

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

АСТАПОВИЧ СЕРГЕЙ АНДРЕЕВИЧ

**АППАРАТНАЯ ПЕРФУЗИЯ И ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ АНГИОГРАФИЯ
В ПРОФИЛАКТИКЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ**

3.1.9. - Хирургия

3.1.14. Трансплантология и искусственные органы

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научные руководители:

Шабунин А.В.,

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Дроздов П.А.,

доктор медицинских наук

Москва, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Трансплантация печени как единственный метод радикального лечения заболеваний печени в терминальной стадии.....	13
1.2 Расширение критериев к посмертному донорству печени. Ранняя дисфункция трансплантата печени и его первичное нефункционирование.....	14
1.3 Методы консервации трансплантатов печени. Мировой опыт применения перфузионных технологий.....	20
1.4 Билиарные осложнения ортотопической трансплантации печени.....	31
1.5 Методы профилактики анастомотических билиарных осложнений трансплантации печени. Мировой опыт применения ICG-флуоресцентной визуализации в трансплантации печени.....	37
Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.2.1 Эксплантация, консервация, предоперационная обработка и ортотопическая трансплантация трупной печени.....	45
2.2.2 Послеоперационный период трансплантации печени.....	49
2.2.3 Гипотермическая оксигенированная перфузия трансплантата печени ex situ.....	51
2.2.4 Интраоперационная флуоресцентная визуализация кровоснабжения гепатикохоледаха трансплантата печени с использованием индоцианина зеленого.....	55
2.2.5 Световая микроскопия.....	56

2.2.6 Электронная микроскопия.....	56
2.2.7 Статистическая обработка и анализ данных.....	56
Глава III. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ И ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ.....	57
3.1 Анализ непосредственных результатов ортотопической трансплантации печени от посмертного донора.....	57
3.2 Выявление факторов риска развития осложнений трансплантации печени в раннем послеоперационном периоде.....	60
3.3. Выявление факторов риска развития осложнений трансплантации печени в отдаленном послеоперационном периоде.....	66
Глава IV. ГИПОТЕРМИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНИРОВАННАЯ ПЕРФУЗИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ EX SITU.....	70
4.1. Обоснование необходимости и принципы выполнения гипотермической оксигенированной перфузии трансплантата печени по методике ММНКЦ им. С.П. Боткина.....	70
4.2. Морфологическая оценка трансплантатов печени, полученных от доноров с расширенными критериями после статической и перфузионной оксигенированной гипотермической консервации.....	74
4.3. Сравнительный анализ результатов трансплантации печени после статической и гипотермической оксигенированной перфузионной консервации	81
4.4. Исследование влияния лабораторных параметров гипотермической оксигенированной перфузии трансплантата печени на клинические результаты трансплантации.....	87
Глава V. ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ХОЛЕДОХА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНДОЦИАНИНА ЗЕЛЕННОГО.....	95

5.1 Обоснование необходимости и принципы формирования билиарного анастомоза с выполнением ICG-флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха.....	95
5.2 Определение чувствительности и специфичности ICG-флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха в отношении его ишемии (морфологическое исследование).....	98
5.3 Исследование безопасности и эффективности применения ICG-флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха в профилактике билиарных осложнений трансплантации печени.....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107
ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115
БЛАГОДАРНОСТИ.....	133

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИК – аппарат искусственного кровообращения

АС – анастомотическая стриктура

АТФ – аденозинтрифосфат

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИМТ – индекс массы тела

ИЦЗ (ICG) – индоцианин зеленый (indocyanine green)

ОТП – ортотопическая трансплантация печени

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПНФТ – первичное нефункционирование трансплантата

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

РДТП – ранняя дисфункция трансплантата

IQR – межквартильный размах (interquartile range)

НОРЕ – гипотермическая оксигенированная перфузия (hypothermic oxygenated perfusion)

SCS – статическая холодовая консервация (static cold storage)

CCI – комплексный индекс осложнений (comprehensive complication index)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Трансплантация печени является единственным методом радикального лечения заболеваний печени в терминальной стадии (Готье С.В., 2017). По данным европейского регистра (European Liver Transplant Registry) в последнее время в Европе выполняется более 7 тысяч трансплантаций печени ежегодно. Однако, ввиду общемирового дефицита донорского ресурса, количество больных, ожидающих трансплантацию, не уменьшается (Хубутия М.Ш., 2018). Согласно статистике Eurotransplant на 2022 год смертность в листе ожидания составила 33,9%, что практически не отличается от результатов десятилетней давности.

Одним из наиболее оправданных путей увеличения доступности трансплантационной помощи является расширение критериев к посмертному донорству печени (Минина М.Г., 2022). С другой стороны, использование трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, ассоциировано с повышенной частотой развития послеоперационных осложнений (Мойсюк Я.Г., 2016). К таковым относятся первичное нефункционирование трансплантата (ПНФТ), его ранняя дисфункция (РДТП), артериальные и билиарные осложнения. Большинство из них напрямую зависят от тяжести ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата, что диктует необходимость разработки и внедрения эффективных профилактических мер.

Перфузионные методы консервации, на сегодняшний день, доказали свою приоритетность при трансплантации печени, полученной от субоптимального донора (Руммо О.О., 2020). Во время перфузии происходит очищение микроциркуляторного русла от сладжа форменных элементов и удаляются токсичные продукты анаэробного метаболизма. Активная оксигенация перфузионного раствора позволяет доставлять кислород митохондриям клеток трансплантата, предупреждая их дисфункцию, и,

уменьшая тем самым тяжесть ишемического и последующего реперфузионного повреждения (Dutkowski P., 2019). Тем не менее, в отношении их использования остается ряд нерешенных вопросов, которые не позволяют обосновать их высокую эффективность. На данный момент, ни в одном трансплантационном центре Российской Федерации перфузионная консервация трансплантатов печени рутинно не выполняется.

Билиарные осложнения трансплантации печени, по мнению ряда авторов, и на сегодняшний день, считаются «ахиллесовой пятой» данной операции (Новрузбеков М.С., 2018). В отличие от неанастомотических стриктур желчных протоков, причинами которых являются хроническая недостаточность артериального кровоснабжения, выраженное ишемически-реперфузионное повреждение трансплантата и другие (Schlegel A., 2018), стриктура и несостоятельность билиарного анастомоза наиболее вероятно являются результатом локального нарушения кровоснабжения холедоха. На сегодняшний день, в мировой литературе не описано эффективных мероприятий, направленных на профилактику осложнений со стороны билиарного анастомоза.

Таким образом, разработка и внедрение технологий, направленных на снижение тяжести ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата печени и профилактику хирургических осложнений позволит улучшить непосредственные и отдаленные результаты трансплантации печени, а также безопасно повысить доступность трансплантационной помощи за счет использования доноров с расширенными критериями.

Цель исследования:

Улучшить результаты лечения пациентов терминальной стадией заболеваний печени с помощью аппаратной перфузии и флуоресцентной ангиографии как профилактики хирургических осложнений трансплантации печени.

Задачи исследования:

1. На основании ретроспективного анализа определить частоту развития и факторы риска хирургических осложнений трансплантации печени.
2. Разработать методику гипотермической оксигенированной перфузии трансплантата печени *ex situ* с использованием аппарата искусственного кровообращения и оценить непосредственные результаты ее применения.
3. Оценить влияние гипотермической оксигенированной перфузии трансплантата печени *ex situ* на результаты трансплантации печени от доноров с расширенными критериями.
4. Разработать методику флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха с использованием индоцианина зеленого и оценить непосредственные результаты ее применения.
5. Оценить влияние флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха с использованием индоцианина зеленого в профилактике хирургических осложнений трансплантации печени.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – пациенты с терминальной стадией заболеваний печени, которым была выполнена ортотопическая трансплантация печени. Предметом исследования явилась проблема развития хирургических осложнений в трансплантации печени, связанная с дефицитом донорских органов и необходимостью использования доноров с расширенными критериями, для решения которых были разработаны различные инструментальные методы их профилактики.

Научная новизна результатов диссертационного исследования:

1. Впервые разработана оригинальная методика гипотермической оксигенированной перфузии трансплантата печени *ex situ* с использованием аппарата искусственного кровообращения (патент на изобретение №2830104).
2. Доказано влияние применения гипотермической оксигенированной перфузии на уменьшение выраженности митохондриального повреждения гепатоцитов донорской печени в ходе холодной консервации.
3. Впервые разработана методика флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатикохоледох трансплантата печени с использованием индоцианина зеленого и определены ее чувствительность и специфичность в отношении ишемии, подтвержденной результатами морфологического исследования.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационной работы

Внедрена в клиническую практику методика гипотермической оксигенированной перфузии трансплантата печени *ex situ* с использованием аппарата искусственного кровообращения.

Определены показания к применению гипотермической оксигенированной перфузии *ex situ* при трансплантации печени от посмертного донора.

Внедрена в клиническую практику методика флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатикохоледох трансплантата печени с использованием индоцианина зеленого.

Определена хирургическая тактика формирования билиарного анастомоза в зависимости от результатов ICG-флуоресцентной визуализации.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Гипотермическая оксигенированная перфузионная консервация *ex situ* (патент на изобретение №2830104) позволяет уменьшить интенсивность ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата печени, снизить частоту развития его ранней дисфункции и ассоциированных с ней хирургических осложнений.

2. Интраоперационная флуоресцентная ангиография позволяет определить степень кровоснабжения дистальной части гепатикохоледоха с высокой чувствительностью и специфичностью к ишемии и снизить риск развития хирургических осложнений со стороны билиарного анастомоза.

Апробация материалов диссертации

Проведение диссертационной работы одобрено Независимым этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 10 от 25.09.2024). Тема диссертации утверждена Советом хирургического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 17 сентября 2024 года, протокол № 6.

Апробация диссертации состоялась 17 марта 2025 г. на расширенной научно-практической конференции сотрудников кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и сотрудников хирургической клиники ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗ г. Москвы (протокол № 42 от 17.03.2025).

Результат исследований и основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

1. 1-й Кубанский конгресс хирургов «Инновационные технологии в хирургии» (Сочи, 2024 г.)
2. Научно-практическая конференция «ICG-технологии в онкологии и хирургии» (Москва, 2024 г.)
3. 11-я научно-практическая конференция с международным участием «Московская трансплантология» (Москва, 2024 г.)

4. Национальный хирургический конгресс (Санкт-Петербург, 2024 г.)
5. XIX Международная / XXVIII Всероссийская Пироговская научная медицинская конференция молодых ученых (Москва, 2024 г.)
6. Пленум правления ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Махачкала, 2024 г.)
7. Юбилейный XII Всероссийский съезд трансплантологов с международным участием (Москва, 2024 г.)
8. XXXI Международный конгресс «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (Казань, 2024 г.)

Внедрение результатов диссертационной работы

Результаты исследования внедрены в работу хирургического отделения трансплантации органов и/или тканей человека №20 ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы» (акт внедрения в практическую деятельность от 24 ноября 2024 года).

Полученные в результате диссертационного исследования данные используются в учебно-педагогической работе кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (акт внедрения от 28 ноября 2024 года), основные результаты, положения и выводы диссертации включены в лекционный курс "Хирургия", в раздел № 9 «Хирургия органов брюшной полости» основной профессиональной образовательной программы высшего образования – подготовка кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «Хирургия»; в учебные планы циклов профессиональной переподготовки специалистов и циклов повышения квалификации врачей по направлению «Хирургия».

Личный вклад автора

Личный вклад автора в получении результатов, изложенных в диссертации, является основным на всех этапах работы – анализ научной отечественной и зарубежной литературы, обоснование актуальности темы и

степень ее разработанности, создание идеи работы, формулировку цели и задач, определение методологического подхода и методов их решения; в и получении исходных данных. Самостоятельно выполнена основная часть работы - выполнение хирургических операций по изъятию печени у посмертного донора, проведение ее гипотермической оксигенированной перфузии *ex situ*, хирургических операций по трансплантации печени, в частности с применением технологии ICG-флуоресцентной визуализации кровоснабжения холедоха на этапе формирования билиарного анастомоза, наблюдение и лечение реципиентов в послеоперационном периоде. Проведен анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций и апробация результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация «Аппаратная перфузия и флуоресцентная ангиография в профилактике хирургических осложнений трансплантации печени» соответствует формулам специальности 3.1.9. «Хирургия» и областям исследования: п. № 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний», п. № 4 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» и специальности 3.1.14. «Трансплантология и искусственные органы» и областям исследования: п. № 1 «Экспериментальная и клиническая разработка, а также внедрение в практику методов пересадки органов, тканей. Трансплантационная хирургия. Оценка функции пересаженных органов и тканей» и п. № 3 «Теоретическая и экспериментальная разработка и применение в клинической практике методов консервации и реабилитации донорских органов, тканей».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 работ, из них в журналах рекомендованных ВАК 3 работы.

Изобретения

Разработан 1 патент на изобретение РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 16 отечественных и 121 зарубежный источники. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 20 рисунками.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Трансплантация печени как единственный метод радикального лечения заболеваний печени в терминальной стадии.

С первой успешной серии трансплантаций печени в клинике Томасом Старзлом прошло едва более полувека [117]. За это время данный метод лечения получил общемировое распространение, стал основным и, зачастую, единственным радикальным лечением терминальных заболеваний печени. Безусловно, в первую очередь медицина обязана этим развитию службы координации органного донорства, появлению нормативно-правовых документов, регламентирующих работу трансплантологов в рамках закона [115]. Вторым важным моментом развития трансплантационной помощи стали разработка и внедрение в клиническую практику современных иммуносупрессивных препаратов, способных «таргетно» блокировать иммунный ответ к пересаженному органу, не вызывая, при этом, выраженного иммунодефицита у реципиента [22, 82]. Вкупе с совершенствованием диагностики, медикаментозной терапии и хирургических технологий, все это позволило в кратчайшие сроки перевести трансплантацию печени из эксклюзивной и уникальной операции в реальную клиническую практику множества центров во всем мире.

По данным европейского регистра (European Liver Transplant Registry) с началом XXI века был связан прогрессивный рост числа трансплантаций печени [17]. В последнее время в Европе выполняется более 7 тысяч подобных вмешательств ежегодно. По результатам на 2020 год, однолетняя общая выживаемость реципиентов после ТП составила 84%, пятилетняя – 72%, десятилетняя – 61% и двадцатилетняя – 40% [17]. Необходимо обратить внимание на то, что многие центры в желании помочь большему количеству пациентов, и, имея подобные результаты, расширяют показания к трансплантации печени. Так, например, если 10 лет назад не более 15% реципиентов были старше 60 лет, то на сегодняшний день их доля

увеличилась вдвое [23]. Аналогично, в структуре реципиентов наблюдается увеличение доли больных с раком печени и острой печеночной недостаточностью, которые были вылечены посредством трансплантации [65]. В то же время, ввиду общемирового дефицита донорского ресурса, к сожалению, количество больных, ожидающих трансплантацию, не уменьшается [1, 14]. Более того, не уменьшается и смертность пациентов в листе ожидания. По данным Eurotransplant на 2022 год смертность в листе ожидания составила 33,9%, что практически не отличается от результатов десятилетней давности [137].

Дефицит донорских органов действительно является главной проблемой трансплантационной медицины [5]. В попытках снизить его бремя предлагаются различные пути повышения доступности трансплантации [74], как например пересадка части печени от родственного донора и split-трансплантация [116], постоянно совершенствуются алгоритмы распределения органов с учетом предполагаемых сроков холодовой консервации и исходного статуса кандидата на трансплантацию. Однако, к сожалению, этого недостаточно. Текущая ситуация требует приложения всех усилий и имеющихся в медицине современных технологий для увеличения доступности трансплантологической помощи без ущерба ближайшим и отдаленным результатам трансплантации. Одним из наиболее оправданных путей является расширение критериев к посмертному донорству печени.

1.2 Расширение критериев к посмертному донорству печени. Ранняя дисфункция трансплантата печени и его первичное нефункционирование.

Возраст донора. Одним из наиболее известных факторов риска плохого прогноза после трансплантации печени является возраст донора. Многими исследованиями доказано его значимое влияние на ближайшие и отдаленные результаты трансплантации печени [56, 89, 94, 121]. Использование трансплантатов, полученных от доноров старше 60 лет ассоциировано с

повышением риска артериального тромбоза [21, 72] и билиарных осложнений [46, 95, 106], в связи чем в стандартная практика многих трансплантационных центров в мире исключает использование органов, полученных от доноров старше 60-65 лет. Несмотря на это, в мировой литературе появляется все больше сообщений о получении приемлемых результатов трансплантации печени, полученной от возрастных или даже пожилых доноров. В 2008 году Cescon и соавт. опубликовали исследование, где пятилетняя выживаемость реципиентов, кому была выполнена трансплантация печени от доноров старше 80 лет, составила 81%. Необходимо отметить, что подобные операции выполнялись относительно стабильным пациентам (MELD<24), не использовались трансплантаты с выраженным макростеатозом (>30%) и атеросклерозом печеночной артерии (>60%) [71]. Несколькими годами позже, Kim и соавт. (2011) в своей работе предложили аналогичный подход минимизации прочих факторов риска при использовании трансплантатов от возрастных доноров [84]. По их данным, значимыми факторами риска неблагоприятного прогноза являлись наличие HCV и тяжелой печеночной недостаточности у реципиента (MELD>20), уровень глюкозы более 200 мг/дл на момент изъятия печени и время от кожного разреза до зажима на аорту при донорской операции более 40 минут. При ТП от донора старше 65 лет и наличии одного из четырех вышеперечисленных факторов пятилетняя выживаемость составила 82 %, при наличии двух – 81,7%, трех 39,3% и четырех факторов – 25% ($p < 0,05$). Таким образом, тщательный подбор пары реципиент - посмертный донор, взвешенная оценка, учет и устранение внешних факторов, способных повредить трансплантат, могут позволить безопасно увеличить доступность трансплантации за счет повышения возраста доноров.

