

ВЕДЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ДОНОРА СО СМЕРТЬЮ МОЗГА (ЧАСТЬ 1)

В.Л. Виноградов

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Контакты: Виктор Львович Виноградов, v.l.vinogradov@gmail.com

Основным фактором, ограничивающим трансплантацию, является недостаток донорских органов. В настоящее время большинство трансплантаций производится от доноров со смертью мозга (СМ). Со смертью в большинстве случаев связана выраженная физиологическая нестабильность, которая может привести или к ухудшению функции донорского органа до эксцизии, или к потере донора. При активном или даже агрессивном ведении донора возможны управление и коррекция патофизиологических процессов в донорских органах, тем самым увеличивается число и улучшается функциональное состояние донорских органов.

Агрессивная стратегия ведения потенциальных доноров со СМ требует изменения не только в подходах к интенсивной терапии, но и философии в оценке проводимой работы. Несмотря на разработку и внедрение различных протоколов ведения доноров со СМ, оптимального сочетания целей, мониторинга, специфической терапии до настоящего момента пока не достигнуто.

Ключевые слова: донор со смертью мозга, ведение донора со смертью мозга, трансплантация, интенсивная терапия.

Management of a potential donor with brain death (PART 1)

V.L. Vinogradov

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department

The lack of donor organs is the main factor limiting organ transplantation. Currently, the majority of transplants are taken from brain-dead donors. In most cases the brain death is associated with a severe physiologic instability that may deteriorate the donor organ function prior to the excision or lead to the loss of the donor. An active or even aggressive management of a donor allows the control and correction of pathophysiological processes in donor organs, thus increasing the number and improving the functional condition of donor organs.

An aggressive management strategy for a potential donor with brain death requires to change both the approach to intensive care, and the philosophic aspect in the evaluation of this work. Despite the development and implementation of various protocols for brain-dead donors, an optimum combination of objectives, monitoring, specific therapy has not been worked out yet.

Key words: brain-dead donor, management of a brain-dead donor, transplantation, intensive care.

Трансплантация полностью зависит от наличия жизнеспособных донорских органов, что отражается в хорошо известном тезисе «нет органа – нет трансплантации». Существует высокий дисбаланс между количеством доступных донорских органов и потенциальных реципиентов [1–4].

Значительный вклад в увеличение доступных донорских органов в основном для трансплантации почки вносят живые доноры. Все более заметным становится увеличение числа доноров, умерших в результате прекращения кровообращения – DCD-доноры (Donation after Circulatory Death), но их доля от общего числа доноров является переменной и весьма варьирует в различных странах [1–3, 5].

В большинстве случаев для пересадки используют органы от доноров, смерть которых наступила

в результате смерти головного мозга – DBD-доноры (Donation after Brain Death). От DBD-донора возможно получить до 8 донорских органов (в среднем 3,9–4,2 органа от одного донора), что значительно выше, чем от DCD-донора (в среднем 2,5–2,9 от одного донора) [3]. К тому же DBD-доноры являются единственным источником для трансплантации сердца. Однако наиболее существенным преимуществом DBD перед DCD является возможность поддерживать и корректировать функциональное состояние донорских органов. От момента подписания протокола смерти головного мозга начинается уникальный для современной медицины процесс, получивший название в русскоязычной литературе «кондиционирование донора», а в англоязычной – «donor management». Идеология данного процесса осно-

вана на том, что у пациента констатирована смерть на основании диагностики смерти мозга (СМ) – полного и необратимого прекращения всех функций головного мозга, но при этом сохраняется сердечная деятельность и продолжается искусственная вентиляция легких (ИВЛ). СМ эквивалентна смерти человека. В связи с этим непосредственно лечебные мероприятия, направленные на сохранение жизни человека и восстановление его здоровья, прекращаются. В то же время пациент с диагностированной СМ является потенциальным донором органов при отсутствии абсолютных противопоказаний [6].

Подавляющему числу отечественных реаниматологов, к сожалению, диагноз СМ совершенно не знаком. Тем не менее, СМ как причина, приведшая к смерти, отмечается у 12,3% пациентов, умерших в отделении реанимации с черепно-мозговой травмой (ЧМТ), острым нарушением мозгового кровообращения, опухолями мозга, гипоксией головного мозга различного генеза (длительная сердечно-легочная реанимация, утопление, странгуляционная асфиксия и др.) [7]. Таким образом, можно утверждать, что каждый врач-реаниматолог неоднократно сталкивался с подобными состояниями. Однако ресурс потенциальных посмертных органных доноров в РФ используется неэффективно и далеко не реализован. Это определяется, прежде всего, устаревшей формой организации посмертного органного донорства. Распоряжения местных органов исполнительной власти в области здравоохранения по вопросам органного донорства носят рекомендательный характер и не подкреплены федеральным законодательством и нормативно-правовыми актами Минздрава РФ.

В лучшем случае фактически умерший пациент будет переведен на симптоматическую терапию, в худшем – будет продолжено использование всего арсенала реанимационного отделения.

Кондиционирование потенциального DBD-донора к эксцизии органов – это отдельная от трансплантации органов деятельность, которую выполняет персонал отделений реанимации. Комплекс мероприятий по идентификации и поддержанию функций у умершего человека – более сложная и трудозатратная задача, чем проведение стандартной интенсивной терапии у тяжелых больных.

