1111/ctr.12569.
10. Chapman WC, Vachharajani N, Collins KM, Garonzik-Wang J, Park Y et al. Donor Age-Based Analysis of Liver Transplantation Outcomes: Short- and Long-Term Outcomes Are Similar Regardless of Donor Age. *J Am Coll Surg*. 2015 Jul; 221 (1): 59–69. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.01.061.
11. Ghinolfi D, Rreka E, De Tata V, Franzini M, Pezzati D et al. Pilot, Open, Randomized, Prospective Trial for Normothermic Machine Perfusion Evaluation in Liver Transplantation From Older Donors. *Liver Transpl*. 2019 2 Mar; 25 (3): 436–449. doi: 10.1002/lt.25362.
12. Wadhera V, Harimoto N, Lubezky N, Gomatos I, Facciuto M et al. The impact of donor liver allograft fibrosis on patients undergoing liver transplantation. *Clin Transplant*. 2018 Mar; 32 (3): e13187. doi: 10.1111/ctr.13187.
13. Lai JC, Covinsky K, Feng S. The octogenarian donor: can the liver be «younger than stated age»? *Am J Transplant*. 2014 Sep; 14 (9): 1962–1963. doi: 10.1111/ajt.12844.
14. Boer JD, Koopman JJE, Metselaar HJ, Braat AE, Blok JJ. Liver transplantation with geriatric liver allografts: the current situation in Eurotransplant. *Transplant International*. 2017; 30 (4): 432–433.

*Статья поступила в редакцию 5.09.2019 г.
The article was submitted to the journal on 5.09.2019*