Жировой гепатоз донорской печени является одной из основных причин отказа от ее использования. Неалкогольная жировая болезнь печени чрезвычайно распространена в общей популяции. Встречаясь у 25-30%

населения, она неизбежно связана с повышенным ИМТ, гиперлипидемией и развитием метаболического синдрома [120]. Однако, жировая дистрофия гепатоцитов различается по степени выраженности, что наиболее точно может определить гистологическое исследование. Различают микровезикулярный (мелкокапельный) стеатоз - когда жировые включения представлены мелкими каплями и не оттесняют ядро и органеллы гепатоцита, и макровезикулярный (крупнокапельный) – когда жировые включения представлены крупными везикулами, которые могут занимать более половины объема клетки [24]. Причиной микровезикулярной жировой дистрофии донорской печени могут быть предшествующая остановка кровообращения и сердечно-легочная реанимация, длительное пребывание донора в условиях отделения интенсивной терапии и прочие [96]. При отсутствии других, более значимых факторов, наличие микростеатоза практически никак не влияет на результаты трансплантации. Обычно, трансплантаты успешно «переживают» холодовую консервацию и незначительно повреждаются при реперфузии. Данное состояние является полностью обратимым и не должно быть препятствием к использованию органа для трансплантации [8]. Крупнокапельный стеатоз, в свою очередь, может быть действительно значимым ограничением к использованию донорской печени [44]. Было установлено, что печень с макростеатозом более чувствительна к холодовой ишемии и реперфузионному повреждению. Патогенез этого явления до конца не ясен. Вероятно, в нем задействовано множество механизмов, среди которых нарушение микроциркуляции, синтеза АТФ и последующая дисфункция митохондрий с увеличением образования АФК и перекисного окисления липидов [3]. Также было высказано предположение, что нарушение местной регуляции клетками Купфера, характерной для неалкогольной жировой болезни печени, ассоциировано с сопутствующей провоспалительной активацией: высвобождением TNF- α и инфильтрацией нейтрофилами, что может играть ключевую роль в нарастании реперфузионного повреждения. Нарушение энергетического уровня гепатоцитов способствует некротической форме

гибели клеток вместо апоптоза, что приводит к более выраженной системной воспалительной реакции [63, 64, 88, 110, 134].

Для определения тяжести макростеатоза принята гистологическая классификация: до 30% - незначительный, 30-60% - умеренный и более 60% - выраженный [7, 29]. К сожалению, на сегодняшний день в мировой литературе нет руководств по использованию трансплантатов печени с жировой дистрофией, подкреплённых адекватной доказательной базой, однако большинство трансплантационных центров следуют 3 устоявшимся правилам. Первое – использование трансплантатов с незначительным макростеатозом (до 30%), аналогично использованию органов без жирового гепатоза, не несет в себе повышенный риск развития первичного нефункционирования трансплантата (ПНФТ); второе – трансплантация печени с выраженным макростеатозом (> 60%) ассоциирована с неприемлемым риском ранней потери трансплантата вследствие ПНФТ и смерти реципиента; и третье – наличие микростеатоза вне зависимости от выраженности не влияет на развитие ПНФТ [63].

Первичное нефункционирование трансплантата печени является поистине грозным осложнением, при развитии которого летальность, превышает 50% [97]. Ее патогенетической основой является острое необратимое ишемически-консервационно-реперфузионное повреждение печени. К факторам риска развития данного осложнения, помимо выраженного макростеатоза и пожилого возраста донора, относят пролонгированные сроки холодовой консервации, неадекватную перфузию органа в ходе изъятия, острую кровопотерю и гемодинамическую нестабильность у посмертного донора [78]. Использование графтов, полученных от доноров с необратимой остановкой эффективного кровообращения без применения дополнительных методов предтрансплантационной оценки и «реанимации» донорской печени, также ассоциировано с неприемлемо высоким риском развития ПНФТ [10, 39].

Среди факторов риска со стороны реципиента принято выделять ранний тромбоз печеночной артерии и массивную кровопотерю в ходе трансплантации. Единственным методом лечения данного осложнения является экстренная ретрансплантация в течение 3-4 суток, однако ее результаты достоверно хуже, чем в общей популяции реципиентов. Летальность при таких операциях может достигать 20% [49].

Ранняя дисфункция трансплантата печени (РДТП), в отличие от ПНФТ, является обратимым состоянием и характеризует изначально неудовлетворительную функцию пересаженной печени [49]. Большинство авторов определяют развитие данного осложнения по наличию одного из нижеперечисленных факторов:

- Общий билирубин ≥ 10 мг/дл (171 мкмоль /л) на 7-й день после операции;
- МНО $\geq 1,6$ на 7-й день после операции;
- АЛТ или АСТ > 2000 МЕ/мл в течение первой недели после операции.

Вышеперечисленные критерии ранней дисфункции трансплантата, предложенные Olthoff и соавт. [129] подвергались критике многими авторами, ввиду ограниченной прогностической значимости. В связи с этим группой авторов из клиники Мейо была определена ценность и прогностическая значимость данного показателя у 1962 реципиентов трансплантата печени [49]. Ранняя дисфункция трансплантата имела место у 26,5% больных и ее развитие имело статистически значимое влияние на длительность госпитализации: 9 (от 4 до 446) койко-дней по сравнению с 7 (от 3 до 231) койко-дней у пациентов с удовлетворительной функцией трансплантата ($P < 0,01$). Более того, развитие данного осложнения было ассоциировано с ухудшением отдаленных результатов трансплантации. 1-, 3- или 5-летняя выживаемость пациентов с изначально удовлетворительной функцией печени

составила 95,2%, 87,7% и 79,6%, по сравнению с теми, у кого была ранняя дисфункция трансплантата: 86,8%, 77,5% и 67,9% соответственно ($p < 0,01$). Выживаемость трансплантата через 1, 3 и 5 лет у пациентов, у которых не было ранней дисфункции трансплантата, по сравнению с теми, у кого она была, составила 92,7% против 84,1%; 84,9% против 73,4%; и 76,5% против 62,5% соответственно ($p < 0,01$). В таблице 1 представлены основные факторы риска развития ранней дисфункции трансплантата согласно результатам многофакторного анализа.

Таблица 1.

Многофакторный анализ факторов риска развития ранней дисфункции трансплантата печени

	Отношение шансов	95% ДИ	P
MELD	0,98	0,96-0,99	0,01
Статус ИВЛ перед трансплантацией	3.43	1,86-6,34	< 0,01
Возраст донора	1.02	1.01-1.02	< 0,01
Донорство после сердечной смерти	2.28	1,62-3,20	< 0,01
Время холодовой ишемии	1.10	1.03-1.18	0,01
Масса донорской печени	3,81	2.79-5.20	< 0,01
Умеренный стеатоз аллотрансплантата	2,94	2.05-4.24	< 0,01
Время операции	1.13	1.04-1.22	< 0,01
Объем трансфузии эритроцитарной массы	1.02	1.01-1.03	0,01

Авторы данного исследования убеждены, что понимание причин и последствий РДТП может помочь центру улучшить общие результаты трансплантации. Несмотря на то, что развитие РДТП, безусловно может привести к потере трансплантата, риск ее развития должен каждый раз соотноситься риску смерти кандидата в листе ожидания, особенно в регионах, где уровень развития донорства низок [61, 132]. В результате увеличения числа доноров с расширенными критериями трансплантологическому сообществу приходится адаптироваться, реализуя стратегии по уменьшению осложнений, связанных с трансплантатами печени, полученными «маргинальных» доноров. Их использование безусловно должно «балансироваться» подбором соответствующих реципиентов с низким операционным риском и внедрением в клиническую практику новых технологий, способных улучшить результаты трансплантации печени. Одним из подходящих вариантов может стать разработка и внедрение перфузионных методов консервации трансплантатов печени.

1.3 Методы консервации трансплантатов печени. Мировой опыт применения перфузионных методов консервации.

Результаты трансплантации печени напрямую зависят от степени повреждения органа в организме донора, в ходе консервации и при реперфузии. Соблюдение допустимых сроков, оптимального температурного режима и постоянства внутриклеточной среды является незыблемым правилом сохранения донорских органов, отступление от которого может привести к фатальным последствиям [12].

Ишемия запускает метаболизм глюкозы по анаэробному пути. В скором времени это приводит истощению запасов АТФ, накоплению молочной кислоты и возникновению внутриклеточного ацидоза. На этом фоне активируются протеазы и фосфолипазы, способствующие образованию активных форм кислорода и перекисному окислению липидов. Истощение АТФ также приводит к замедлению работы Na/K-АТФ-азы, необходимой для

поддержания мембранного потенциала, что позволяет натрию и воде проникать в клетку, вызывая значительный отек. Вдобавок к этому, внутриклеточная осмолярность повышается за счет накопления аденозина, неорганического фосфата и других промежуточных соединений. Все эти процессы в конечном итоге приводят к необратимому разрушению цитоскелета, клеточных и митохондриальных мембран [102].

Реперфузия играет не менее важную роль в повреждении печеночного графта [6]. По мере восстановления окислительного метаболизма происходит значительное и быстрое высвобождение АФК, что приводит к апоптозу клеток [123]. Образование активных форм кислорода влечет за собой высвобождение провоспалительных цитокинов, привлекающих клетки иммунной системы реципиента к аллотрансплантату. Рекрутированные лейкоциты связываются с молекулами адгезии на эндотелиальных клетках, закупоривая капилляры и увеличивая проницаемость эндотелия. В результате этого сложного провоспалительного каскада происходит повреждение гепатоцитов и клеток желчных протоков [62]. Необходимо понимать, что, чем менее выраженным будет повреждение донорской печени в ходе консервации, тем менее критичным станет для нее реперфузионное повреждение, ввиду того что ее клетки будут обладать большим восстановительным потенциалом.

Золотым стандартом сохранения донорской печени является статическая холодовая консервация [81]. Данный метод подразумевает однократное промывание трансплантата консервирующим раствором с последующим хранением в условиях пониженной температуры [51]. Известно, что гипотермия подавляет ферментативные процессы и снижает интенсивность метаболизма в 2-3 раза при уменьшении температуры на каждые 10°C [54]. Оптимальным температурным режимом считают 4°C. Одним из основных требований к консерванту является его способность предотвратить развитие отека трансплантата и сохранить жизнеспособность его клеток путём поддержания электролитного, аминокислотного составов, а

также стабильного кислотно-основного баланса [38, 128]. На сегодняшний день предложено множество растворов, отвечающих данному требованию, однако наиболее предпочтительным для сохранения донорской печени считается раствор Бретшнайдера (НТК – Кустодиол) [136]. Среди всех используемых консервативных растворов именно НТК обладает самой высокой буферной способностью из-за высокой концентрации гистидина. Максимально допустимые сроки статической холодовой консервации точно не определены. Известно, что статическое холодовое хранение печени более чем 12 часов может быть достоверным предиктором неблагоприятных результатов трансплантации, однако в мировой литературе есть сообщения и об успешном опыте ТП с большим временем холодовой ишемии. Тем не менее, необходимо понимать, что если трансплантат от «идеального» донора может быть безопасно использован и при увеличенных сроках консервации, то для органов, полученных от возрастных, коморбидных, асистолических доноров, а также при наличии выраженного макростеатоза, лишние часы холодовой ишемии могут быть критичными. Кроме того, зачастую, они требуют дополнительной оценки или даже «реанимации», чего, к сожалению, не позволяет метод статического холодового хранения [77, 83, 99].

Возможность машинной перфузии органов была продемонстрирована еще в 1935 году, задолго до первой успешной трансплантации солидного органа человеку. Алексис Каррель и Чарльз Линдберг в журнале «The Culture of Organs» опубликовали опыт успешной перфузии щитовидной железы в течение 21 одного дня [69]. Humphries и соавт. в 1962 году впервые использовали перфузионную консервацию *ex-vivo* при выполнении экспериментальной аутоотрансплантации почки собаке [66]. В 1967 году Belzer опубликовал первый опыт успешного применения машинной перфузии в клинической практике при трансплантации почки [68]. Благодаря этим открытиям, к сегодняшнему дню, перфузионные технологии получили

активное развитие и стали рутинной практикой многих трансплантологических центров всего мира.

В трансплантации печени, на сегодняшний день, предложено множество вариантов применения перфузионных технологий. Среди них нормотермическая перфузия абдоминального региона донора in-situ (NRP), используемая при кондиционировании донора с необратимой остановкой кровообращения, а также ряд методик, проводимых ex-situ (вне организма донора). К ним относят гипотермический (HMP), гипотермический оксигенированный (HOPE) и нормотермический (NMP) варианты машинной перфузии. Каждый из них обладает своими особенностями, достоинствами и ограничениями.

Гипотермическая машинная перфузия, как наиболее простой вариант перфузионной консервации, стала первым методом, внедренным в клиническую практику трансплантации солидных органов. Основным принципом ее работы является циркуляция раствора, которая стимулирует выработку оксида азота сосудистым эндотелием, тем самым уменьшая периферическое сопротивление в трансплантате. Во время перфузии происходит очищение микроциркуляторного русла от сладжа форменных элементов и удаляются токсичные продукты анаэробного метаболизма. Вдохновленные успешным опытом применения HMP в трансплантации почки, группа авторов под руководством J.V. Guarrera в 2010 году опубликовала первый в мире клинический опыт гипотермической перфузии трансплантата печени [69]. Серия состояла из 20 наблюдений, результаты которых были сравнены со статической холодовой консервацией в рандомизированном проспективном исследовании. Частота ранней дисфункции аллотрансплантата составила 5% в группе HMP против 25% в контрольной группе ($p = 0,08$). Применение HMP было также связано с менее выраженным реперфузионным повреждением и меньшей длительностью госпитализации реципиентов. Важно отметить, что в ходе перфузии авторами оценивались биохимические параметры эфлюента:

показатели АСТ, АЛТ и ЛДГ эфлюента спустя два часа перфузии коррелировали с аналогичными показателями в крови реципиента после трансплантации. В связи с этим был сделан важный вывод о том, что гипотермическая перфузия может служить не только способом консервации, но и дополнительным методом оценки донорского органа. Несмотря на отсутствие активной оксигенации, парциальное давление кислорода в перфузате составило 137.2 ± 4.8 мм рт. ст., что говорит о возможной оксигенации раствора воздухом под атмосферным давлением. Однако, многими экспериментальными и клиническими исследованиями позже было доказано, что добавление к НМР активной оксигенации приводит к значимому улучшению состояния митохондрий, в связи с чем имеет неоспоримые преимущества. Таким образом, гипотермическая перфузия печени без активной оксигенации на сегодняшний день практически не нашла своего применения в клинической практике и на ее место в скором времени пришла HOPE.

Первый опыт клинического применения гипотермической оксигенированной перфузии трансплантата печени был опубликован Phillip Dutkowski и соавт. в 2014 году. HOPE выполнялась в течение 1-2 часов после статической холодовой консервации трансплантатов печени, полученных от контролируемых DCD-доноров (3 тип по Маастрихтской классификации). Перфузия выполнялась на устройстве Organ Assist только через воротную вену с поддержанием среднего давления не более 3 мм рт. ст. Температура перфузата поддерживалась в пределах 10^0 С, парциальное давление кислорода – 60 кПа. Для каждого из 8 наблюдений данной серии была зафиксирована удовлетворительная функция трансплантата. Длительность лечения реципиента в реанимации и общая длительность госпитализации были сравнимы либо ниже, чем у реципиентов печени, полученной от донора со смертью мозга. Также, за время наблюдения 8,5 месяцев ни у одного из реципиентов не развились билиарные осложнения.

В 2015 году в журнале *American Journal of Transplantation* вышла еще одна публикация, посвященная применению HOPE при трансплантации печени. Упомянутая группа авторов под руководством J.V. Guarrera продемонстрировала успешный опыт использования маргинальных трансплантатов печени от DBD, от которых отказывались другие центры при первичном распределении United Network for Organ Sharing (UNOS). HOPE использовалась в 31 наблюдении и продемонстрировала достоверно лучшие результаты по сравнению со статической холодовой консервацией. Однолетняя выживаемость реципиентов и показатели ранней дисфункции аллотрансплантата не различались между группами, а последующий анализ выявил значительно меньшую частоту билиарных осложнений и длительности госпитализации в группе применения гипотермической перфузии.

Билиарные осложнения, к сожалению, и сегодня во многом являются «ахиллесовой пятой» трансплантации печени, особенно при использовании маргинальных графтов. Если в патогенезе несостоятельности и стриктуры билиарного анастомоза ведущую роль, вероятнее всего, играют технические особенности и локальное нарушение кровоснабжения терминальной части холедоха донора, то развитие неанастомотических стриктур внутрипеченочных желчных протоков напрямую зависит от тяжести ишемически-реперфузионного повреждения донорской печени. Частота развития посттрансплантационной холангиопатии в самых ранних сериях трансплантации печени от DCD-доноров достигала 40% и неизбежно приводила к потере трансплантата в течение года. Использование HOPE, теоретически, могло бы снизить бремя данного осложнения, ввиду его способности значительно уменьшить тяжесть ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата. Эта идея и легла в основу последующей работы Филиппа Дутковски и Пьера Клавьена. В том же 2015 году было опубликовано многоцентровое проспективное исследование, посвященное использованию HOPE при трансплантации печени от контролируемых DCD-доноров [57].

Применение гипотермической оксигенированной перфузии значительно уменьшало повреждение трансплантата по сравнению со статическим холодным хранением: пиковые концентрации АЛТ в группе применения перфузии были достоверно ниже (1239 против 2065 Ед/л, $p = 0,02$). Аналогично, группе использования HOPE зафиксирована статистически значимо меньшая частота развития посттрансплантационной холангиопатии (0% против 22%, $p = 0,015$) и лучшая однолетняя выживаемость трансплантата (90% против 69%, $p = 0,035$). Кроме того, группа использования DCD-трансплантатов, консервированных с помощью HOPE, достигла тех же результатов, что и третья контрольная группа (ТП от DBD) во всех исследованных конечных точках.

На сегодняшний день, к сожалению, нет стандартизованных протоколов проведения гипотермической оксигенированной перфузии. Более того, не установлено, имеет ли смысл проводить дополнительную перфузию трансплантата через печеночную артерию (dual-HOPE/DHOPE) или перфузии через портальную систему (single/classic HOPE) достаточно. С одной стороны, DHOPE может позволить осуществить более эффективную перфузию билиарного дерева, так как желчные протоки, в отличие от гепатоцитов, кровоснабжаются только печеночной артерией. С другой – возможное повреждение артерии в ходе перфузии может привести к фатальным осложнениям и потере трансплантата. Клинических исследований, демонстрирующих преимущество одного метода над другим на сегодняшний день нет. Однако в экспериментальной работе de Vries и соавт. (2021) в группе применения двойной перфузии были получены 2-кратное снижение пиковой концентрации аланинаминотрансферазы в перфузате ($p = 0,045$) и более низкая концентрация лактатдегидрогеназы в желчи ($p = 0,04$) по сравнению с классической HOPE [48]. При этом печеночные артерии в обеих группах не имели микроскопических признаков повреждения. Таким образом,

выполнение DHOPE, вероятно, является более предпочтительным, однако дальнейшие клинические испытания все еще необходимы.