В ходе формирования СМ и в последующем, когда диагноз СМ уже установлен, органы и ткани человека находятся в состоянии разной степени

дисфункции, требующей своевременной коррекции. Если своевременно не скорректировать грубые нарушения гомеостаза, вызванные СМ, органный дисфункция примет необратимый характер, что в конечном итоге приведет к потере донорских органов для трансплантации. Происходит потеря до 25% органов от потенциальных DBD-доноров в связи с необратимой остановкой кровообращения [8] на фоне ненадлежащей и недостаточной коррекции нарушений, вызванных СМ.

За последние 20 лет произошли заметные изменения в причинах, приведших к СМ. Ужесточение транспортного законодательства, совершенствование в конструкциях автомобилей, достижения в лечении ЧМТ привели к тому, что на первый план в причине СМ вышли цереброваскулярные заболевания, что в свою очередь отразилось в увеличении возраста, частоты сопутствующих заболеваний и ожирения среди пациентов с диагнозом СМ.

Это привело к расширению показаний к эксцизии донорских органов от так называемых маргинальных доноров или доноров с расширенными критериями. Трансплантации от так называемых доноров высокого риска ассоциируются с повышенной летальностью среди реципиентов, первичными дисфункциями, потерями трансплантата [9–11], но высокая летальность в Листах ожидания на пересадку сердца, легкого и печени не позволяет отказаться от использования доноров. Ключ к успешным результатам при трансплантации от доноров с расширенными критериями лежит в индивидуальной оценке состояния донора и выбора соответствующего реципиента [9, 10, 12, 13].

Патофизиология смерти головного мозга.

Клинические проявления

Смерть головного мозга – это процесс, а не событие. Это не просто функциональная потеря мозга как органа, это процесс, в ходе которого происходит отрицательное воздействие на другие органы и системы организма. Во время СМ в организме человека происходят разнообразные физиологические изменения. Помимо острых изменений, которые в отсутствие лечения, даже несмотря на проведение ИВЛ, приводят к быстрому ухудшению деятельности и остановке сердца, существуют еще общая воспалительная реакция, гормональные изменения, изменения водно-элек-

тролитного состава, которые отрицательно влияют на функции органов донора.

Качество ведения донора с момента диагностики СМ до извлечения и консервации является основным фактором, определяющим результаты DBD-донорства. В редких случаях пациентов со СМ поддерживают в таком состоянии очень длительно. Это связано с продлением беременности [14] или с тем, что родственники настаивали на продолжении лечения [15].

Тяжелые механические повреждения головного мозга, тяжелые формы кровоизлияний, аноксия головного мозга запускают сходные механизмы мозговых повреждений. Патофизиологические механизмы, ведущие к СМ, можно представить в виде схемы (рисунок) [16].

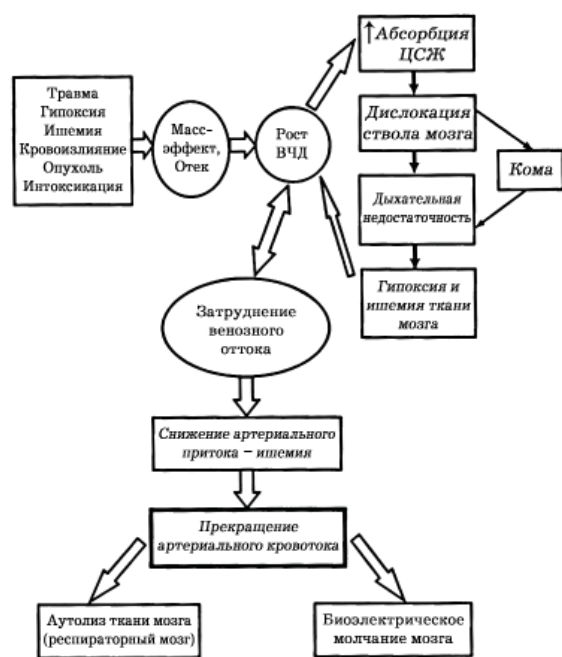


Рисунок. Патофизиологические механизмы, ведущие к смерти мозга

При повышении внутричерепного давления (ВЧД) и сдавлении головного мозга развиваются венозный застой и ишемия продолговатого мозга, что приводит к раздражению заложенных в нем вазомоторных центров и увеличению артериального давления (АД), снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС), нарушению дыхания. Классическое описание физиологических реакций при этом были даны Х.У. Кушингом [17,

18], впоследствии они были названы рефлексом (триадой) Кушинга. Эти реакции можно рассматривать как компенсаторный фактор для обеспечения достаточного кровоснабжения продолговатого мозга. Однако компенсаторные возможности имеют определенный предел. До тех пор, пока увеличение ВЧД не превышает компенсаторного роста АД, не возникает резких стволых расстройств с нарушением жизненно важных функций. На этом этапе ситуация еще обратима. При обратных соотношениях появляются симптомы декомпенсации стволых механизмов и реакции других систем организма. Важно отметить, что при прекращении мозгового кровотока и начале некротических изменений ткани мозга скорость необратимой гибели его участков различна [16, 19]. При распространении ишемии на продолговатый мозг происходит резкая активация симпатической системы с выбросом катехоламинов, выраженным сосудистым спазмом, артериальной гипертензией, тахикардией, увеличением сердечного выброса, ростом периферического сосудистого сопротивления [20]. Эту реакцию в литературе называют катехоламиновой бурей (вегетативный шторм, симпатический шторм, автономный шторм, симпатoadреналовый криз) [21–23]. Именно на этом этапе наступает СМ. Достигнув верхних шейных сегментов спинного мозга, ишемия вызывает симпатическую денервацию с утратой вазомоторного тонуса и развитием коллапса – спинальный шок. Гипотония приводит к гипоперфузии всех органов, в том числе и сердца, что может быстро закончиться потерей донора [24].

Клинические проявления при СМ разнообразны, и не обязательно их отмечают у всех доноров. Возраст, фоновое заболевание, характер основной патологии, стремительность развития событий, особенности лечения пациента будут определять симптоматику в каждом конкретном случае (табл. 1).

Таблица 1. Частота встречаемости патофизиологических изменений, связанных со смертью головного мозга

Катехоламиновый шторм	50%
Гипотермия	Всегда при отсутствии согревания
Артериальная гипотензия	81–97%
Несахарный диабет	46–78%
ДВС	29–55%
Аритмии	25–32%
Отек легких	13–18%

Нарушения гемодинамики

СМ характеризуется двумя гемодинамическими фазами. Как было отмечено выше, первая, гипердинамическая, фаза носит название «катехоламиновый шторм». Катехоламиновый шторм развивается у 50% больных со СМ [25]. Его начало острое, в считанные минуты развиваются высокая артериальная гипертензия и тахикардия с различными нарушениями сердечного ритма. Продолжительность катехоламинового шторма – от нескольких минут до нескольких часов. Это финальная попытка организма пациента удержать церебральную перфузию на адекватном уровне. Уровень систолического АД может достигать до 250–300 мм рт.ст., а ЧСС может превышать 150 уд./мин. Выраженность реакции и тяжесть поражения внутренних органов зависят от скорости наступления СМ. В экспериментальных моделях на животных отмечено, что степень увеличения концентрации адреналина в крови тесно связана со скоростью роста ВЧД. У DBD-доноров повреждение миокарда встречается в 20–35% случаев [26], а эхокардиографические признаки дисфункции миокарда – в 40% [27].

Вторая, гиподинамическая, фаза наступает фактически после вклинения продолговатого мозга и характеризуется серьезным гемодинамическим провалом вследствие снижения эндогенных катехоламинов, резким падением симпатического тонуса, вазодилатацией и уменьшением общего периферического сопротивления (спинальный шок, нейрогенный шок). Инотропная и хронотропная функции приводят к артериальной гипотонии и брадикардии, что сопровождается гипотензией и гипоперфузией органов, необходимости введения кардиотоников и вазопрессоров. Состояние усугубляется гиповолемией как абсолютной (ограничение инфузионной терапии на этапе лечения отека мозга, вследствие травмы и кровопотери; полиурия на фоне недостаточной секреции антидиуретического гормона и активного использования диуретиков; осмотический диурез при гипергликемии и гипернатриемии), так и относительной (увеличение объема сосудистого русла).

Легкие

Легкое является крайне уязвимым органом у доноров. Травма легких, аспирация, пневмония, ятрогенные повреждения (ИВЛ, гипергидратация, пневмо- и гидроторакс), системный воспали-

тельный ответ отмечаются у значительной части доноров [28]. Мощное повреждающее действие оказывает на легкие катехоламиновый шторм. В 15% случаев у пациентов без предшествующих нарушений функции левого желудочка развивается нейрогенный отек легких. Лавинообразное выделение симпатических медиаторов приводит к перераспределению крови в малый круг кровообращения с последующим увеличением давления заклинивания в легочных капиллярах и повышению их проницаемости, вызванному эндогенным норадреналином. Помимо этого, высокая симпатическая стимуляция приводит к снижению податливости левого желудочка (кардиомиопатия Такоцубо) [8, 28, 29].

Эндокринная система, метаболические изменения

Изменения в эндокринной системе при СМ переменны по времени и степени тяжести. У бабуинов при резком увеличении ВЧД быстро прекращают функционировать передняя и задняя доли гипофиза [30]. У людей со СМ часто утрачивается функция задней доли гипофиза, что приводит к несахарному диабету с потерями жидкости и электролитным нарушениям. Функция передней доли гипофиза из-за особенностей кровообращения (гипофизарные экстрадулярные артерии) может быть частично сохранена [31], но, тем не менее, может наблюдаться дефицит тиреоидных гормонов (адренокортикотропного, соматотропного). Изменение тиреоидного статуса укладывается в так называемый синдром эутиреоидной слабости [32–36], который характерен для многих критических состояний, в том числе не связанных с поражением при ЧМТ. При этом страдает превращение на периферии неактивного тироксина в активный трийодтиронин (Т3), что сопровождается нарушениями метаболизма в миокарде со сдвигом к анаэробному и снижению его сократительной способности.

Гипергликемия является распространенным признаком при СМ. Концентрация инсулина уменьшается, но может оставаться в пределах нормы. В большей степени гипергликемию определяет развивающаяся тканевая инсулинорезистентность, что ведет к энергетическому дефициту. Инфузия растворов глюкозы, катехоламинов в ходе интенсивной терапии без должного контроля приводит к усугублению гипергликемии, которая способствует развитию осмотического диуреза, усугубляющего гиповолемию [21, 22, 37].