Возможность дополнительной оценки пригодности донорской печени к трансплантации, как уже говорилось, является одним из основных достоинств перфузионной консервации [2]. Однако для гипотермической перфузии она ограничена. Многими исследованиями, включая вышеупомянутые работы, была продемонстрирована прямая корреляционная связь уровня трансаминаз и ЛДГ в эфлюенте и пиковыми сывороточными концентрациями данных показателей после трансплантации, однако их прогностическая значимость определена не была. Поиск наиболее точных маркеров ведется и по сей день. Одним из возможных вариантов более точной оценки донорской печени в ходе перфузии могут являться так называемые маркеры митохондриального повреждения, как например флавин-моноксигеназа (FMN). При разобщении дыхательной цепи в условиях ишемии FMN высвобождается из комплекса I и его концентрация во внеклеточной среде повышается. Определение уровня FMN в ходе перфузии может стать перспективным методом оценки жизнеспособности трансплантата печени. В работе Muller и соавт. (2019), включившей 100 трансплантаций печени (80 от DCD, 20 от DBD) определялись концентрации различных маркеров, в том числе и FMN, в эфлюенте при гипотермической оксигенированной перфузии печени [93]. Уровень FMN определялся методом флуоресцентной спектроскопии в реальном времени. Авторы зафиксировали, что уровни стандартных лабораторных показателей повреждения печени (АСТ, АЛТ, ЛДГ и других) в эфлюенте к концу перфузии действительно коррелировали с таковыми в раннем посттрансплантационном периоде, однако не имели практически никакого влияния на прогноз реципиента. Напротив, повышенный уровень FMN, определяемый в режиме реального времени на 30-й минуте перфузии стал единственным статистически значимым предиктором увеличения

длительности госпитализации, нахождения реципиента в реанимации и ухудшения почечной функции у реципиентов печени.

Таким образом, гипотермическая оксигенированная перфузия является действительно эффективным методом, позволяющим увеличить количество трансплантаций печени за счет маргинальных доноров и значительно улучшить результаты подобных операций. Это в очередной раз подтверждается результатами многоцентрового рандомизированного исследования, посвященного использованию NOPE при трансплантации печени от DBD-доноров с расширенными критериями [70]. Использование NOPE ассоциировалось со снижением пиковой концентрации АЛТ практически в 2 раза: 418 (IQR: 221–828) против 796 (IQR: 477–1195) МЕ/л, $P = 0,030$; значительным уменьшением частоты осложнений в течение 3 месяцев: 44 % против 74% ($CD \geq 3$ степени, $P = 0,036$); 32 (IQR: 12–56) против 52 (IQR: 35–98) CCI, $P = 0,021$; и более коротким пребыванием в отделении интенсивной терапии и стационаре 5 (IQR: 4–8) против 8 (IQR: 5–18) суток, $p = 0,045$; 20 (IQR: 16–27) против 36 (IQR: 23–62) суток, $p = 0,002$. Тенденция к снижению частоты ранней дисфункции трансплантата также наблюдалась для NOPE по сравнению со статической холодовой консервацией (17% против 35%; $p = 0,314$).

Все вышеуказанные исследования демонстрируют, что использование гипотермической оксигенированной перфузии даже в течение короткого периода времени (1-2 часа) непосредственно перед имплантацией может иметь значимый клинический эффект в снижении тяжести реперфузионного повреждения трансплантата. К сожалению, даже несмотря на то, что NOPE может несколько продлить допустимые сроки консервации донорской печени по сравнению с статическим холодовым хранением, в условиях гипотермии невозможно достижения физиологического уровня метаболизма. Вследствие этого с каждым часом холодовой ишемии качество трансплантата печени ухудшается. Этот факт также затрудняет возможность восстановления

жизнеспособности изначально бесперспективного трансплантата в ходе НОРЕ. Для этой цели более перспективным представляется нормотермический вариант машинной перфузии *ex-situ*.

Нормотермическая машинная перфузия является наиболее современным методом консервации, оценки и восстановления жизнеспособности маргинальных печеночных графтов. Она подразумевает поддержание температуры трансплантата 36-37⁰С, в составе перфузионного раствора присутствуют эритроциты либо другие переносчики кислорода. Это выводит метаболизм в гепатоцитах на максимально приближенный к физиологическому уровень, что может позволить более точно оценить жизнеспособность трансплантата печени и максимально активно содействовать ее восстановлению посредством медикаментозной терапии. В мировой литературе можно найти множество исследований, посвященных выполнению нормотермической машинной перфузии в эксперименте на животных, а также на печеночных графтах, признанных непригодными к трансплантации [40, 45, 55, 87, 119, 126, 130]. Все они продемонстрировали чрезвычайно высокий потенциал данной методики. Однако, первые серии успешных трансплантаций печени в клинике после проведения NMP были опубликованы относительно недавно. В 2016 году Perera и соавт. сообщили о первой трансплантации печени, «реанимированной» с помощью нормотермической перфузии *ex-situ* [58]. Печень от DCD-донора, подвергшаяся 109 мин тепловой ишемии и 422 мин статической холодовой консервации, была отвергнута другими центрами. Однако в ходе NMP ее жизнеспособность удалось восстановить, и она была успешно трансплантирована. Посттрансплантационный период у реципиента прошел без осложнений. За этой публикацией последовала серия из наблюдений успешного применения NMP в клинической практике [92, 125]. Отдельного упоминания в данном обзоре заслуживает поистине революционная работа Пьера Клавьена, опубликованная в Nature в 2022 году [124]. Донором печени

была 29-летняя девушка, страдавшая инвазивным десмоидным фиброматозом брюшной полости с рецидивирующими эпизодами сепсиса, обусловленного мультирезистентной флорой. На момент изъятия имела место полиорганная недостаточность. Перфузия печени выполнялась в течение 3 дней, за это время было зафиксировано улучшение функции и состояния трансплантата как по результатам лабораторных исследований, так и гистологически. Печень была успешно трансплантирована 62-летнему реципиенту с циррозом в исходе ХВГС и гепатоцеллюлярной карциномой с минимальным реперфузионным повреждением. Осложнений в течение первого года наблюдения зафиксировано не было.

На сегодняшний день в мировой литературе невозможно найти ответ на вопрос, какой из методов перфузионной консервации более эффективен. Да и в действительности, большинство авторов убеждено в том, что каждый из них должен иметь свою область применения, в связи с чем их сравнение неправомерно. Более того, гипотермическая и нормотермическая перфузия могут выполняться последовательно для одного трансплантата, полученного от донора с расширенными критериями, потенцируя тем самым достоинства друг друга и нивелируя недостатки. В литературном обзоре A. Schlegel и соавт. (2023) предлагается концепция сохранения, оценки и восстановления трансплантата печени, полученного от маргинального донора [85]. После изъятия и транспортировки органа в центр трансплантации, на первом этапе должна выполняться его гипотермическая оксигенированная перфузия, в ходе которой может быть произведена дополнительная оценка, например, определение уровня FMN на 30-й минуте перфузии [59, 100]. При его крайне высоких показателях, необходимо отказаться от трансплантации. Если показатели приемлемы, целесообразно продолжение HOPE и выполнение трансплантации. Если пригодность трансплантата сомнительна, целесообразно перейти на нормотермическую перфузию, в ходе которой у трансплантолога появится больше возможностей оценить орган, оказать на

него медикаментозное воздействие и, после чего, принять решение о его использовании [37].

Подводя итог данному разделу, стоит еще раз обратить внимание на чрезвычайную перспективность использования перфузионных технологий в клинической практике трансплантации печени. Данные мировой литературы указывают на реальную возможность улучшения результатов трансплантации печени и увеличения количество данных операций за счет использования трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, благодаря внедрению в клиническую практику перфузионных технологий. Каждый донорский орган, безусловно, представляет собой ценность, сравнимую с ценностью человеческой жизни, что должно оправдывать использование самых современных и, зачастую, дорогостоящих технологий.

1.4 Билиарные осложнения ортотопической трансплантации трупной печени.

Билиарные осложнения трансплантации печени, по мнению ряда авторов, и на сегодняшний день, считаются «ахиллесовой пятой» данной операции. Большинство из них не встречается в раннем послеоперационном периоде, однако, развиваясь в течение последующих нескольких месяцев, они могут существенно ухудшить результаты, казалось бы, успешно выполненных ранее трансплантаций [32, 108]. Традиционно, к данной группе, в контексте трансплантации целой печени от посмертного донора, принято относить несостоятельность билиарного анастомоза, его рубцовый стеноз (АС – *анастомотическая стриктура*) и, так называемые, неанастомотические стриктуры (НАС) желчных протоков [34, 91, 98]. Несмотря на схожесть клинических проявлений, данные осложнения зачастую имеют разный патогенез и, соответственно, подходы к лечению. Развитие несостоятельности и стриктуры билиарного анастомоза наиболее часто обусловлено техническими трудностями и локальным нарушением кровоснабжения холедоха [101]. Необходимо отметить, что с совершенствованием

хирургической техники, широким внедрением современного шовного материала и других достижений бремя осложнений со стороны билиарного анастомоза удалось существенно снизить, а появление минимально инвазивных эндоскопических/пункционных методов лечения в большинстве случаев обеспечивает их эффективное и безопасное устранение. Напротив, неанастомотические билиарные стриктуры являются более резистентными к миниинвазивному лечению, и зачастую приводят к необходимости ретрансплантации [127]. Распространенность НАС увеличивается при использовании трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, в связи с чем проблема их профилактики является чрезвычайно актуальной [107].

К группе неанастомотических билиарных стриктур принято относить ишемическую холангиопатию, развивающуюся вследствие недостаточности артериального кровоснабжения желчных протоков, посттрансплантационную холангиопатию, причиной которой является тяжелое ишемически-реперфузионное повреждение трансплантата и его билиарной системы и рецидив аутоиммунных заболеваний, поражающих желчные протоки, в пересаженной печени [90, 122]. Ишемическая холангиопатия чаще всего является следствием артериальных осложнений трансплантации печени: стеноза, позднего тромбоза, и синдрома обкрадывания печеночной артерии. Важно отметить, что их развитие на ранних этапах характеризуется бессимптомностью клинических проявлений [9, 131]. Функция трансплантата редко страдает при хронической недостаточности артериального кровоснабжения, поскольку печень преимущественно кровоснабжается портальной системой. Однако, в желчных протоках, имеющих только артериальное кровоснабжение, его недостаточность приводит к развитию рубцового процесса и формированию стриктур. При развитии стриктур крупных желчных протоков: гепатикохоледоха, конфлюенса, долевых протоков – возможно успешное применение минимально инвазивных методов

лечения (стентирования желчных протоков) с хорошими результатами [52, 86]. Помимо этого, если были выявлены артериальные осложнения и НАС уже сформировались, восстановление эффективного артериального кровоснабжения с использованием разнообразных рентгенэндоваскулярных технологий, может профилактировать дальнейшее развитие рубцового процесса в билиарной системе печени. Несмотря на активное развитие минимально инвазивных эндоскопических и интервенционных технологий, их эффективность при НАС все еще ограничена. Зачастую, эффективным лечением может стать только ретрансплантация печени [13, 27, 131].

Посттрансплантационная холангиопатия, в отличие от ишемической, к которой ее зачастую ошибочно относят, не подразумевает наличие хронической недостаточности артериального кровоснабжения трансплантата [90, 131]. В патогенезе ее развитие ведущую роль играет тяжелое ишемически-реперфузионное повреждение, характерное для трансплантатов, полученных от маргинальных, в особенности, DCD-доноров [31, 80]. Даже после выраженного реперфузионного повреждения высокая регенераторная способность гепатоцитов может обеспечить успешное восстановление функции печени, однако клетки желчных протоков такой способностью не обладают [79]. Повреждение клеток печени, холангиоцитов и перибилиарных желез при реперфузии приводит к продукции желчи, богатой солями желчных кислот и бедной фосфолипидами [103]. Такая желчь токсична и повреждает холангиоциты, тем самым, замыкая порочный круг [109]. На этом фоне происходит повышенное высвобождение провоспалительных цитокинов и интерлейкинов, что приводит к иммунноопосредованному повреждению желчных протоков [50, 114] (рис. 1).

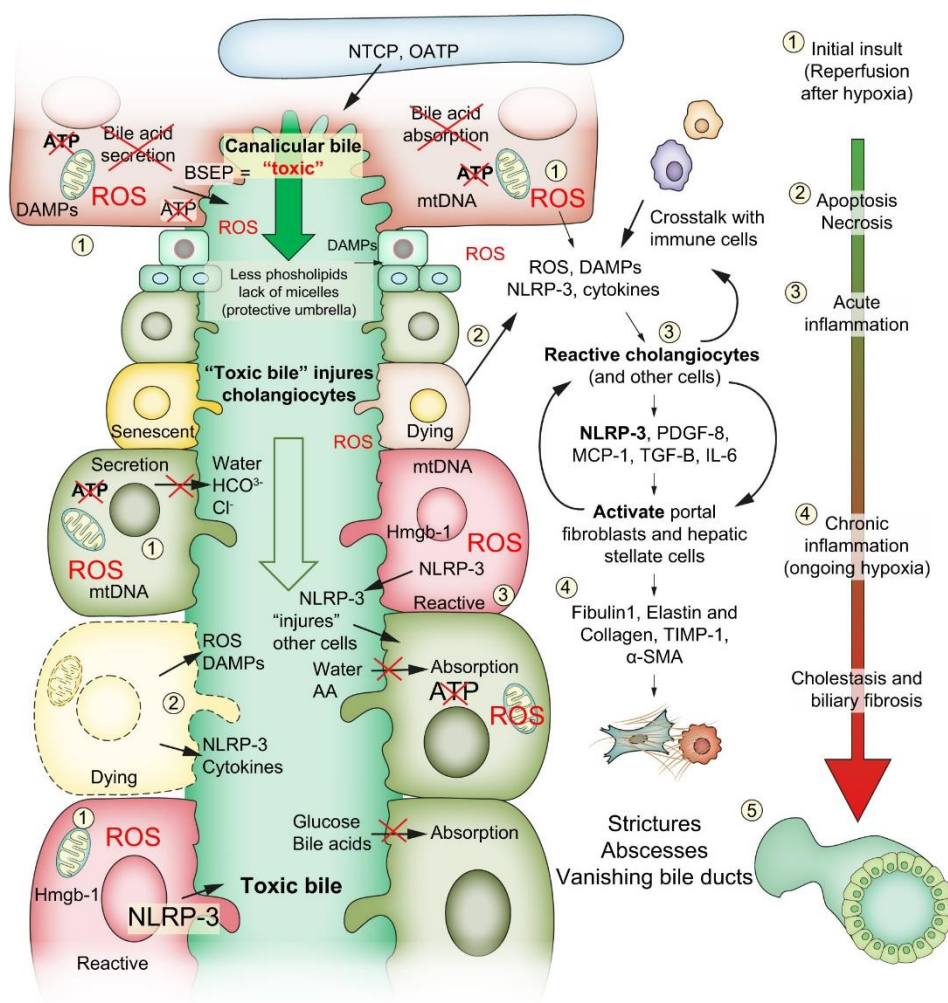


Рисунок 1. Патогенез развития посттрансплантационной холангиопатии

Таким образом, выраженное ишемически-реперфузионное повреждение трансплантата запускает процесс хронического воспаления в билиарной системе, что, спустя месяцы и годы после успешной пересадки приводит к развитию неанастомотических стриктур. Возможности миниинвазивных методов лечения крайне ограничены при развитии данного осложнения. Развитие диффузных НАС в трансплантате по литературным данным приводит к необходимости ретрансплантации более чем в 30% наблюдений. Этот факт является сильным препятствием к использованию трансплантатов печени, полученных от маргинальных доноров. Однако, если раньше посттрансплантационная холангиопатия развивалась практически в половине случаев ТП от DCD-доноров, то на сегодняшний день, с внедрением перфузионных технологий консервации, риск его развития не превышает 10%.

При этом именно гипотермическая оксигенированная перфузия считается наиболее предпочтительным методом в отношении профилактики развития НАС [67, 112, 133], так как, в отличие от нормотермической, не предполагает дополнительного нагревания и охлаждения трансплантата. Данная концепция подтверждается результатами метаанализа, опубликованного в 2022 году Mugaanyı J. и соавторами [19]. Частота билиарных осложнений была ниже в группе NOPE по сравнению с SCS (ОШ: 0,59, 95% ДИ: 0,36-0,98, $p = 0,04$, $I^2 : 0\%$), при этом не было существенной разницы в билиарных осложнениях между нормотермической перфузией и статической консервацией (ОШ: 0,76, 95% ДИ: 0,41-1,40, $p = 0,38$, $I^2 : 55\%$).

Несостоятельность билиарного анастомоза в подавляющем большинстве случаев развивается в раннем послеоперационном периоде, при этом риск развития данного осложнения при холедохохоледохостомии (концев-в-конец) ниже, чем, при холедохоеюностомии на отключенной петле по Ру [25, 33, 105, 111, 113, 118]. Основными причинами развития данного осложнения являются состояния, которые могут предрасполагать к ишемии анастомоза, как например, избыточное натяжение, прорезывание швов, а также избыточная электрокоагуляция, используемая для остановки кровотечения из культей желчных протоков донора и реципиента. Важным послеоперационным фактором риска является тромбоз печеночной артерии, который может вызвать некроз донорской части холедоха, приводящий к утечке желчи и последующему развитию стриктуры. Риск данного осложнения увеличивается при выполнении родственной/трупной трансплантации доли печени [30]. По данным метаанализа, совокупный риск утечки желчи составил 7,8% для трансплантата печени умершего донора (DDLT) и 9,5% для LDLT. В более поздних исследованиях частота утечки желчи составила 7,1% при выполнении DDLT против 11,8% при LDLT ($p < 0,03$) [47].