Гипотермия

Хотя при манифестации катехоламинового шторма может развиваться гипертермия, в последующем гибель гипоталамуса приводит к утрате терморегуляции и при отсутствии мер, направленных на поддержание температуры тела, развивается гипотермия. Этому способствуют отсутствие у пациента дрожи, снижение метаболизма, периферическая вазодилатация, высокообъемная инфузионная терапия холодными растворами и полиурия. Донор становится пойкилотермным, зависимым от температуры внешней среды и вводимых растворов. Гипотермия ($< 35^{\circ}\text{C}$) чревата развитием депрессии миокарда, нарушениями ритма сердца, гипокоагуляцией, полиурией [22].

Коагулопатия

Коагулопатия отмечается в 34% случаев при изолированной ЧМТ [40] и обусловлена выбросом тканевого тромбoplastина из некротизированных тканей головного мозга [39], распространенным повреждением эндотелия, гипотермией, гемодилуцией, системным воспалительным ответом. Помимо проблем ведения донора со СМ, гипокоагуляция может ухудшить функцию пересаженного органа у реципиента из-за отложения фибрина [40].

Системный воспалительный ответ

Активная системная воспалительная реакция характерна для тяжелых травм и критических заболеваний и может быть индуцирована множеством факторов на всех этапах заболевания [39]. При СМ выраженность определяется медиаторами, высвобождаемыми из поврежденной ткани мозга, развитием реперфузионного повреждения ишемизированных тканей, метаболических изменений во время катехоламинового шторма и некорректируемой сердечно-сосудистой недостаточности [41, 42]. Некоторые авторы называют этот процесс «цитокиновым штормом» и считают одним из важнейших факторов повреждения органов донора, повышенной иммуногенности трансплантата и его дисфункции после пересадки [43, 44].

Активное ведение пациентов с подозрением на СМ важно для достижения физиологической стабильности, необходимой для проведения диагностики СМ. До диагностики СМ лечение должно быть ориентировано на достижение максималь-

ных шансов на выживание, а не на поддержание функционирования отдельных органов. После диагностики СМ кондиционирование донора является продолжением предшествующей интенсивной терапии. Оно должно быть направлено на сохранение функции органов и систем, а также наибольшего количества органов, пригодных для трансплантации [45]. Хотя целью кондиционирования DBD-донора является мультиорганное изъятие, но эксцизия даже одного органа представляет большую ценность.

Требования к проведению кондиционирования столь же строги, как и к ранее проводимому лечению, поскольку между системами организма в условиях СМ отсутствует обратная связь. Это дает возможность более широко использовать инвазивные методики для мониторинга состояния донора.

Каждый потенциальный донор должен быть тщательно осмотрен с максимальным сбором по возможности анамнеза жизни. Хотя на уточнение анамнеза жизни при опросе родственников может быть затрачено много времени, в противном случае последствия могут быть катастрофическими. Так, A. Srinivasan et al. сообщили о смерти в результате заражения вирусом бешенства 4 реципиентов, которым пересадили органы от одного донора [46]. Поэтому требуется как можно более раннее привлечение опытных специалистов, занимающихся вопросами донорства.

Состояние DBD-доноров отличается крайней нестабильностью. Гипотензия, гипотермия, несхарный диабет не всегда поддаются адекватной коррекции, что приводит к снижению перфузии органов, гипернатриемии и обезвоживанию и, в конечном итоге, – к высоким потерям. Это привело к попыткам унификации в ведении DBD-доноров, в основу которой включили желаемые целевые показатели физиологических систем организма, близкие к «нормальным» значениям. Одним из первых унифицированных стандартов целевых показателей явилось «правило 100» [47]: систолическое АД ≥ 100 мм рт.ст.; темп диуреза > 100 мл/ч; $\text{PaO}_2 > 100$ мм рт.ст.; $\text{Hb} > 100$ г/л. Позднее в это правило было добавлено: уровень сахара в крови – 100% норма.

Дальнейшие исследования по физиологии СМ стимулировали включение в клиническую практику ведения DBD-доноров новейших методов мониторинга и лечения. Так, с целью улучшения результатов трансплантации органов грудной полости расширились показания к катетеризации легочной артерии. Исходя из физиологической

целенаправленности кондиционирования, в стандартах ведения DBD-доноров стали использовать гормональные «коктейли» (метилпреднизолон, вазопрессин, трийодтиронин или L-тироксин), что получило название «гормональная реанимация» [33, 48, 49].

Стандарты ведения DBD-доноров впервые были разработаны и внедрены в UNOS (United Network for Organ Sharing) США [50]. На основе текущих исследований и мнений специалистов происходят некоторые изменения в рекомендуемых подходах к ведению доноров, оценке их состояния и целевых значений физиологических показателей систем. Так, например, Canadian Multidisciplinary Forum on Donor Organ Management рекомендует поддерживать состояние физиологических показателей донора в следующих целевых границах (табл. 2) [35].

Применение стандартов на основе физиологически оправданного активного подхода к ведению DBD-доноров, который в литературе иногда называют «агрессивным» (aggressive organ donor management – ADM), позволило значительно увеличить число эффективных доноров, а также полученных донорских органов и одновременно улучшить их качество, что привело к увеличению количества пересаженных донорских органов [51, 52].

Таблица 2. Целевые значения физиологических показателей при проведении активного кондиционирования потенциальных доноров

Параметры	Целевые значения
ЧСС	60–10 сокр./мин
АД	Систолическое > 100 мм рт.ст. Среднее ≥ 70 мм рт.ст.
ЦВД	6–10 мм рт.ст.
Темп диуреза	0,5–3 мл × кг/ч
Уровень электролитов в плазме крови	Na ⁺ – 130–150 ммоль/л K ⁺ , Ca ⁺ , Mg ⁺ , P ⁺ – в пределах нормальных значений Уровень глюкозы в крови – 4–8 ммоль/л
Газы артериальной крови	pH – 7,35–7,45 PaCO ₂ – 35–45 мм рт.ст. PaO ₂ ≥ 80 мм рт.ст. SpO ₂ ≥ 95%
Если катетеризирована легочная артерия	
Давление заклинивания в легочных капиллярах	6–10 мм рт.ст.
Сердечный индекс	2,4 л/мин/м ²
Общее периферическое сосудистое сопротивление	800–1200 дин × с/см ⁵

Литература

1. Annual Report. Eurotransplant International Foundation 2013/ Ed. A. Rahmel –Leiden: Eurotransplant Foundation. 2013. 156 p. Режим доступа: <http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR20135.pdf>
2. Organ donation and utilization in the United States, 1999–2008 / A. Klein, E. Messersmith, L. Ratner [et al.] // Am. J. Transplant. – 2010. – Vol. 10, N.4. – Pt.2. – P. 973–986.
3. Organ donation and transplantation. Activity report 2013/14 // Режим доступа: http://www.organdonation.nhs.uk/statistics/transplant_activity_report/current_activity_reports/ukt/activity_report_2013_14.pdf
4. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году. VI сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, Я.Г. Мойсюк, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – № 2. – С. 5–23.
5. Manara, A.R. Donation after circulatory death / A.R. Manara, P.G. Murphy, G. O'Callaghan // BJA. – 2012. – Vol.108, Suppl. 1.– i108–i121.
6. Посмертное донорство. Национальные клинические рекомендации. – М., 2013 // Режим доступа: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_posmertnoe_donorstvo_organov.pdf
7. Matesanz, R. Strategies to optimize deceased organ donation / R. Matesanz, B. Dominguez-Gil // Transplantation Reviews. – 2007. – Vol. 21. – P. 177–188.
8. Mackersie, R. Organ procurement in patients with fatal head injuries. The fate of the potential donor / R. Mackersie, O. Bronsther, S. Shackford // Ann. Surg. – 1991. – Vol. 213. – P. 143–150.
9. Donor factors are associated with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation / S.A. Hennessy, T. Hranjec, B.R. Swenson [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2010. – Vol. 89. – P. 1555–1562.
10. Interactions among donor characteristics influence post-transplant survival: a multiinstitutional analysis / J. Stehlik, D.S. Feldman, R.N. Brown [et al.] // J. Heart Lung. Transplant. – 2010. – Vol. 29. – P. 291–298.
11. Results of liver transplantation with donors older than 70 years: a case-control study / J.M. Alamo, L. Barrera, L-M. Mari'n [et al.] // Transplant. Proc. – 2011. – Vol. 43. – P. 2227–2229.
12. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index / S. Feng, N.P. Goodrich, J.L.