Анастомотическая стриктура (рубцовый стеноз) представляет собой локализованное сужение в месте билиарного анастомоза между желчными протоками донора и реципиента и обычно бывает одиночным и непротяженным. У большинства данное осложнение диагностируется в течение 12 месяцев после ТП [43, 135]. АС встречаются чаще, чем неанастомотические стриктуры желчных протоков и составляют до 86% всех стриктур желчных протоков после ТП. Считается, что основную роль в патогенезе развития АС является ишемия и фиброз желчных протоков вследствие неоптимальной хирургической техники, либо предшествующая несостоятельность в раннем послеоперационном периоде [42]. К основным предрасполагающим факторам относятся малый диаметр желчных протоков, длительное время билиарной ишемии, несоответствие размеров донорского и реципиентского протоков, неподходящий шовный материал, натяжение анастомоза, либо его избыток со стороны холедоха донора и чрезмерное использование электрокоагуляции для остановки кровотечения. Рядом исследований также доказывается роль длительности холодовой ишемии трансплантата и других факторов (инфекции ЦМВ, Эпштейна-Барра, острое/хроническое клеточное отторжение) в развитии данного осложнения [35]. К счастью, сегодня, как уже упоминалось, данное осложнение в большинстве случаев может быть успешно излечено с использованием минимально инвазивных технологий эндоскопическим или чрескожно-чреспеченочным доступом. Золотым стандартом является эндоскопическое стентирование зоны билиарного анастомоза несколькими пластиковыми стентами типа Амстердам [53]. Данное лечение является этапным, поскольку требует серии программных ЭРХГ с санацией желчных протоков и замены пластиковых стентов [11, 15, 16, 28]. В противном случае, закупорка стента может привести к развитию тяжелого холангита и сепсиса, что, несомненно, критично для иммунокомпрометированного пациента. Перспективным направлением эндоскопического лечения АС является использование покрытых металлический саморасширяющихся стентов-эндопротезов (CPC).

При АС они обычно устанавливаются на 3-4 месяца. За это время стент, расширяясь, растягивает зону стриктуры и формирует «новый» широкий каркас стенки желчного протока из рубцовой ткани [11]. Как по данным мировой литературы, так и по нашему опыту, их использование более приоритетно, в сравнении с пластиковыми стентами, так как требует меньшего количества процедур и более стремительного устранения стриктуры без ущерба безопасности и эффективности.

Таким образом, билиарные осложнения трансплантации печени, на сегодняшний день, по-прежнему являются одной из основных проблем посттрансплантационного периода. Основными факторами риска их возникновения является низкое качество трансплантата печени и нарушение кровоснабжения желчных протоков. Перфузионные технологии способны значительно снизить риск развития тяжелого ишемически-реперфузионного повреждения и посттрансплантационной холангиопатии и являются надежным методом их профилактики. Мы убеждены, что в отношении осложнений со стороны билиарного анастомоза также необходимо внедрение дополнительных профилактических мер. Одним из перспективных вариантов представляется оценка кровоснабжения холедоха донора методом флюоресцентной визуализации с использованием индоцианина зеленого.

1.5 Методы профилактики анастомотических билиарных осложнений трансплантации печени. Мировой опыт применения ICG-флуоресцентной визуализации в трансплантации печени.

Индоцианин зеленый (ИЦЗ) представляет собой трикарбоцианиновый краситель, который нетоксичен и растворим в воде. Он быстро связывается с белками плазмы (80% с глобулинами и 20% с альфа-липопротеином и альбумином) при внутривенном введении и захватывается в большей степени гепатоцитами, за счет органного анион-транспортирующего полипептида

ОАТР1В3, который играет роль в элиминации лекарственных средств и циркуляции таких эндогенных компонентов печени, как желчные кислоты, билирубин, и NTCP (Na⁺-таурохолат ко-транспортёр полипептид) [4, 20], выводится в желчные каналцы и в неизменённом виде поступает в желудочно-кишечный тракт, не подвергаясь энтерогепатической рециркуляции. Это делает его специфичным для оценки функции печени соединением, клиренс которого зависит от степени ее кровоснабжения и желчеотделения. ИЦЗ по своим химическим свойствам является флуорофором, другими словами это флуоресцентное соединение, которое может повторно излучать свет при возбуждении другим источником света [26]. Флуорофоры поглощают световую энергию определенной длины волны и переизлучают свет с большей длиной волны. Диапазон длин волн оптического поглощения ИЦЗ составляет 750–810 нм. Волны данной длины невозможно увидеть невооруженным глазом, так как человеческий глаз реагирует на в примерном диапазоне от 380 до примерно 700 нм. Поэтому для визуализации флуоресценции ИЦЗ используются видеокамеры с высокой чувствительностью в ближнем инфракрасном спектре светового излучения, так как в ближнем инфракрасном диапазоне длина волны наиболее близка к длине волны, видимой человеческим глазом [18]. Ограничение глубины визуализации флуоресценции в тканях человека тесно связано с длиной волны. Гемоглобин и вода являются основными молекулами для абсорбции. Гемоглобин поглощает коротковолновый свет до 650 нм, в то время как вода – на длинах волн более 900 нм. Таким образом, формируется «оптическое окно» с 650 до 900 нм, имеющее высокую прозрачность из-за низкого поглощения света гемоглобином и водой [104]. Пик длины волн флуоресценции ИЦЗ в крови находится вблизи 840 нм, находящийся внутри оптического окна.

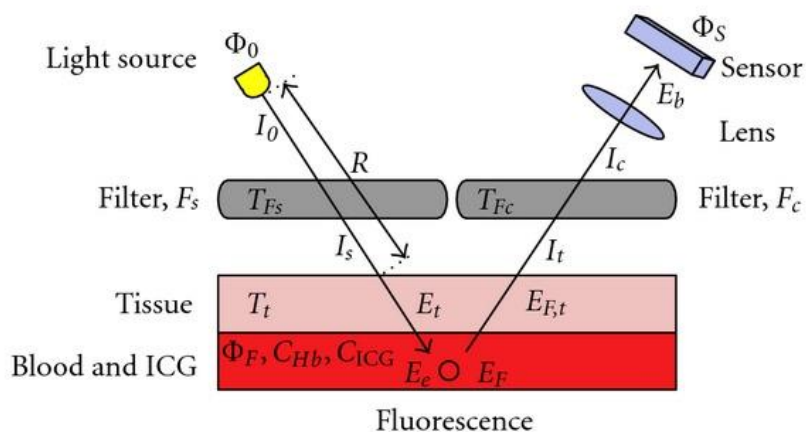


Рисунок 2. Принцип работы флуоресцентной спектрометрии с использованием индоцианина зеленого

Принцип работы флуоресцентной спектрометрии заключается в направлении света ближнего инфракрасного диапазона с помощью светодиодной лампы, необходимого для возбуждения флуорофора, и камеры, позволяющей регистрировать поглощение флуоресценции ИЦЗ в режиме реального времени (рис. 2).

ИЦЗ имеет период полураспада от 150 до 180 секунд, поэтому для того, чтобы оценить степень перфузии органа или желчных протоков необходимо вводить препарат непосредственно перед манипуляцией, а для оценки анатомии желчного дерева необходимо вводить препарат за полчаса до начала исследования. Натриевая соль ИЦЗ обычно выпускается в виде порошка, которая растворяется в инъекционной воде и может вводиться внутривенно, внутрь тканей, лимфатических и желчных протоков. Стерильный лиофилизат водного раствора ИЦЗ одобрен во многих странах [73] под названиями «ICG-Pulsion», «IC-Green», однако, разработанный отечественный аналог «Индоцианин зеленый» позволил внедрить данный метод в более широкую практику в качестве диагностического метода ввиду снижения финансовых затрат.

Благодаря свойству индоцианина зеленого захватываться клетками печени и выводиться в неизменном виде с желчью, препарат начали активно

использовать для оценки уровня перфузии органа у донора, для прогнозирования вероятности развития печеночной недостаточности трансплантата после реперфузии органа и при резекциях печени в гепатопанкреатобилиарной хирургии. Во всех случаях в основе лежит метод измерения клиренса ИЦЗ, то есть измерения скорости элиминации препарата из плазмы. В арсенале хирургов имеется два метода расчета клиренса ИЦЗ - спектрофотометрия крови и пульс - спектрофотометрия. Первый метод требует отбора проб крови, центрифугирования и спектрофотометрического измерения поглощения ИЦЗ при воздействии ближнего инфракрасного света [74]. Второй метод может выполняться неинвазивно с помощью импульсной денситометрии с использованием устройства, которое чрескожно определяет поглощение ИЦЗ в реальном времени [36]. Спектрофотометрия крови остается золотым стандартом для измерения уровней ИЦЗ в плазме, однако, данный метод инвазивен и требует внутриартериальный доступ для отбора проб крови, преимуществом чрескожного метода измерения с помощью прикроватного устройства является малоинвазивность и возможность оценки функции органа в послеоперационном периоде, обеспечивая хорошую корреляцию с функцией печени [74]. Существует несколько методов оценки зависимости уровня ИЦЗ в плазме от функции печени. Основные методы включают скорость элиминации из плазмы (plasma disappearance rate - PDR), измерение уровня ИЦЗ в плазме через 15 минут (R15) после введения [36, 74]. PDR рассчитывается путем измерения концентрации ИЦЗ в плазме через определенное время после введения препарата, тем самым отображая скорость элиминации печенью, функция считается удовлетворительной при $R15 < 10\%$ [41, 60].

В настоящее время существует всего две публикации, посвященные методу флуоресцентной визуализации интраоперационной перфузии желчного протока во время трансплантации печени. Так, L. Coubeau Laurent и др. (2017) из клинического университета в Бельгии опубликовали первый

клинический случай эффективного использования данного метода при трансплантации от донора с остановкой сердечной деятельности реципиенту с гепатоцеллюлярной карциномой, развившейся на фоне алкогольного цирроза печени [76] (MELD 16). Трансплантация выполнялась классическим способом с реконструкцией желчного протока конец-в-конец. Представленные интраоперационные снимки демонстрируют снижение кровотока на дистальном уровне донорской части холедоха, однако, при макроскопической оценке уровень кровоснабжения дистальной части расценивался, как достаточный. При гистологическом исследовании резецированной части культи желчного протока были обнаружены признаки ишемического повреждения – деструкция эпителиальных клеток, сепарирование эпителиального и субэпителиального слоя. При динамическом наблюдении в течение 10 месяцев развития билиарных осложнений зафиксировано не было. Таким образом, авторы пришли к выводу о пользе методики в качестве дополнительного инструмента к визуальной субъективной оценке хирурга. Второе исследование было проведено в университете Монпелье во Франции, Panaro F. и др. (2018) представили 6 клинических наблюдений, однако, без указания типа донора [75]. Интраоперационно внутривенно вводили 0,5 мг/кг красителя ИЦЗ, определяя уровень перфузии между проксимальной частью (флуоресцентной) и дистальной нефлуоресцентной частью желчного протока трансплантата, что позволило в двух из шести случаев выполнить резекцию неокрашиваемой части несмотря удовлетворительную оценку хирурга до выполнения исследования. После формирования анастомоза повторно выполняли флуоресцентную ангиографию для оценки васкуляризации билио-билиарного анастомоза. Срок наблюдения пациентов составил 12 месяцев, в течение которых проводился регулярный лабораторный контроль, маркеры повреждения желчных путей были в пределах референсных значений. На основании полученных данных можно сделать вывод о потенциальном преимуществе диагностического метода в профилактике анастомотических ишемических стриктур, однако, в настоящее время отсутствуют

опубликованные результаты сравнительных исследований, подтверждающие пользу метода.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе отделения трансплантации органов и/или тканей человека Государственного бюджетного учреждения здравоохранения “Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы”.

В основе данной научной работы лежат три направления исследования. Первое – анализ результатов и определение факторов риска развития осложнений после ортотопической трансплантации трупной печени в условиях одного центра трансплантации, второе – улучшение результатов трансплантации печени, полученной от доноров с расширенными критериями путем разработки и внедрения технологии предимплантационной гипотермической оксигенированной перфузии, третье – снижение частоты билиарных осложнений трансплантации печени путем разработки и внедрения технологии флуоресцентной визуализации гепатикохоледоха с использованием индоцианина зеленого.

В данном исследовании использовался анализ лечения 292 больных с заболеваниями печени в терминальной стадии, перенесших трансплантацию печени в ММНКЦ им. С.П. Боткина в период с 2018 по 2025 гг. Медиана возраста реципиентов составила 52 (IQR: 48-56) лет. Мужчин было 158 (54,1%), женщин 134 (45,9%). Наиболее частыми причинами терминального поражения печени являлись цирроз печени (ЦП) в исходе ХВГС у 114 (39%), ЦП в исходе хронического алкогольного гепатита у 44 (15%), ЦП смешанной этиологии ХВГС + алкогольного генеза у 38 (13%), ЦП в исходе аутоиммунных заболеваний печени (ПСХ, ПБЦ, синдром аутоиммунного перекреста) у 35 (12%), ЦП в исходе ХВГВ у 29 (10%), ЦП в исходе

неалкогольной жировой болезни печени у 23 (8%) и другие причины у 9 (3%) реципиентов (рис. 3). Медиана MELD реципиентов составила 18 (IQR: 13-22) балла.

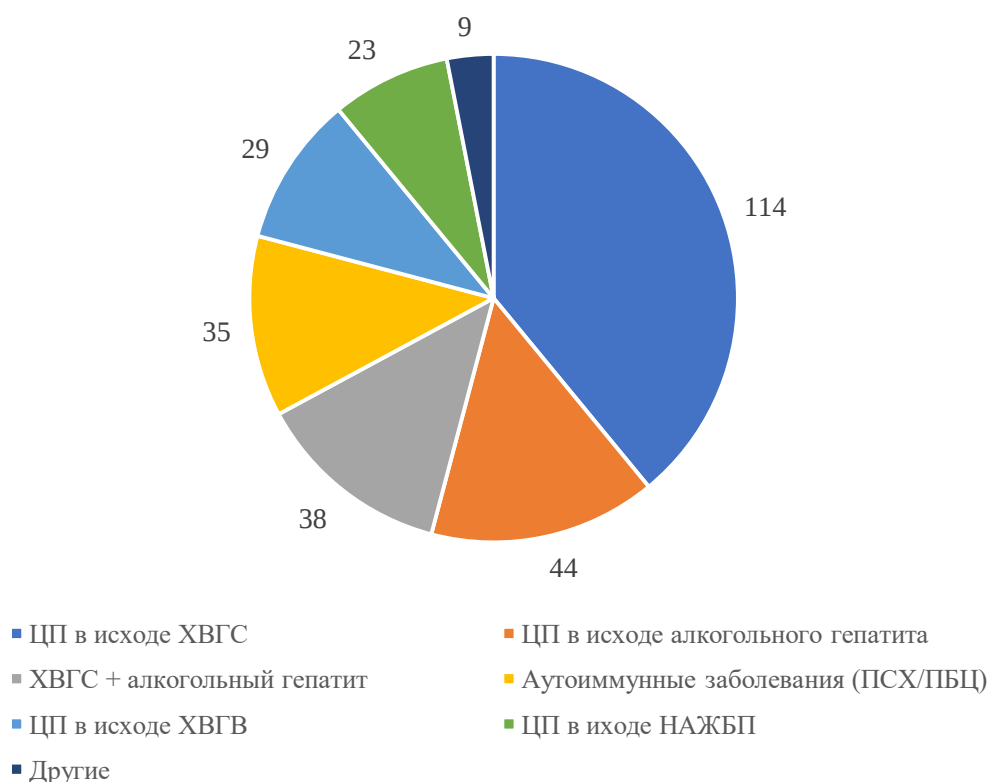


Рисунок 3. Этиологическая структура показаний к трансплантации печени.

Среди 292 реципиентов у 42 (14,4%) была диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома. Включение реципиентов с ГЦК осуществлялось с использованием прогностической шкалы Metroticket 2.0 с расчетом прогнозируемой пятилетней выживаемости выше 70% либо в пределах 50-70% при условии проведения эффективной down-staging терапии с достижением уровня АФП ниже 400 нг/мл.

Во всех случаях выполнялась ортотопическая трансплантация целой печени от посмертного донора с констатированной смертью головного мозга. Медиана возраста доноров составила 48 (IQR: 42-53) лет, ИМТ - 25,2 (IQR: 22,0-31,0) кг/м², медиана времени нахождения в реанимации – 54 (IQR: 48,0-78,0) часов. Вазопрессорная поддержка имела место у всех (100%) доноров,

среди них у 44 (15,1%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл, либо использовался второй вазопрессор. Медиана сывороточного уровня натрия составила 138 (IQR: 133,5-148) ммоль/л. Медианы АСТ и АЛТ – 29,5 (IQR: 21,0-50,0) и 27,0 (IQR: 22,0-48,5) ЕД/л. Медиана времени холодовой консервации составила 5,5 (IQR: 4,5-7,0) часов.

Оперативное вмешательство по эксплантации печени у посмертного донора, консервация, операция на реципиенте, ведение послеоперационного периода и иммуносупрессивная терапия проводились по стандартным протоколам, подробно описанным в пункте 2.2.1 главы II.

Дизайн исследования представлен на рисунке 4.

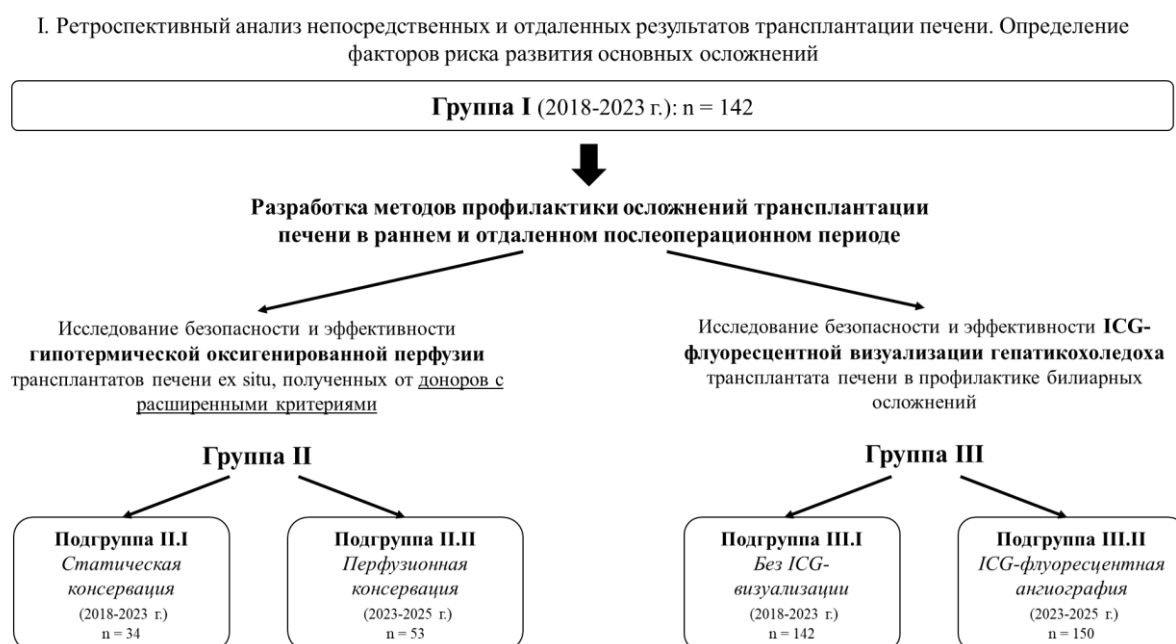


Рисунок 4. Дизайн исследования.

Подробные характеристики ретроспективной группы I (2018-2023 гг.) и проспективной группы II (2023-2025 гг.) представлены далее, в главах III-V.

2.2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.2.1 Эксплантация, консервация, предоперационная обработка и ортотопическая трансплантация трупной печени.

Оперативное вмешательство по мультиорганной эксплантации (в частности – эксплантации донорской печени), выполнялось по стандартной общепринятой технике. После обработки операционного поля выполнялась срединная тотальная лапаротомия (в случае параллельного изъятия сердца - стернолапаротомия), ревизия органов брюшной полости, мобилизация связочного аппарата печени. Оценивались макроскопические характеристики донорской печени: размеры, цвет, консистенция. При сомнении трансплантационной бригады в пригодности органа к трансплантации – из печени иссекался участок 5х5 мм, отправлялся на экспресс-гистологическое исследование. В остальных случаях гистологическое исследование донорской печени производилось в плановом порядке. Гистологическими критериями отказа от печени служили: макровезикулярный стеатоз более 60% и/или фиброз печени более FII стадии.

Выполнялся расширенный маневр Кохера, маневр Каттель-Брааша, в забрюшинном пространстве визуализировались, обнажались и брались на держалки абдоминальная аорта и нижняя полая вена. После пересечения ножек диафрагмы абдоминальная аорта выделялась в ее начальном отделе, обходилась с помощью тесьмы. В гепатодуоденальной связке визуализировался общий желчный проток, выделялся и дистально лигировался с последующим частичным пересечением. Желчный пузырь вскрывался в области дна. Через отверстия в желчном пузыре и холедохе осуществлялось промывание билиарной системы печени 300 мл физиологического раствора. После внутривенного введения гепарина 25000 МЕ, брюшная аорта и нижняя полая вена последовательно канюлировались. Холодовая перфузия абдоминального региона осуществлялась с использованием 10-12 л консервирующего раствора Бретшнайдера (НТК –

«Кустодиол») и начиналась после пережатия аорты на уровне диафрагмы. Брюшная полость обдавалась стерильным льдом. После выполнения холодной *in situ* перфузии выполнялась диссекция гепатодуоденальной связки, воротная вена пересекалась на уровне конfluence, артерия трансплантата печени пересекалась на уровне чревного ствола. Подпеченочная часть нижней полой вены пересекалась непосредственно над устьями почечных вен. Далее печень мобилизовывалась из окружающих тканей, эксплантировалась и упаковывалась в 3 стерильных пакета с использованием 1 л охлажденного консервирующего раствора.

После доставки печени в операционную центра трансплантации выполнялась ее предтрансплантационная обработка на этапе *back-table*. С целью дополнительной перфузии печени охлажденным консервирующим раствором через портальную систему первым этапом выделялась до уровня бифуркации и канюлировалась воротная вена. Далее до уровня отхождения гастродуоденальной артерии из окружающих тканей выделялась артерия трансплантата. При наличии у трансплантата аббератной правой печеночной артерии, отходящей от верхней брыжеечной артерии, выполнялась ее реконструкция в бок основной артерии в области отхождения ГДА. При наличии левой добавочной артерии – дополнительная артериальная реконструкция на *back-table* не выполнялась. Лимфатические протоки и мелкие сосуды гепатодуоденальной связки лигировались *en masse*. Нижняя полая вена освобождалась от окружающей жировой ткани и участков диафрагмы, ее мелкие притоки лигировались с прошиванием. Верхнее и нижнее отверстия НПВ ушивались непрерывным проленовым (5-0) швом. По задней стенке НПВ в продольном направлении формировалось отверстие для последующего выполнения кава-кавального анастомоза.

Параллельно этапу *back-table* выполнялась операция на реципиенте. Трансплантация печени во всех случаях выполнялась из верхнесрединного лапаротомного доступа с расширением вправо по Рио-Бранко. После

выполнения ревизии брюшной полости и мобилизации связочного аппарата печени реципиента устанавливалась ретракторная система, в режиме моно и биполярной коагуляции производилось выделение элементов гепатодуоденальной связки. Артерия лигировалась и пересекалась на уровне СПА, холедох лигировался и пересекался на уровне ворот печени, воротная вена освобождалась из окружающих тканей. Во всех случаях гепатэктомия выполнялась с сохранением нижней полой вены реципиента. Производилась мобилизация правой доли печени, пересечение связки Макуучи, коротких печеночных ветвей, дренирующих I сегмент. Выделялась и лигировалась с прошиванием правая печеночная вена. Отверстие в нижней полой вене ушивалось на зажиме в косо-продольном направлении. После выделения общего ствола срединной и левой печеночных вен выполнялась гепатэктомия с последующим ушиванием отверстия в нижней полой вене.

После достижения гемостаза на нижнюю полую вену реципиента накладывался зажим Сатинского, выполнялся продольный разрез длиной 4-6 см, аналогичный размеру отверстия на НПВ трансплантата. С погружением трансплантата печени в рану начиналась его перфузия 500 мл охлажденного раствора 10% альбумина. Кавальная реконструкция выполнялась по методике Belghiti по типу бок-в-бок непрерывным проленовым (4-0) швом (рис. 5).

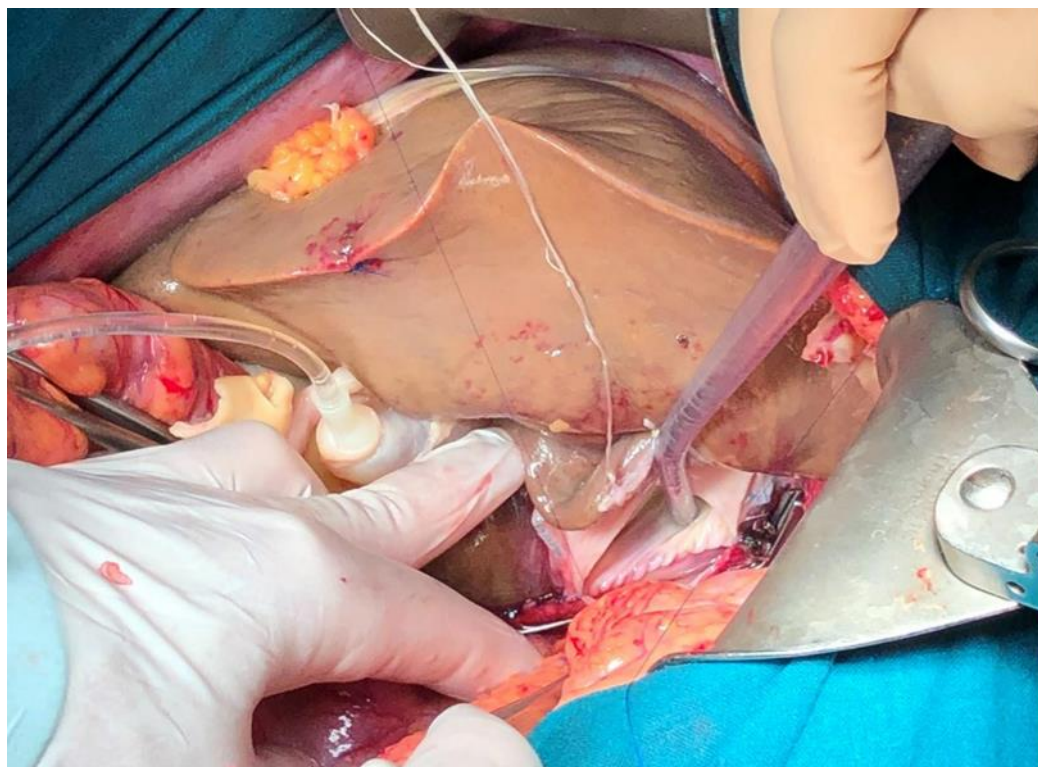


Рисунок 5. Трансплантация печени: кавальная реконструкция по методике Belghiti.

По завершению кавального анастомоза сопоставлялись воротные вены трансплантата и реципиента, избыток длины устранялся. Реконструкция воротной вены осуществлялась по типу конец-в-конец непрерывным проленовым (5-0) швом. С целью профилактики стеноза портального анастомоза узлы затягивались после реперфузии либо с оставлением 3-5 мм фактора роста. Время от погружения трансплантата в рану до портальной реперфузии считали временем вторичной тепловой ишемии. Последовательным снятием кавального и портального зажимов после струйного введения метилпреднизолона (10 мг/кг) осуществлялась реперфузия трансплантата. С целью предотвращения охлаждения реципиента печень обкладывалась метровками, смоченными горячим физиологическим раствором. Развитие постреперфузионного синдрома определяли согласно критериям Aggarwal и соавт. (1987) как снижение среднего артериального давления более чем на 30% от изначального уровня в течение 5 минут после портальной реперфузии. Выполнялся гемостаз по линиям анастомозов.

В режиме диссекции и биполярной коагуляции выделялась печеночная артерия реципиента. Гастродуоденальная артерия во всех случаях выделялась с последующим лигированием и пересечением. В стандарте, в области отхождения ГДА формировалась площадка как со стороны артерии трансплантата, так и реципиента. Артериальная реконструкция осуществлялась на данном уровне по типу конец-в-конец непрерывным проленовым швом 7-0. После выполнения артериальной реперфузии выполнялись холецистэктомия и подготовка холедоха донора к формированию анастомоза. Время билиарной ишемии рассчитывалось от момента портальной реперфузии до пуска артериального кровотока в трансплантат. В стандарте билиарная реконструкция осуществлялась посредством формирования холедохо-холедохеального анастомоза конец-в-конец без использования каркасного дренажа. Общие желчные протоки донора и реципиента сопоставлялись, избыток донорского холедоха удалялся. Остановка кровотечений из мелких сосудов, окружающих желчные протоки производилась без использования электрокоагуляции, а осуществлялась путем прошивания проленом 6-0. Билиарный анастомоз формировался узловым швом PDS 6-0.

По завершению основного этапа операции выполнялась ревизия, достигался тщательный гемостаз, производилось дренирование брюшной полости двумя дренажами типа Jackson-Pratt, послойное ушивание раны. После ушивания апоневроза выполнялось интраоперационное УЗИ-исследование трансплантата печени с определением основных доплерографических характеристик кровотока по печеночной артерии, воротной и печеночным венам.

2.2.2 Послеоперационный период трансплантации печени.

Пробуждение пациента в большинстве случаев осуществлялось на операционном столе с последующим переводом в блок реанимации и интенсивной терапии, где осуществлялся непрерывный мониторинг основных

витальных функций. Нахождение пациента в реанимации главным образом обуславливалось необходимостью вазопрессорной поддержки, а также повышенным риском развития тромбгеморрагических осложнений.

Лабораторный контроль тяжести ишемически-реперфузионного повреждения осуществлялся через 3 часа после артериальной реперфузии. Функция трансплантата печени в раннем послеоперационном периоде оценивалась на основании лабораторных показателей: КЩС, лактата, трансаминаз (АСТ/АЛТ), общего, прямого билирубина, ЩФ, ГГТ, коагулограммы (МНО, ПТИ, ПВ, АЧТВ, фибриноген). Ранняя дисфункция трансплантата печени определялась в соответствии с критериями Olthoff при наличии одного из следующих факторов:

- Общий билирубин ≥ 10 мг/дл (171 мкмоль/л) на 7-й день после операции;
- МНО $\geq 1,6$ на 7-й день после операции;
- АЛТ или АСТ более 2000 МЕ/мл в течение первой недели после операции.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование трансплантата с определением основных доплерографических характеристик внутрипеченочного кровотока выполнялось в первые послеоперационные сутки каждые 12 часов, далее 1 раз в сутки в течение 7 дней.

В качестве индукционной терапии во всех случаях использовался базиликсимаб 20 мг, вводимый интраоперационно и на 4-е послеоперационные сутки. Также интраоперационно перед реперфузией внутривенно вводился метилпреднизолон в дозе 10 мг на кг веса реципиента. Введение метилпреднизолона осуществлялось также на 1-е, 2-е, 3-е сутки с постепенным снижением дозы до 30 мг/сут и последующей отменой на 4-е сутки. Для большинства реципиентов поддерживающая иммуносупрессия представляла собой монотерапию такролимусом. В стандарте он назначался

на утро 2-х суток после трансплантации из расчета 0,05 мг/кг с поддержанием целевой концентрации 7-10 нг/мл. При развитии нефротоксичности и других побочных эффектов такролимуса назначались препараты микофеноловой кислоты в дозе 1000 мг 2 раза в сутки со снижением концентрации ингибитора кальциневрина до 4-7 нг/мл. Пациентам с аутоиммунными заболеваниями печени по показаниям назначался метилпреднизолон в пероральной форме.

Антибиотикопрофилактика осуществлялась цефалоспорином 3 поколения, защищённым ингибитором бета-лактамазы. Противοинфекционная профилактика, кроме того, включала в себя валганцикловир в дозе 450 мг/сут и ко-тромоксазол 480 мг/сут. Проводилась гастропротекция ингибитором протонной помпы. Профилактика тромботических осложнений осуществлялась антиагрегантом и низкомолекулярным гепарином.

Дренажи удалялись на 2-4 послеоперационные сутки, когда объём отделяемого уменьшался ниже 200 мл. Выписка реципиента на амбулаторное наблюдение и лечение осуществлялась после активизации пациента, нормализации лабораторных параметров и стабилизации концентрации такролимуса в крови и выполнялась в среднем на 2-3 неделе после операции.

При выписке пациента на амбулаторный этап выполнялась интегральная оценка тяжести всех перенесенных в раннем послеоперационном периоде осложнений в соответствии с классификацией Clavien-Dindo и расчетом комплексного индекса осложнений (Comprehensive Complication Index, CCI).

2.2.3 Гипотермическая оксигенированная перфузия трансплантата печени *ex situ*.

Гипотермическая оксигенированная перфузия трансплантата печени производилась в условиях операционной центра трансплантации (по принципу back-to-base) на этапе back-table. Для перфузии органа использовался аппарат искусственного кровообращения (АИК). В стерильных условиях вскрывался набор магистралей и оксигенатор. Стерильные концы

портальной и артериальной магистралей фиксировались к столику с помощью зажимов, а концы венозных магистралей погружались и фиксировались к дну емкости, куда заливался консервирующий раствор. Так, посредством двух роликовых насосов, двух стерильных перфузионных контуров и одного оксигенатора заблаговременно собиралась замкнутая система, по которой в последствии осуществлялась циркуляция и оксигенация раствора. К портальному контуру присоединялся оксигенатор, который погружался в емкость со льдом во избежание нагревания перфузата. В наиболее дистальной части в непосредственной близости к портальной и артериальной канюлям к обоим контурам присоединялись датчики давления. Включались насосы, контуры заполнялись раствором, проверялась герметичность системы, работа датчиков давления. После вытеснения воздуха и проверки системы устанавливалась минимальная скорость вращения насоса (до 50 мл/мин). Включалась подача кислорода к оксигенатору со скоростью 5 л/мин.

После доставки органа в операционную, хирург в асептических условиях извлекал его из транспортного контейнера в емкость с охлажденным до 10°C консервирующим раствором Бретшнайдем (НТК «Кустодиол») объемом 3-4 литра, последовательно производил канюляцию воротной вены и артерии трансплантата. Забор перфузионного раствора осуществлялся с помощью двух канюлей, закрепленных на дне емкости (рис 6).



Рисунок 6. Интраоперационное фото: канюляция артерии и воротной вены трансплантата печени перед началом гипотермической оксигенированной перфузии.

Схематическое устройство системы для проведения гипотермической оксигенированной перфузии печени представлено на рисунке 7.

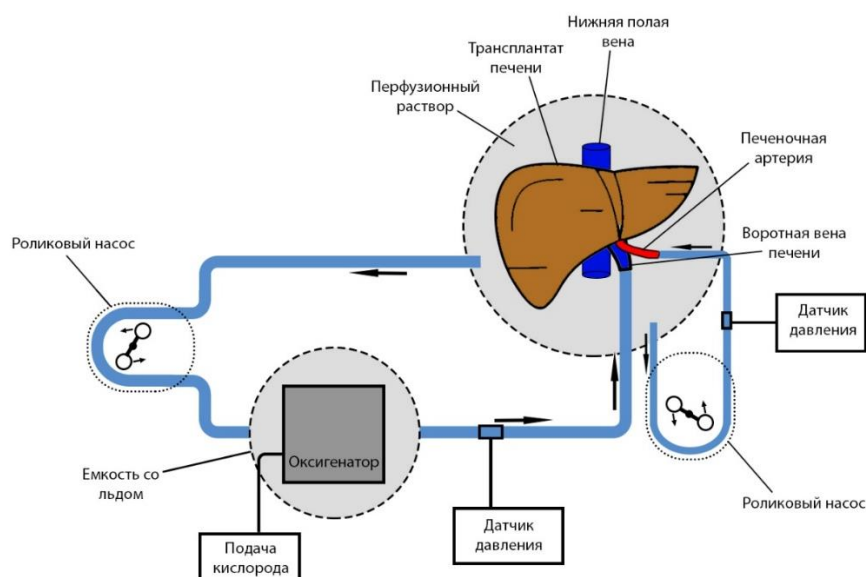


Рисунок 7. Схема проведения гипотермической оксигенированной перфузии трансплантата печени.

Температура перфузата поддерживалась в пределах 10⁰С в течение всей процедуры. Объемную скорость потока, определяемую работой роликового насоса, осуществляющего перфузию портальной системы печени подбирал оператор с поддержанием перфузионного давления 5 мм рт.ст. Объемную скорость роликового насоса, потока, определяемую работой роликового насоса, осуществляющего перфузию артериальной системы также устанавливал оператор с поддержанием целевого перфузионного давления 25 мм рт. ст. Каждые 30 минут осуществлялся контроль лабораторных показателей перфузии: КЩС с определением парциального давления кислорода, уровней лактата, ЛДГ, АСТ, АЛТ, общего билирубина. Целевое РаО₂ перфузионного раствора поддерживалось на уровне 400-600 мм рт. ст.