- Bragg-Gresham [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2006. – Vol. 6. – P. 783–790.
- 13.** Identification of new donor variables associated with graft survival in a single-center liver transplant cohort / O. Nafidi, D. Marleau, A. Roy, M. Bilodeau // *Liver Transpl.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1393–1399.
- 14.** One life ends, another begins: management of a brain-dead pregnant mother—a systematic review / M. Esmailzadeh, C. Dictus, E. Kayvanpour [et al.] // *BMC Med.* – 2010. – Vol. 8. – P. 74.
- 15.** Prolonged somatic survival of clinically brain-dead adult patient / J. Maruya, K. Nishimaki, J. Nakahata [et al.] // *Neurol. Med. Chir.* – 2008. – Vol. 48. – P. 114–117.
- 16.** Патологические механизмы смерти мозга // *Диагностика смерти мозга* / Под ред. И.Д. Стулина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 42.
- 17.** Cushing, H. The blood-pressure reaction of acute cerebral compression, illustrated by cases of intracranial hemorrhage. A sequel to the Mütter lecture for 1901 / H. Cushing // *Am. J. Med. Sci.* – 1903. – Vol. 125. – P. 1017–1044.
- 18.** Cushing, H. Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial tension / H. Cushing // *Am. J. Med. Sci.* – 1902. – Vol. 124. – P. 375–400.
- 19.** Echocardiography in the potential heart donor / R.V. Venkateswaran, J.N. Townend, I.C. Wilson [et al.] // *Transplantation.* – 2010. – Vol. 89. – P. 894–901.
- 20.** Bradycardia in neurosurgery / A. Agrawal, J. Timothy, R. Cincu // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2008. – Vol. 110. – P. 321–327.
- 21.** Bugge, J. Brain death and its implications for management of the potential organ donor / J. Bugge // *Acta. Anaesthesiol. Scand.* – 2009. – Vol. 53. – P. 1239–1250.
- 22.** Smith, M. Physiologic changes during brain stem death—lessons for management of the organ donor / M. Smith // *J. Heart Lung. Transplant.* – 2004. – Vol. 23, Suppl. 9. – P. s217–s222.
- 23.** Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function / B. Shivalkar, J. Van Loon, W. Wieland [et al.] // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 230–239.
- 24.** Modulation of coronary perfusion pressure can reverse cardiac dysfunction after brain death / G. Szab, T. Hackert, C. Sebening [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 67. – P. 18–25.
- 25.** Organ donation and treatment of the multiorgan donor / J.E. Tuttle-Newhall, B.H. Collins, P.C. Kuo, R. Schoeder // *Curr. Prob. Surg.* – 2003. – Vol. 40. – P. 253–310.
- 26.** Ultrastructure changes associated with brain death in the human donor heart / D. Novitzky, J. Rhodin, D.K.C. Cooper // *Transpl. Int.* – 1997. – Vol. 10. – P. 24–32.
- 27.** Myocardial dysfunction associated with brain death: clinical, echocardiographic, and pathologic features / K.S. Dujardin, R.B. McCully, E.F. Wijdsicks [et al.] // *J. Heart Lung. Transplant.* – 2001. – Vol. 20. – P. 350–357.
- 28.** The hemodynamic mechanisms of lung injury and systemic inflammatory response following brain death in the transplant donor / V.S. Avlonitis, C.H. Wigfield, J.A. Kirby, J.H. Dark // *Am. J. Transplant.* – 2005. – Vol. 5, N 4. – Pt. 1. – P. 684–693.
- 29.** Pathophysiology of pulmonary edema following experimental brain death in the chacma baboon / D. Novitzky, W. Wicomb, A.G. Rose [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1987. – Vol. 43. – P. 288–294.
- 30.** Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies / D. Novitzky, D.K.C. Cooper, J.D. Rosendale, H.M. Kauffman // *Transplantation.* – 2006. – Vol. 82. – P. 1396–1401.
- 31.** Tien, R.D. Sequence of enhancement of various portions of the pituitary gland on gadolinium-enhanced MR images: correlation with regional blood supply / R.D. Tien // *Am. J. Roentgenol.* – 1992. – Vol. 158. – P. 651–654.
- 32.** Acute endocrine failure after brain death? / H.J. Gramm, H. Meinhold, U. Bickel [et al.] // *Transplantation.* – 1992. – Vol. 54. – P. 851–857.
- 33.** Hormonal therapy to the brain-dead potential organ donor: the misnomer of the “Papworth Cocktail” / D. Novitzky, D.K.C. Cooper, W. Wicomb // *Transplantation.* – 2008. – Vol. 86. – P. 1479.
- 34.** Hormonal changes in brain dead patients / D.J. Powner, A. Hendrich, R.G. Lagler [et al.] // *Crit. Care Med.* 1990. – Vol. 18. – P. 702–708.
- 35.** Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on medical management to optimize donor organ potential / S.D. Shemie, H. Ross, J. Pagliarello [et al.] // *CMAJ.* – 2006. – Vol. 174. – P. S13–S32.
- 36.** Care of the potential organ donor / K.E. Wood, B.N. Becker, J.G. McCartney [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 2730–2739.
- 37.** Insulin alters cytokine content in two pivotal organs after brain death: a porcine model / A. Barklin, A. Larsson, C. Vestergaard [et al.] // *Acta. Anaesthesiol. Scand.* – 2008. – Vol. 52. – P. 628–634.
- 38.** Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study / P. Talving, R. Benfield, P. Hadjizacharia [et al.] // *J. Trauma.* – 2009. – Vol. 66. – P. 55–61.
- 39.** Barklin, A. Systemic inflammation in the brain-dead organ donor / A. Barklin // *Acta. Anaesthesiol. Scand.* – 2009. – Vol. 53. – P. 425–435.
- 40.** Disseminated intravascular coagulation in cadaveric organ donors. Incidence and effect on renal transplantation / T.R. Hefty, L.W. Cotterell, S.C. Fraser [et al.] // *Transplantation.* – 1993. – Vol. 55. – P. 442–443.
- 41.** Enhanced pulmonary inflammation in organ donors following fatal nontraumatic brain injury / A.J. Fisher, S.C. Donnelly, N. Hirani [et al.] // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 1412–1413.
- 42.** McKeating, E.G. Cytokines and adhesion molecules in acute brain injury / E.G. McKeating, P.J.D. Andrews // *Br. J. Anaesth.* – 1998. – Vol. 80. – P. 77–84.
- 43.** Pratschke, J. What can be learned from brain-death models? / J. Pratschke, P. Neuhaus, S.G. Tullius // *Transpl. Int.* – 2005. – Vol. 18. – P. 15–21.
- 44.** Hemoabsorption to Improve Organ Recovery from Brain-Dead Organ Donors: A Novel Therapy for a Novel Indication? / R. Venkataraman, M. Song, R. Lynas, J.A. Kellum // *Blood Purif.* – 2004. – Vol. 22. – P. 143–149.
- 45.** Management to optimize organ procurement in brain dead donors / L. Mascia, I. Mastromauro, S. Viberti [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2009. – Vol. 75. – P. 125–133.
- 46.** Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients / A. Srinivasan, E.C. Burton, M.J. Kuehnert [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1103–1111.
- 47.** Approach to management of the heartbeating ‘brain dead’ organ donor / J.M. Darby, K. Stein, A. Grenvik, S.A. Stuart // *J. Am. Med. Assoc.* – 1989. – Vol. 261. – P. 2222–2228.
- 48.** Transforming the ‘unacceptable’ donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique / D.R. Wheeldon, C.D. Potter, A. Oduro [et al.] // *J. Heart Lung. Trans-*

plant. – 1995. – Vol. 14. – P. 734–742.

49. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs / J.D. Rosendale, H.M. Kauffman, M.A. McBride [et al.] // *Transplantation*. – 2003. – Vol. 75. – P. 482–487.

50. UNOS. Critical Pathway for the

Organ Donor. – 2002 // Режим доступа: https://www.unos.org/docs/Critical_Pathway.pdf

51. Increased transplanted organs from the use of a standardized donor management protocol / J.D. Rosendale, F.L. Chabalewski, M.A. McBride [et al.]

// *Am. J. Transplant.* – 2002. – Vol. 2. – P. 761–768.

52. Aggressive organ donor management significantly increases the number of organs available for transplantation / A. Salim, G.C. Velmahos, C. Brown [et al.] // *J. Trauma*. – 2005. – Vol.58. – P.991–994.

References

1. Rahmel A., ed. Annual Report. Eurotransplant International Foundation 2013. Leiden: Eurotransplant Foundation. 2013. 156 p. Available at: <http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR20135.pdf>

2. Klein A., Messersmith E., Ratner L., et al. Organ donation and utilization in the United States, 1999–2008. *Am. J. Transplant.* 2010; 10 (4): Pt. 2. 973–986.

3. Organ donation and transplantation. Activity report 2013/14. Available at: http://www.organdonation.nhs.uk/statistics/transplant_activity_report/current_activity_reports/ukt/activity_report_2013_14.pdf

4. Got'e S.V., Moysyuk Ya.G., Khomyakov S.M. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiyskoy Federatsii v 2013 godu. VI soobshchenie registra rossiyskogo transplantologicheskogo obshchestva [Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2013. VI Post Register Transplantological Russian society]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2014; 2: 5–23. (In Russian).

5. Manara A.R., Murphy P.G., O'Callaghan G. Donation after circulatory death. *BJA*. 2012; 108 (1): i108–i121.

6. Posmertnoe donorstvo. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii [Posthumous donation. National clinical guidelines]. Moscow, 2013. Available at: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendatsii_posmertnoe_donorstvo_organov.pdf (In Russian).

7. Matesanz R., Dominguez-Gil B. Strategies to optimize deceased organ donation. *Transplantation Reviews*. 2007; 21: 177–188.

8. Mackersie R, Bronsther O., Shackford S. Organ procurement in patients with fatal head injuries. The fate of the potential donor. *Ann. Surg.* 1991; 213: 143–150.

9. Hennessy S.A., Hranjec T., Swenson

B.R., et al. Donor factors are associated with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 89: 1555–1562.

10. Stehlik J., Feldman D.S., Brown R.N., et al. Interactions among donor characteristics influence post-transplant survival: a multiinstitutional analysis. *J. Heart Lung. Transplant.* 2010; 29: 291–298.

11. Alamo J.M., Barrera L., Mari'n L-M., et al. Results of liver transplantation with donors older than 70 years: a case-control study. *Transplant. Proc.* 2011; 43: 2227–2229.

12. Feng S., Goodrich N.P., Bragg-Gresham J.L., et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 783–790.

13. Nafidi O., Marleau D., Roy A., Bilodeau M. Identification of new donor variables associated with graft survival in a single-center liver transplant cohort. *Liver Transpl.* 2010; 16: 1393–1399.

14. Esmailzadeh M., Dictus C., Kayvanpour E., et al. One life ends, another begins: management of a brain-dead pregnant mother – a systematic review. *BMC Med.* 2010; 8: 74 p.

15. Maruya J., Nishimaki K., Nakahata J., et al. Prolonged somatic survival of clinically brain-dead adult patient. *Neurol. Med. Chir.* 2008; 48: 114–117.

16. Stulin I.D., Patofiziologicheskie mekhanizmy smerti mozga. [Pathophysiological mechanisms of brain death]. In: Stulin I.D., ed. Diagnostika smerti mozga [Diagnosis of brain death]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2009. 42 p. (In Russian).

17. Cushing H. The blood-pressure reaction of acute cerebral compression, illustrated by cases of intracranial hemorrhage. A sequel to the Mutter lecture for 1901. *Am. J. Med. Sci.* 1903; 125: 1017–1044.

18. Cushing H. Some experimental and

clinical observations concerning states of increased intracranial tension. *Am. J. Med. Sci.* 1902; 124: 375–400.

19. Venkateswaran R.V., Townend J.N., Wilson I.C., et al. Echocardiography in the potential heart donor. *Transplantation*. 2010; 89: 894–901.

20. Agrawal A., Timothy J., Cincu R. Bradycardia in neurosurgery. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008; 110: 321–327.

21. Bugge J. Brain death and its implications for management of the potential organ donor. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 2009; 53: 1239–1250.

22. Smith M. Physiologic changes during brain stem death – lessons for management of the organ donor. *J. Heart Lung. Transplant.* 2004; 23 (9): 217–222.