Обработка трансплантата осуществлялась в ходе гипотермической перфузии и выполнялась по протоколу, подробно описанному в пункте 2.2.1. По завершению этапа гепатэктомии, машинная перфузия останавливалась, производилась деканюляция артерии и воротной вены, трансплантат погружался в рану.

2.2.4 Интраоперационная флуоресцентная визуализация кровоснабжения гепатикохоледоха трансплантата печени с использованием индоцианина зеленого.

После выполнения холецистэктомии на этапе подготовки холедоха трансплантата к реконструкции анестезиологом внутривенно вводилось 5 мл раствора индоцианина зеленого (ИЦЗ) 2,5 мг/мл. С помощью визуализационной системы Karl Storz в режиме наложения ближнего инфракрасного света на белый свет фиксировалась флуоресценция ИЦЗ в тканях холедоха рисунке 8.



Рисунок 8. Интраоперационная флуоресцентная визуализация кровоснабжения холедоха донора с использованием индоцианина зеленого

2.2.5 Световая микроскопия

Фиксация материала производилась с использованием 10% раствора забуференного формалина, после чего выполнялась его парафинизация по стандартной методике. Затем производилась депарафинизация серийных срезов с парафиновых блоков и их окрашивание гематоксилином и эозином.

Материал исследовали на серийных срезах с целью определения морфологических особенностей после выполнения инструментального вмешательства при помощи прямого универсального микроскопа Axio Lab.A1 (Karl Zeiss, Германия)

2.2.6 Электронная микроскопия

Проводилось предварительное световое микроскопическое исследование полутонких срезов, затем выполнялось ультраструктурное

изучение препаратов при помощи электронного микроскопа JEOL JEM 100-SX (Япония) в трансмиссионном режиме при ускоряющем напряжении 80 кВ.

2.2.7 Статистическая обработка и анализ данных

Статистическая обработка и анализ данных выполнялись в программе SPSS Statistics для Microsoft Windows 26 версии (США). Для сравнения двух групп количественных показателей ввиду небольшого объема выборки вне зависимости от распределения использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение категориальных показателей выполнялось с использованием χ^2 -критерия Пирсона либо точного критерия Фишера с определением отношения шансов (ОШ) и тесноты связи изучаемых признаков по значению V-Крамера. Для определения связи между количественными показателями выполнялся корреляционный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции ρ Спирмена, тесноты связи по шкале Чеддока. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$, тенденция к статистической значимости определялась как $p < 0,1$.

Глава III. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ И ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ

3.1. Анализ непосредственных результатов ортотопической трансплантации печени от посмертного донора.

На начальном этапе исследования был выполнен ретроспективный анализ непосредственных и отдаленных результатов трансплантации печени у 142 реципиентов, оперированных в ММНҚЦ им. С.П. Боткина в период с 2018 по 2023 гг., составивших группу I.

Характеристика группы I и непосредственные результаты трансплантации печени. Во всех случаях была ОТП была выполнена с сохранением нижней полой вены и кавальной реконструкцией по методике Belghiti. Портальная реконструкция во всех наблюдениях выполнялась конец-в-конец с основным стволом воротной вены реципиента. Артериальная реконструкция в 140 наблюдениях выполнена конец-в-конец с общей печеночной артерией реципиента с лигированием ГДА, в 2 наблюдениях использовалась селезеночная артерия. Билиарная реконструкция в 139 наблюдениях осуществлялась конец-в-конец с холедохом реципиента без использования каркасных дренажей, в 3 выполнялся билиодигестивный анастомоз на отключенной по Ру петле тонкой кишки. Билиарный анастомоз во всех наблюдениях выполнялась узловым швом PDS 6-0.

Медиана возраста реципиентов составила 46 (IQR: 36-58) лет. Мужчин было 85 (59,8%), женщин 57 (40,2%). Наиболее частыми причинами терминального поражения печени являлись цирроз печени (ЦП) в исходе ХВГС у 62 (44%), ЦП в исходе хронического алкогольного гепатита у 29 (20%), ЦП в исходе ХВГВ у 10 (7%), ЦП в исходе неалкогольной жировой болезни печени у 15 (11%), ЦП смешанной этиологии ХВГС + алкогольного генеза у 13 (9%), ЦП в исходе аутоиммунных заболеваний печени (ПСХ, ПБЦ,

синдром аутоиммунного перекреста) у 13 (9%). Медиана MELD реципиентов составила 16 (IQR: 12-18) баллов.

Медиана возраста доноров составила 45 (IQR: 38-52) лет, ИМТ - 24,2 (IQR: 23,0-29,0) кг/м², медиана времени нахождения в реанимации – 48 (IQR: 36,0-68,0) часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у всех (100%) доноров, среди них у 21 (14,8%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл, либо использовался второй вазопрессор. Медиана сывороточного уровня натрия составила 140 (IQR: 135-146) ммоль/л, АСТ и АЛТ – 28,0 (IQR: 21,0-45,0) и 32,0 (IQR: 26,0-50,5) ЕД/л, соответственно. Минимальный стеатоз (менее 40%), определяемый по результатам экстренного, либо планового гистологического исследования имел место у 116 (81,7%), умеренный (40-60%) у 26 (18,3%) трансплантатов печени. Медиана времени холодовой консервации составила 5,8 (IQR: 5,0-7,0) часов. В 34 наблюдениях (23,9%) донор был отнесен к категории расширенных критериев, в остальных был признан стандартным.

Длительность оперативного вмешательства составила 7,2 (IQR: 5,5-8,2) часов. Медианы времени вторичной тепловой ишемии – 35 (IQR: 35-45) минут, билиарной ишемии – 40 (IQR: 40-50) минут. Объем интраоперационной кровопотери составил 1600 (IQR: 1000-4300) мл. Во всех случаях выполнялась аутоотрансфузия крови реципиента, заготовленной с помощью аппарата Cell Saver, объем которой составил 350 (IQR: 50-1100) мл. Медианы количества перелитых доз СЗП и эритроцитарной взвеси составили 3 (IQR: 2-7) и 1 (IQR: 0-3), соответственно.

Медиана длительности нахождения пациента в ОРИТ составила 3 (IQR: 1-4) суток, общей длительности госпитализации – 19 (IQR: 15-34) койко-дней. В серии из 142 операций нами зафиксировано 4 (2,3%) случая летальности в раннем послеоперационном периоде. В двух случаях причиной явилось развитие первичного нефункционирования трансплантата печени, в одном – сдавление нижней полой вены трансплантатом крупного размера с развитием

необратимой полиорганной недостаточности и в одном – внутрибольничная пневмония с развитием сепсиса.

Ранняя дисфункция трансплантата печени (РДТП), определяемая в соответствии с критериями Olthoff, имела место у 49 реципиентов (34,5%), включая 2 больных с развитием первичного нефункционирования трансплантата. Наиболее распространенной причиной развития РДТП являлось повышение уровня АСТ и/или АЛТ более 2000 ЕД/л в течение первой недели послеоперационного периода, которое имело место у 38 (77,6%). Значения МНО более 1,6 на 7 сутки после операции встречались у 17 (34,7%) реципиентов и уровни общего билирубина более 171 мкмоль/л на 7-е послеоперационные сутки – у 4 реципиентов (8,2%). 10 реципиентов имели более 1 из вышеперечисленных критериев (таблица 2).

Таблица 2

Распространенность отдельных признаков РДТП в группе I

АСТ и/или АЛТ более 2000 ЕД/л в течение первой недели после ОТП	МНО более 1,6 на 7 сутки после ОТП	Общий билирубин более 171 мкмоль/л на 7 сутки после ОТП	N, % от всех наблюдений РДТП
+	-	-	28 (73,6%)
-	+	-	7 (18,4%)
-	-	+	0
+	+	-	6 (15,8%)
+	+	+	4 (10,5%)

В 6 наблюдениях (4,2%) имело место развитие артериального тромбоза в течение первой недели после операции, что в двух случаях потребовало

ретрансплантации и в 4 наблюдениях – эндоваскулярной реканализации печеночной артерии и установки стента.

Снижение СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² в раннем посттрансплантационном периоде отмечалось у 33 (23,2%) реципиентов, у 4 из которых было установлено острое почечное повреждение, потребовавшее проведения заместительной почечной терапии. Помимо 2 наблюдений, закончившихся летальным исходом реципиента, в остальных случаях снижение СКФ было обратимым.

Неспецифические хирургические осложнения со стороны операционной раны развились у 19 из 142 (13,4%) реципиентов. Среди них у 8 пациентов имела место подкожная эвентрация с подтеканием асцитической жидкости и инфицированием раны, что потребовало повторных хирургических вмешательств под наркозом. У 9 пациентов зафиксирована поверхностная инфекция послеоперационной раны. В 2 наблюдениях зафиксировано развитие послеоперационного кровотечения, потребовавшего ревизии, эвакуации гематомы и гемостаза.

Таким образом, развитие осложнений различной степени тяжести по Clavien-Dindo в раннем послеоперационном периоде имело место у 54 из 142 реципиентов, что составило 38 %. Частота развития осложнений III и более высоких классов по C-D составила 12,6% (18/142). У 46 больных имело место развитие более, чем одного осложнения. Медиана расчетного показателя CCI (Comprehensive complication index) на момент выписки реципиента составила 12,2 (IQR: 0-100).

3.2. Выявление факторов риска развития осложнений трансплантации печени в раннем послеоперационном периоде.

Анализ факторов риска развития РДТП. В мировой литературе на сегодняшний день подтверждено влияние множества факторов риска на развитие ранней дисфункции трансплантата печени. Выделяют факторы со стороны донора, реципиента и периоперационные параметры, повышающие

риск развития данного осложнения. Среди параметров реципиента нами были проанализированы возраст, пол, ИМТ и индекс MELD на момент операции. Среди потенциальных факторов риска со стороны донора – возраст, пол, ИМТ, длительность нахождения в ОРИТ, потребность в вазопрессорной поддержке, степень макростеатоза по результатам гистологического исследования и категория донора. Доноров с расширенными критериями определяли согласно рекомендациям Eurotransplant при наличии одного из следующих факторов:

- Возраст > 65 лет
- Длительность нахождения в ОРИТ > 7 дней
- ИМТ > 30 кг/м²
- Макровезикулярный стеатоз > 40%
- Натрий > 155 ммоль/л
- АЛТ > 105 ЕД/л, АСТ > 90 ЕД/л
- Общий билирубин > 3 мг/дл

Среди периоперационных параметров было проанализировано влияние продолжительности операции, длительности статической холодной консервации, времени вторичной тепловой ишемии, билиарной ишемии, объема интраоперационной кровопотери, реинфузии из Cell Saver и трансфузии компонентов крови.

Не было получено статистически значимой связи развития ранней дисфункции трансплантата печени с возрастом, полом и ИМТ реципиента, полом, потребностью в вазопрессорной поддержке донора, длительностью статической холодной консервации, времени вторичной тепловой и билиарной ишемии ($p > 0,05$).

Среди проанализированных параметров реципиента только индекс MELD был статистически значимо выше у реципиентов с развитием РДТП ($p < 0,001$). Аналогично шансы развития ранней дисфункции увеличивались в 4,6 (95%

ДИ: 2,0-10,4) раз при использовании трансплантатов печени, полученных от доноров с расширенными критериями ($p < 0,001$). Среди факторов со стороны донора статистически значимая связь с развитием ранней дисфункции трансплантата была установлена для возраста и ИМТ ($p=0,002$ и $p=0,023$, соответственно). Тенденция к статистической значимости определялась для длительности нахождения донора в ОРИТ ($p=0,072$). Наличие макростеатоза более 40% увеличивало шансы развития РДТП в 2,7 (95% ДИ: 1,1-7,4) раз ($p=0,038$). Было также установлено, что реципиенты с развитием РДТП имели более массивную интраоперационную кровопотерю и объем реинфузии ($p=0,003$ и $p=0,028$). Объем интраоперационной трансфузии СЗП был статистически значимо выше в группе развития РДТП ($p=0,008$), в отличие от эритроцитарной взвеси ($p=0,23$). Результаты анализа факторов риска развития ранней дисфункции трансплантата печени в группе I представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Факторы риска развития ранней дисфункции трансплантата
печени**

Показатель	Без РДТП n = 93	РДТП n = 49	Уровень значимости (p-value)
<i>Факторы риска со стороны реципиента</i>			
Возраст реципиента (лет)	45 (IQR: 36-48)	46 (IQR: 34-49)	0,53
Мужской пол реципиента	51 (54,8%)	34 (69,4%)	0,107
ИМТ реципиента (кг/м ²)	25 (IQR: 22-28)	26 (IQR: 23-28)	0,325
MELD	17 (IQR: 14-21)	24 (IQR: 16-31)	<0,001
<i>Факторы риска со стороны донора</i>			

Возраст донора (лет)	43 (IQR: 36-63)	58 (IQR: 51-66)	0,002
ИМТ донора (кг/м ²)	27 (IQR: 23-28)	31 (IQR: 25-36)	0,023
Макростеатоз > 40%	12 (12,9%)	14 (28,6%)	0,038
Доза норадреналина более 1000 нг/кг/мл или наличие двух вазопрессоров	13 (13,9%)	8 (16,3%)	0,3
Длительность нахождения донора в реанимации (ч)	45 (IQR: 42-53)	48 (IQR:43-51)	0,072
Донор с расширенными критериями (по определению Eurotransplant)	13 (14,0%)	21 (42,9%)	<0,001
<i>Периоперационные факторы риска</i>			
Длительность статической холодовой консервации (ч)	5,5 (IQR: 4,8-6,5)	5,8 (IQR: 5,0-6,5)	0,12
Время вторичной тепловой ишемии (мин)	35 (IQR: 35-40)	40 (IQR: 35-45)	0,23
Время билиарной ишемии (мин)	45 (IQR: 40-50)	45(IQR: 40-55)	0,34
Объем интраоперационной кровопотери (мл)	1300 (IQR: 800-3000)	2000 (IQR:1100-4500)	0,003
Реинфузия из Cell Saver (мл)	300 (IQR: 250-400)	450 (IQR: 250-600)	0,028
Трансфузия СЗП (доз)	2 (IQR: 1-3)	4 (IQR: 2-6)	0,008
Трансфузия Эр. взвеси (доз)	1 (IQR: 0-2)	1 (IQR: 0-3)	0,23

Влияние РДТП на развитие осложнений после трансплантации печени в раннем послеоперационном периоде. Как уже упоминалось, замедленное восстановление функции трансплантата печени – РДТП, имело

место у 49/142 реципиентов (34,5%). Развитие ранней дисфункции трансплантата было ассоциировано с увеличением сроков нахождения реципиента в ОРИТ: 5 (IQR: 3-8) суток против 2 (IQR: 1-3) суток у реципиентов с изначально удовлетворительной функцией ($p = 0,024$). Общая длительность госпитализации при развитии РДТП была также статистически значимо выше: 22 (IQR: 12-35) койко-дней против 15 (IQR: 7-18) койко-дней ($p=0,002$).

Нарушение почечной функции, определяемое как снижение СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², имело тесную связь с развитием ранней дисфункции трансплантата печени. Так при РДТП частота почечного повреждения составила 21/49 (42,9%), а при удовлетворительной начальной функции – 12/93 (12,9%) ($p < 0,001$). Шансы развития ОПП при ранней дисфункции трансплантата были в 5,06 (95% ДИ: 2,2-11,6) раз выше. Необходимо также отметить, что снижение СКФ было ассоциировано с повышением C_0 такролимуса выше 10 нг/мл в 24/33 (72,7%) наблюдениях и развитием асцитического синдрома у 20/33 (60,6%) реципиентов.

Проанализировано влияние РДТП на развитие неспецифических послеоперационных осложнений: пациенты с развитием ранней дисфункции трансплантата имели больший риск развития осложнений со стороны операционной раны: 22,2% (11/49) против 8,6% (8/93). Отношение шансов составило 3,1 (95% ДИ: 1,1-8,3), $p = 0,036$. Потребность в повторных хирургических вмешательствах в группе развития РДТП была у 7 пациентов (14,3%), что было статистически значимо выше, чем у реципиентов с удовлетворительной функцией трансплантата – 3/93 (3,2%). Отношение шансов – 5,0 (95%ДИ: 1,2-20,3), $p = 0,032$.

Напротив, развитие специфических для ОТП осложнений не имело статистически значимой связи с начальной функцией трансплантата печени. Так при РДТП частота тромбоза артерии трансплантата составила 2/49 (4%), у остальных реципиентов – 4/93 (4,3%), $p = 1,0$. Результаты исследования

влияния РДТП на течение раннего послеоперационного периода ТП представлены в таблице 4.

Таблица 4

Влияние развития ранней дисфункции трансплантата печени на течение раннего послеоперационного периода

Показатель	Без РДТП n = 93	РДТП n = 49	Уровень значимости (p-value)
Длительность нахождения в ОРИТ, сут	2 (IQR: 1-3)	5 (IQR: 3-8)	0,024
Длительность госпитализации, сут	15 (IQR: 7-18)	22 (IQR: 12-35)	0,002
СКФ < 45 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	12 (12,9%)	21 (42,9%)	<0,001
Неспецифические хирургические осложнения, n (%)	8 (8,6%)	11 (22,2%)	0,036
Артериальный тромбоз, n (%)	4 (4,3%)	2 (4%)	1
Повторные вмешательства, n (%)	3 (3,2%)	7 (14,3%)	0,032
Ретрансплантация, n (%)	2 (2,1%)	0	0,8

Таким образом, развитие ранней дисфункции трансплантата печени в раннем послеоперационном периоде имело тесную связь с увеличением частоты неспецифических осложнений, потребности повторных вмешательств и почечного повреждения, что привело к большей длительности нахождения пациента в реанимации и стационарного лечения. Вероятнее всего, это объясняется нарушением белково-синтетической и метаболической функции печени, что приводит к развитию гипопроteinемии, коагулопатии и замедлению метаболизма лекарственных препаратов, главным

образом, такролимуса. Повышение его концентрации в крови зачастую приводит к острой нефротоксичности, что вкупе с развитием асцитического синдрома может явиться причиной развития почечной недостаточности. Аналогично и заживление тканей, замедляющееся при развитии гипоальбуминемии и гипериммуносупрессии, приводит к повышенному риску неспецифических хирургических осложнений со стороны операционной раны у пациентов с РДТП.

Ретроспективный анализ продемонстрировал, что ранняя дисфункция трансплантата печени в действительности имеет многофакторную природу. Изначально тяжелое состояние реципиента, определяемое баллом шкалы MELD и использование доноров с расширенными критериями, в частности доноров старшего возраста и при наличии макровезикулярного стеатоза более 40%, по нашему мнению, являются основными факторами риска развития данного осложнения. Оба фактора являются немодифицируемыми, однако, минимизировать риск развития РДТП и других неблагоприятных событий после ОТП возможно, путем снижения тяжести ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата. Для достижения этой цели в ММНКЦ им. С.П. Боткина была разработана технология гипотермической оксигенированной перфузионной консервации печени, подробное описание и результаты применения которой представлены в главе IV.

3.3. Выявление факторов риска развития осложнений трансплантации печени в отдаленном послеоперационном периоде.

Медиана наблюдения за 138 реципиентами группы I составила 45,6 (IQR: 25-68) месяцев. Среди специфических для ОТП осложнений наиболее распространенным в отсроченном посттрансплантационном периоде явились стриктуры билиарного анастомоза, развившиеся у 13/138 (9,4%) реципиентов. Медиана времени от момента операции до возникновения – 6,5 (IQR: 1,0-12,5) месяцев. Во всех случаях развития стриктур билиарный анастомоз являлся холедохо-холедохеальным. Среди билиарных осложнений, так же в 2 случаях

было зафиксировано развитие неанастомотических билиарных стриктур, в одном из которых причиной был артериальный стеноз.

Развитие стриктуры билиарного анастомоза не имело статистически значимой связи с РДТП в раннем послеоперационном периоде. При наличии ранней дисфункции трансплантата частота развития билиарных осложнений составила 4/45 (8,9%), у реципиентов с изначально удовлетворительной функцией – 9/93 (9,7%), $p = 0,415$. Возраст, пол, ИМТ и MELD реципиента не имели статистически значимой связи с развитием анастомотических билиарных стриктур ($p > 0,05$). Среди параметров донора и периоперационных характеристик так же не было ни одного потенциального фактора риска, связанного с развитием стриктуры билиарного анастомоза ($p > 0,05$). Результаты данного анализа представлены в таблице 5.

Таблица 5

Факторы риска развития стриктуры билиарного анастомоза

Показатель	Без АС n = 125	АС n = 13	Уровень значимости (p-value)
<i>Факторы риска со стороны реципиента</i>			
Возраст реципиента (лет)	43 (IQR: 35-51)	45 (IQR: 32-58)	0,23
Мужской пол реципиента	75 (60%)	7 (53,8%)	0,77
ИМТ реципиента (кг/м ²)	25 (IQR: 22-27)	25 (IQR: 23-29)	0,52
MELD	16 (IQR: 14-23)	18 (IQR: 15-26)	0,18
<i>Факторы риска со стороны донора</i>			
Возраст донора (лет)	46 (IQR: 39-56)	44 (IQR: 32-66)	0,4
ИМТ донора (кг/м ²)	26 (IQR: 23-29)	27 (IQR: 22-32)	0,48
Макростеатоз > 40%	22 (17,6%)	4 (30,8%)	0,27

Доза норадреналина более 1000 нг/кг/мл или наличие двух вазопрессоров	16 (12,8%)	3 (23,1%)	0,39
Длительность нахождения донора в реанимации (ч)	48 (IQR: 41-56)	48 (IQR:24-72)	0,36
Донор с расширенными критериями (по определению Eurotransplant)	27 (21,6%)	4 (30,8%)	0,49
<i>Периоперационные факторы риска</i>			
Длительность статической холодовой консервации (ч)	5,5 (IQR: 4,5-6,5)	6,0 (IQR: 4,0-7,0)	0,62
Время вторичной тепловой ишемии (мин)	40 (IQR: 35-40)	40 (IQR: 35-40)	0,83
Время билиарной ишемии (мин)	40 (IQR: 40-50)	45 (IQR: 40-55)	0,24
Объем интраоперационной кровопотери (мл)	1500 (IQR: 800-2500)	1600 (IQR:1000-2500)	0,6
Реинфузия из Cell Saver (мл)	300 (IQR: 250-400)	350 (IQR: 150-550)	0,53
Трансфузия СЗП (доз)	2 (IQR: 1-3)	2 (IQR: 1-5)	0,1
Трансфузия Эр. взвеси (доз)	1 (IQR: 0-2)	1 (IQR: 0-4)	0,38

Таким образом, нами не было выявлено достоверных предикторов развития стриктуры билиарного анастомоза среди характеристик реципиента, донора и периоперационных параметров. В целом, такие результаты согласуются с данными мировой литературы. Несмотря на то, что в более крупных выборках ряд проанализированных факторов достигает уровня статистической значимости, большинство авторов полагают, что они являются

лишь предрасполагающими, но не основными. В действительности, стриктура билиарного анастомоза, вероятнее всего развивается по техническим причинам, ретроспективно проанализировать которые затруднительно. По нашему мнению, одним из ведущих факторов может являться неудовлетворительное кровоснабжение дистальной части холедоха донора, что в последствии приводит к формированию рубцового процесса

Так, с целью профилактики развития данного осложнения нами была разработана технология, позволяющая визуализировать кровоснабжение холедоха с использованием индоцианина зеленого и формировать холедохеальный анастомоз в пределах удовлетворительно кровоснабжаемых тканей. Подробное описание технологии ICG-флуоресцентной визуализации кровоснабжения холедоха и результаты ее применения представлены в главе V.

ГЛАВА IV. ГИПОТЕРМИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНИРОВАННАЯ ПЕРФУЗИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ EX SITU.

4.1. Обоснование необходимости и принципы выполнения гипотермической оксигенированной перфузии трансплантата печени по методике ММНКЦ им. С.П. Боткина.

При ретроспективном анализе результатов трансплантации печени было установлено, что использование трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями, является статистически значимым фактором риска развития ранней дисфункции трансплантата, ранних послеоперационных осложнений и увеличения длительности госпитализации. В основе развития РДТП лежит его выраженное ишемически-реперфузионное повреждение, которому трансплантаты печени от субоптимальных доноров подвержены в большей степени. Тем не менее, эти доноры являются значимым источником трансплантатов печени, что особенно актуально в условиях дефицита донорского ресурса. Отказ от их использования неизбежно приведет к увеличению времени пребывания и смертности пациентов в листах ожидания. К сожалению, возможность модифицировать характеристики доноров, относящие их к категории расширенных критериев, отсутствует, однако снизить тяжесть его ишемического и последующего реперфузионного повреждения возможно, в частности, путем внедрения перфузионных технологий консервации.

Гипотермическая оксигенированная перфузия в ряде крупных рандомизированных исследований доказала свое преимущество при трансплантации печени, полученной от донора с расширенными критериями. Тем не менее ни в одном трансплантационном центре Российской Федерации она рутинно не применяется. К сожалению, в настоящее время мы не располагаем возможностью использовать специализированные перфузионные машины, однако понимание принципов работы данной технологии и ее

грамотная реализация в клинической практике может значительно увеличить эффективность лечения реципиентов печени.

При разработке методики ММНКЦ им. С.П. Боткина по гипотермической оксигенированной перфузионной консервации донорской печени мы придерживались следующих принципов:

1. Выполнение перфузии как через портальную, так и через артериальную систему печени;
2. Поддержание оптимальной температуры трансплантата печени в пределах 10⁰С на протяжении всей процедуры перфузии;
3. Непрерывное насыщение консервирующего раствора кислородом на протяжении всей процедуры перфузии;
4. Обеспечение полной асептичности процедуры.

Процедура машинной перфузии производилась нами с помощью двух модулей аппарата искусственного кровообращения с роликовыми насосами, посредством которых осуществлялась раздельная перфузия печени через воротную вену и печеночную артерию. На сегодняшний день, клинических исследований, доказывающих превосходство «двойной» перфузии печени над классическим вариантом (только через портальную систему) нет. Безусловно, проведение перфузии через печеночную артерию требует большей деликатности, поскольку несет в себе риск повреждения ее интимы из-за избыточной тракции или высокого потока перфузирующего раствора, что в последствии может привести к развитию артериальных осложнений. С другой стороны, дополнительная перфузия печени через печеночную артерию может позволить более эффективно доставлять кислород клеткам желчных протоков, тем самым уменьшая их ишемическое и последующее реперфузионное повреждение. Мы полагаем, что тщательный контроль потока и давления в артериальной перфузионной системе, а также презиционная хирургическая техника при работе с печеночной артерией позволяют нивелировать риск ее повреждения в ходе процедуры.

Постоянный контроль давления осуществлялся посредством специальных датчиков, которые для наиболее точного опередения присоединялись к перфузионной системе непосредственно перед портальной и артериальной канюлями. Давление в портальной системе поддерживалось в пределах 5 мм рт. ст, в артериальной – до 25 мм рт.ст. Влиять на давление было возможно за счет изменения объемной скорости подачи перфузирующего раствора. Так для портальной системы наиболее часто подбирался поток в пределах 100-200 мл/мин, для артериальной – 50-80 мл/мин. Нередко в процессе перфузии давление в портальной и артериальной магистральных снижалось, что требовало увеличения потока. В редких случаях давление увеличивалось, что, вероятнее всего происходило из-за отека трансплантата и повышения периферического сосудистого сопротивления. В этих ситуациях объемная скорость подачи консервирующего раствора снижалась. В ряде случаев с целью профилактики развития отека трансплантата к консервирующему раствору добавлялся раствор альбумина 25% из расчета 50 мл на 1 л Кустодиола. На основании давления и объемной скорости потока определяли индекс сосудистого сопротивления, который вычислялся как отношение давления в почечной артерии (мм.рт.ст.) к объемной скорости подачи консервирующего раствора (мл/мин).

Гипотермический температурный режим при выполнении перфузии выбран нами в следствие того, что основной целью данной процедуры является более эффективное сохранение митохондрий клеток трансплантата печени, что в последствии позволяет профилактировать их реперфузионное повреждение. Повышение температуры приводит к увеличению интенсивности метаболических процессов, что в условиях консервации приводит к выраженному ишемическому повреждению трансплантата. Так, для выполнения второго принципа перфузии консервирующий раствор необходимо постоянно охлаждать. Для решения этой проблемы мы выполняли следующие мероприятия:

1. Обкладывание льдом оксигенатора, так как он обеспечивает наибольшую площадь соприкосновения консервирующего раствора с окружающей средой;
2. Применение максимально коротких перфузионных контуров
3. Применение двух металлических емкостей, в которых находится трансплантат. Наружная емкость большего размера заполняется льдом, внутренняя устанавливается в первую и заполняется охлажденным консервирующим раствором. Лед, находящийся в первой емкости, обеспечивает охлаждение консерванта, находящегося во второй емкости.

Важнейшим принципом проведения гипотермической перфузии печени *ex situ* является насыщение консервирующего раствора кислородом. Для адекватной оксигенации перфузата поток кислорода устанавливался на уровне 5 л/мин. Для определения уровня насыщения раствора кислородом мы выполняли исследование КЩС перфузата в течении каждые 30 минут процедуры (рис. 9).

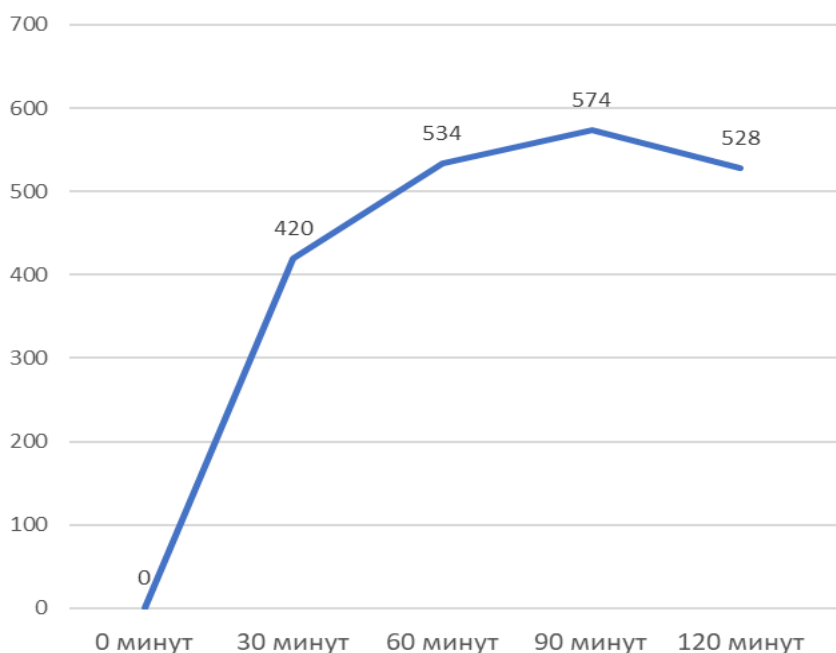


Рисунок 9. Динамика среднего парциального давления кислорода в перфузате в процессе гипотермической оксигенированной перфузии.

Решение о выполнении гипотермической оксигенированной перфузии трансплантата печени принималось исходя из общих характеристик донора (при наличии расширенных критериев), а также на основании визуальной и экспресс-гистологической оценки печени донора в ходе мультиорганного изъятия (макроевезикулярный стеатоз более 40%). Подготовка перфузионной системы осуществлялась за 45 минут до доставки печени в операционную центра трансплантации параллельно с подачей реципиента в операционную. Так же, заранее инициировалась оксигенация перфузирующего раствора для достижения оптимального насыщения раствора кислородом к моменту начала перфузии трансплантата печени. Гипотермическая перфузия осуществлялась одновременно с предтрансплантационной обработкой трансплантата на back-table, что подробно описано в главе II, разделе 2.2.3.

После разработки и внедрения технологии гипотермической перфузионной консервации трансплантата печени, нами было инициировано проспективное исследование эффективности и безопасности данной методики при трансплантации печени от посмертного донора с расширенными критериями.

4.2. Морфологическая оценка трансплантатов печени, полученных от доноров с расширенными критериями после статической и перфузионной оксигенированной гипотермической консервации

На этапе разработки и внедрения технологии гипотермической оксигенированной перфузии печени *ex situ* мы выполнили морфологическое исследование, направленное на изучение морфологических изменений, возникающих в клетках трансплантата в ходе холодовой консервации. По опыту предыдущих исследований нашего центра, для выполнения данной задачи возможностей световой микроскопии недостаточно. Наиболее точное определение клеточных изменений на ультраструктурном уровне в условиях ишемии позволяет осуществить электронное микроскопическое исследование.

После доставки трансплантата в операционную, непосредственно перед началом машинной перфузии из края печени иссекался и фиксировался первый образец (1.1). С целью сравнения морфологических изменений при статической холодной консервации и гипотермической оксигенированной перфузии на этом же этапе из печени иссекался фрагмент 2х2 см и отдельно погружался в охлажденный неоксигенированный консервирующий раствор. Инициировалась гипотермическая оксигенированная перфузия печени. По ее завершению как из целой печени, которая подверглась перфузионной консервации, так из заранее вырезанного фрагмента, который находился в условиях статического холодного хранения иссекались и фиксировались образцы (1.2 и 1.3) и вместе с образцом 1.1 направлялись на электронную микроскопию. Последовательность взятия образцов для выполнения электронной микроскопии трансплантата печени представлено на рисунке 10.

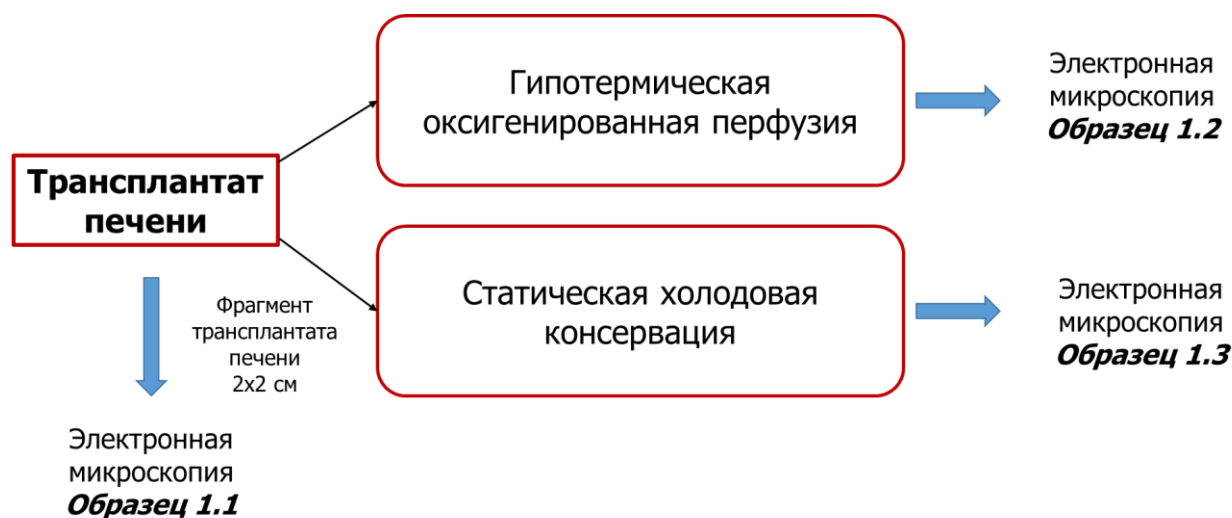


Рисунок 10. Протокол взятия образцов для выполнения электронной микроскопии трансплантата печени.

Результаты морфологического исследования ишемического повреждения трансплантатов печени после статической и перфузионной консервации представлены далее, на рисунках 11-16.