23. Shivalkar B., Van Loon J., Wieland W., et al. Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation*. 1993; 87: 230–239.

24. Szabó G., Hackert T., Sebening C., et al. Modulation of coronary perfusion pressure can reverse cardiac dysfunction after brain death. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 67: 18–25.

25. Tuttle-Newhall J.E., Collins B.H., Kuo P.C., Schoeder R. Organ donation and treatment of the multiorgan donor. *Curr. Prob. Surg.* 2003; 40: 253–310.

26. Novitzky D., Rhodin J., Cooper D.K.C. Ultrastructure changes associated with brain death in the human donor heart. *Transpl. Int.* 1997; 10: 24–32.

27. Dujardin K.S., McCully R.B., Wijdicks E.F., et al. Myocardial dysfunction associated with brain death: clinical, echocardiographic, and pathologic features. *J. Heart Lung. Transplant.* 2001; 20: 350–357.

28. Avlonitis V.S., Wigfield C.H., Kirby J.A., Dark J.H. The hemodynamic mechanisms of lung injury and systemic inflammatory response following brain death in the transplant donor. *Am. J. Transplant.*

2005; 5 (4): Pt 1. 684–693.

29. Novitzky D., Wicomb W., Rose A.G., et al. Pathophysiology of pulmonary edema following experimental brain death in the chacma baboon. *Ann. Thorac. Surg.* 1987; 43: 288–294.

30. Novitzky D., Cooper D.K.C., Rosendale J.D., Kauffman H.M. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies. *Transplantation.* 2006; 82: 1396–1401.

31. Tien R.D. Sequence of enhancement of various portions of the pituitary gland on gadolinium-enhanced MR images: correlation with regional blood supply. *Am. J. Roentgenol.* 1992; 158: 651–654.

32. Gramm H.J., Meinhold H., Bickel U., et al. Acute endocrine failure after brain death? *Transplantation.* 1992; 54: 851–857.

33. Novitzky D., Cooper D.K.C., Wicomb W. Hormonal therapy to the brain-dead potential organ donor: the misnomer of the “Papworth Cocktail”. *Transplantation.* 2008; 86: 1479.

34. Powner D.J., Hendrich A., Lagler R.G., et al. Hormonal changes in brain dead patients. *Crit. Care Med.* 1990; 18: 702–708.

35. Shemie S.D., Ross H., Pagliarello J., et al. Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on medical management to optimize donor organ potential. *CMAJ.* 2006; 174: S13–S32.

36. Wood K.E., Becker B.N., McCartney J.G., et al. Care of the potential organ donor. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2730–2739.

37. Barklin A., Larsson A., Vestergaard

C., et al. Insulin alters cytokine content in two pivotal organs after brain death: a porcine model. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52: 628–634.

38. Talving P., Benfield R., Hadjizacharia P., et al. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: a prospective study. *J. Trauma.* 2009; 66: 55–61.

39. Barklin A. Systemic inflammation in the brain-dead organ donor. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 2009; 53: 425–435.

40. Hefty T.R., Cotterell L.W., Fraser S.C., et al. Disseminated intravascular coagulation in cadaveric organ donors. Incidence and effect on renal transplantation. *Transplantation.* 1993; 55: 442–443.

41. Fisher A.J., Donnelly S.C., Hirani N., et al. Enhanced pulmonary inflammation in organ donors following fatal non-traumatic brain injury. *Lancet.* 1999; 353: 1412–1413.

42. McKeating E.G., Andrews P.J.D. Cytokines and adhesion molecules in acute brain injury. *Br. J. Anaesth.* 1998; 80: 77–84.

43. Pratschke J., Neuhaus P., Tullius S.G. What can be learned from brain-death models? *Transpl. Int.* 2005; 18: 15–21.

44. Venkataraman R., Song M., Lynas R., Kellum J.A. Hemoadsorption to Improve Organ Recovery from Brain-Dead Organ Donors: A Novel Therapy for a Novel Indication? *Blood Purif.* 2004; 22: 143–149.

45. Mascia L., Mastroianni I., Viberti S., et al. Management to optimize organ procurement in brain dead donors. *Minerva Anestesiol.* 2009; 75: 125–133.

46. Srinivasan A., Burton E.C., Kuehnert

M.J., et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1103–1111.

47. Darby J.M., Stein K., Grenvik A., Stuart S.A. Approach to management of the heartbeating ‘brain dead’ organ donor. *J. Am. Med. Assoc.* 1989; 261: 2222–2228.

48. Wheeldon D.R., Potter C.D., Oduro A., et al. Transforming the ‘unacceptable’ donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. *J. Heart Lung Transplant.* 1995; 14: 734–742.

49. Rosendale J.D., Kauffman H.M., McBride M.A., et al. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation.* 2003; 75: 482–487.

50. UNOS. Critical Pathway for the Organ Donor. 2002. Available at: https://www.unos.org/docs/Critical_Pathway.pdf

51. Rosendale J.D., Chabalewski F.L., McBride M.A., et al. Increased transplanted organs from the use of a standardized donor management protocol. *Am. J. Transplant.* 2002; 2: 761–768.

52. Salim A., Velmahos G.C., Brown C., et al. Aggressive organ donor management significantly increases the number of organs available for transplantation. *J. Trauma.* 2005; 58: P.991–994.