Образец 1.1. Печень в начале консервации

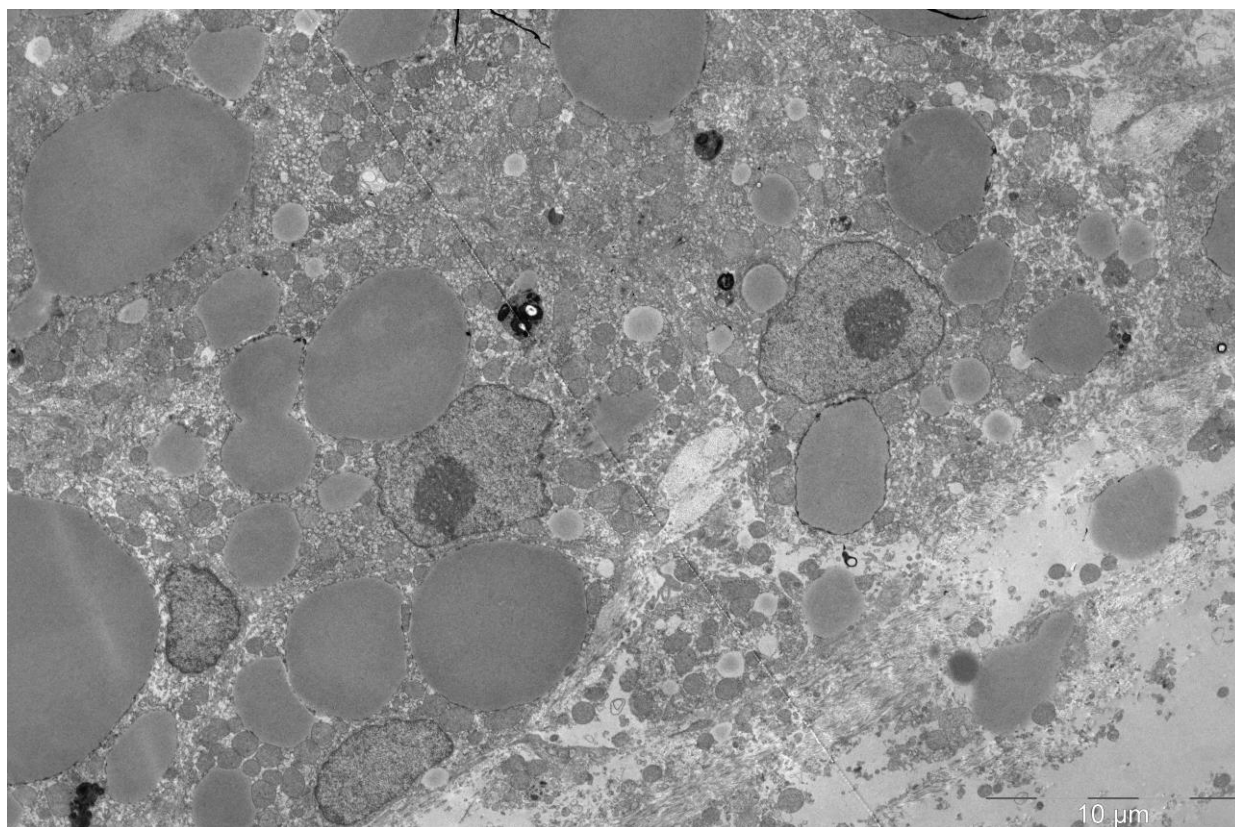


Рисунок 11. Общий вид печеночной балки. Обращает внимание наличие множества жировых капель, размеры которых превышают размер ядра.

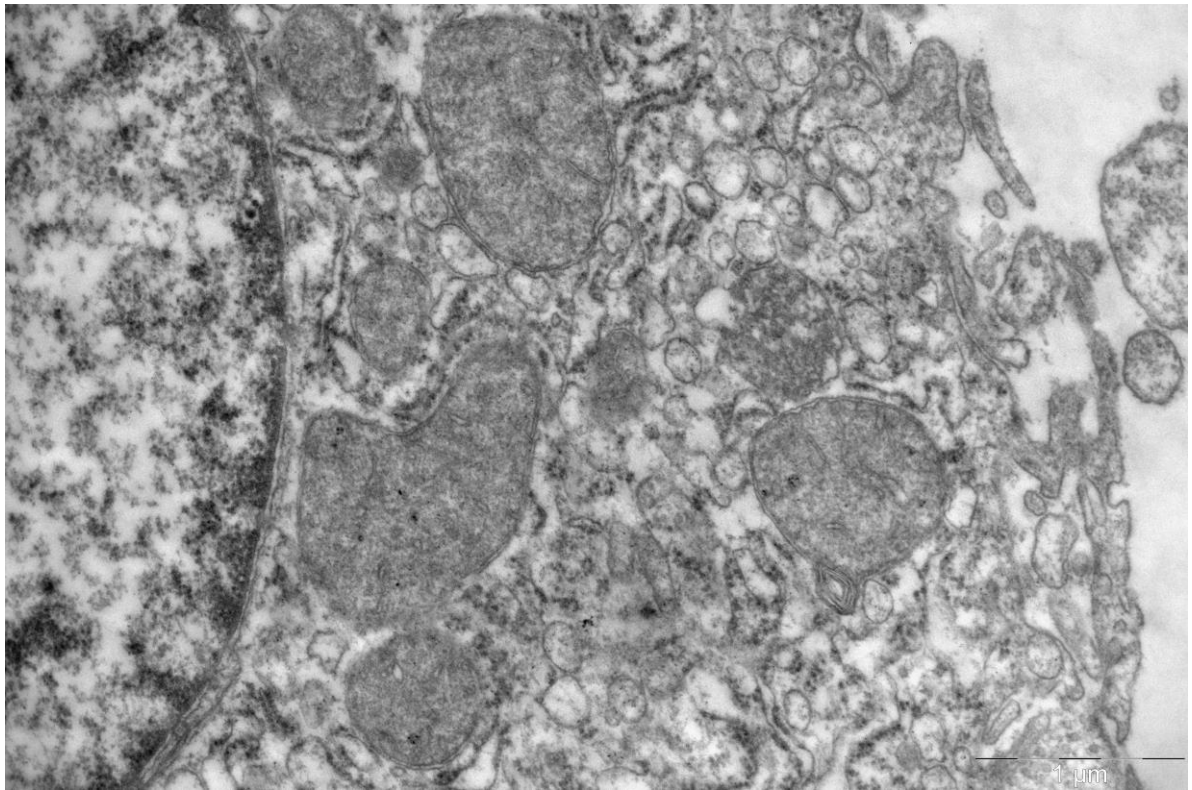


Рисунок 12. Фрагмент гепатоцита. Хроматин в ядре имеет типичную организацию. Цитоплазма заполнена везикулами и митохондриями. Цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума не расширены. Матрикс митохондрий электронно плотный, кристы немногочисленные.

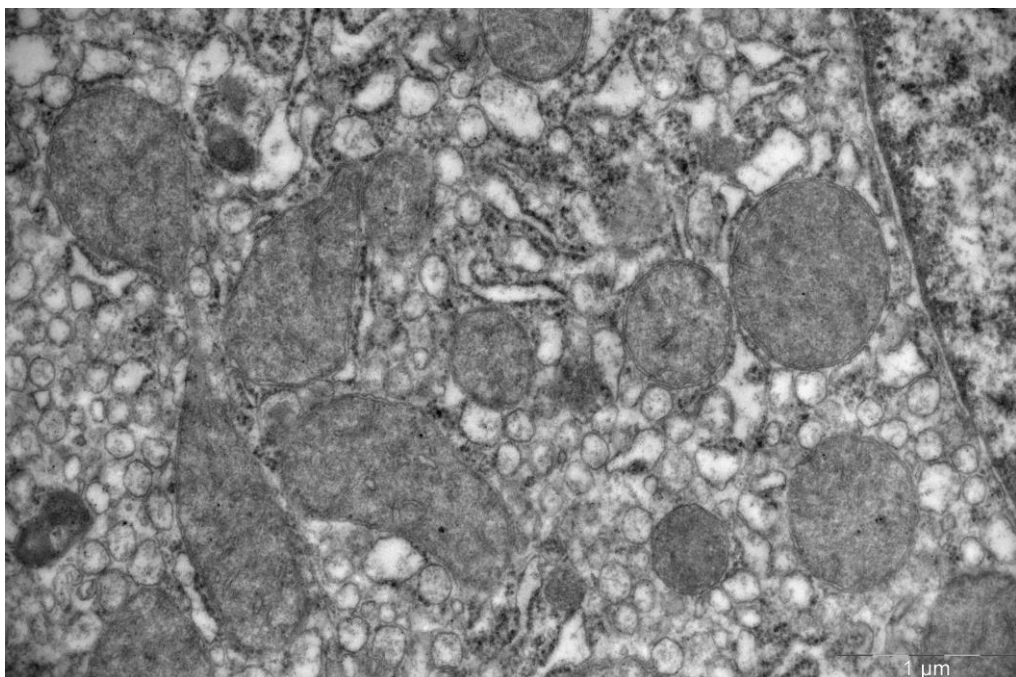


Рисунок 13. Фрагмент гепатоцита. Мембраны митохондрий сохранены, матрикс электронно плотный, кристы немногочисленные.

Образец 1.2. Печень после гипотермической оксигенированной перфузии ex situ.

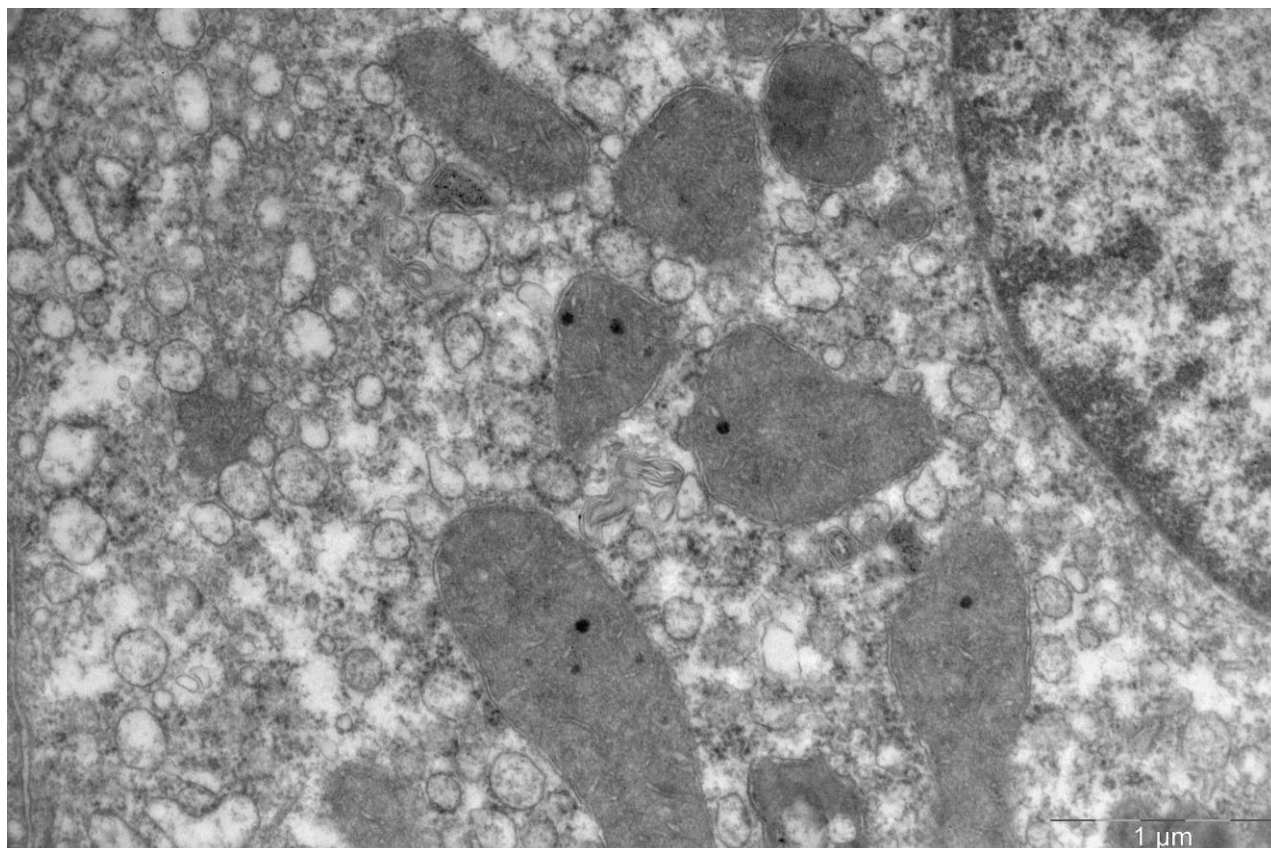


Рисунок 14. Фрагмент гепатоцита. После перфузии ультраструктура практически не изменена по сравнению с исходным образцом 1.1. Отмечается небольшое просветление цитозоля и набухание цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума.

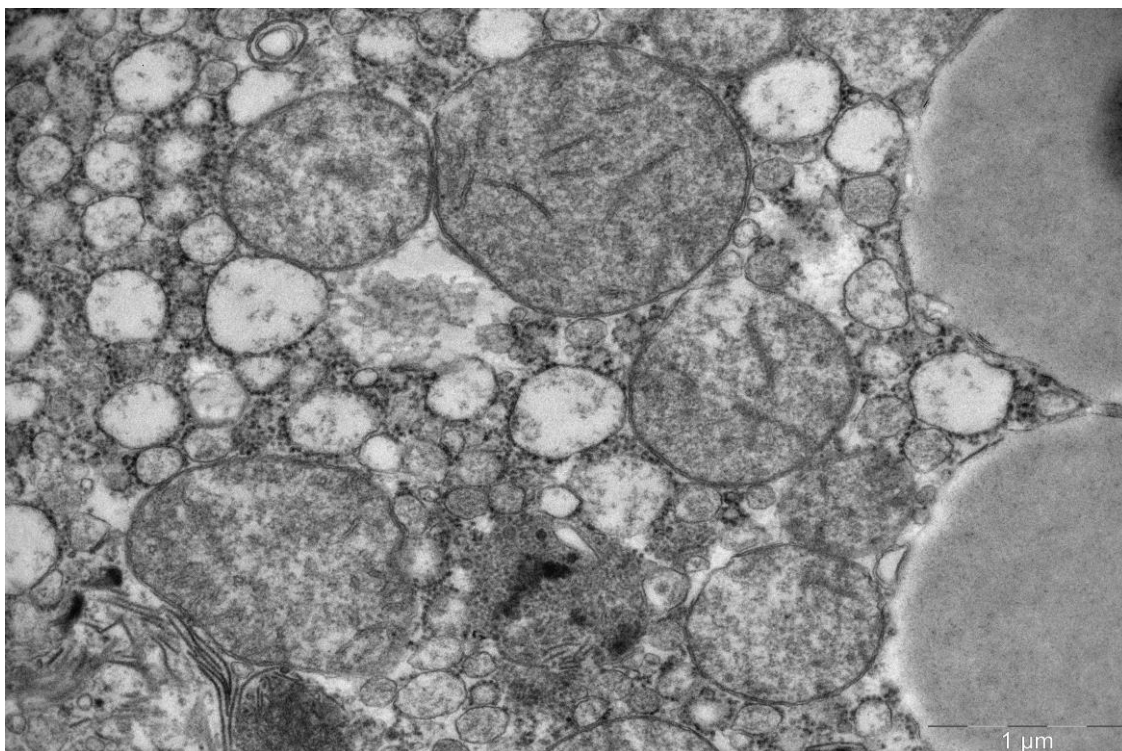
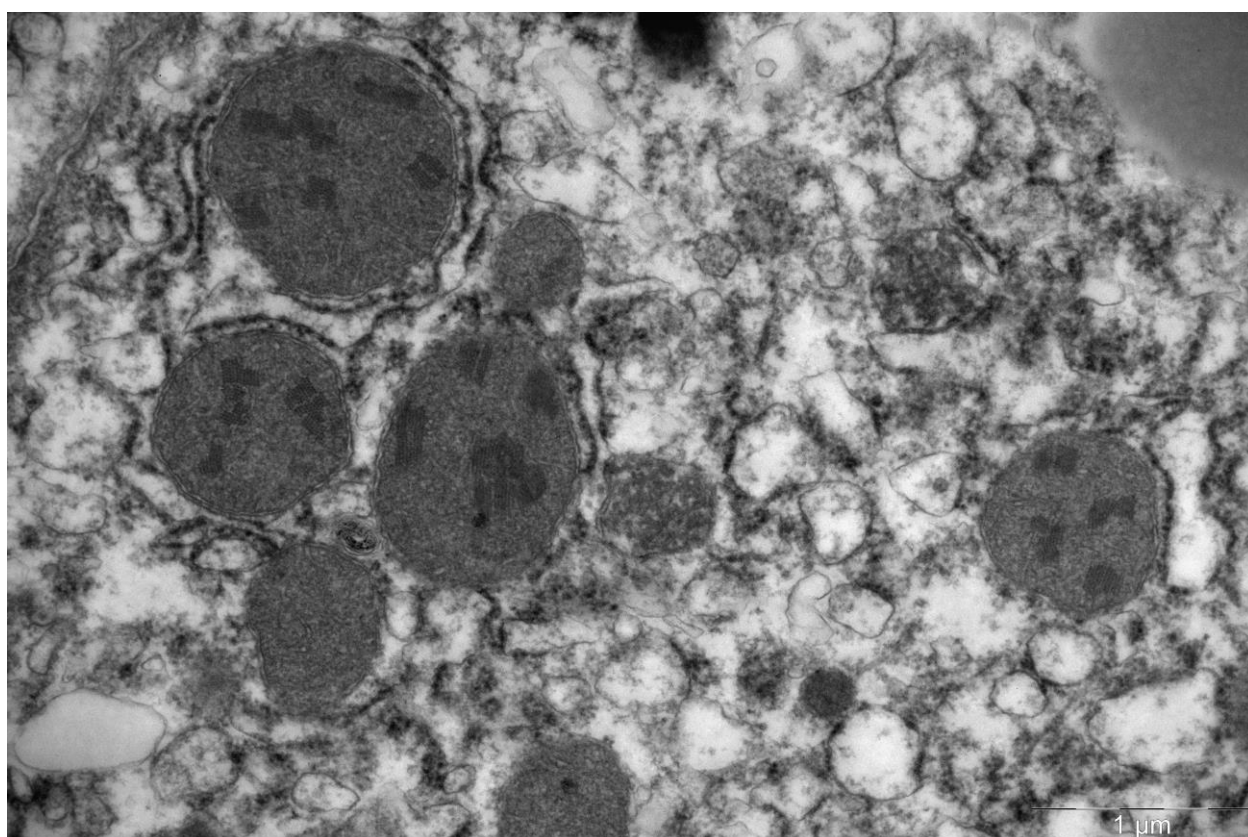


Рисунок 15. Фрагмент гепатоцита. Мембраны митохондрий сохранены, матрикс просветлен, кристы немногочисленные.

Образец 1.3. Печень после статической холодной консервации



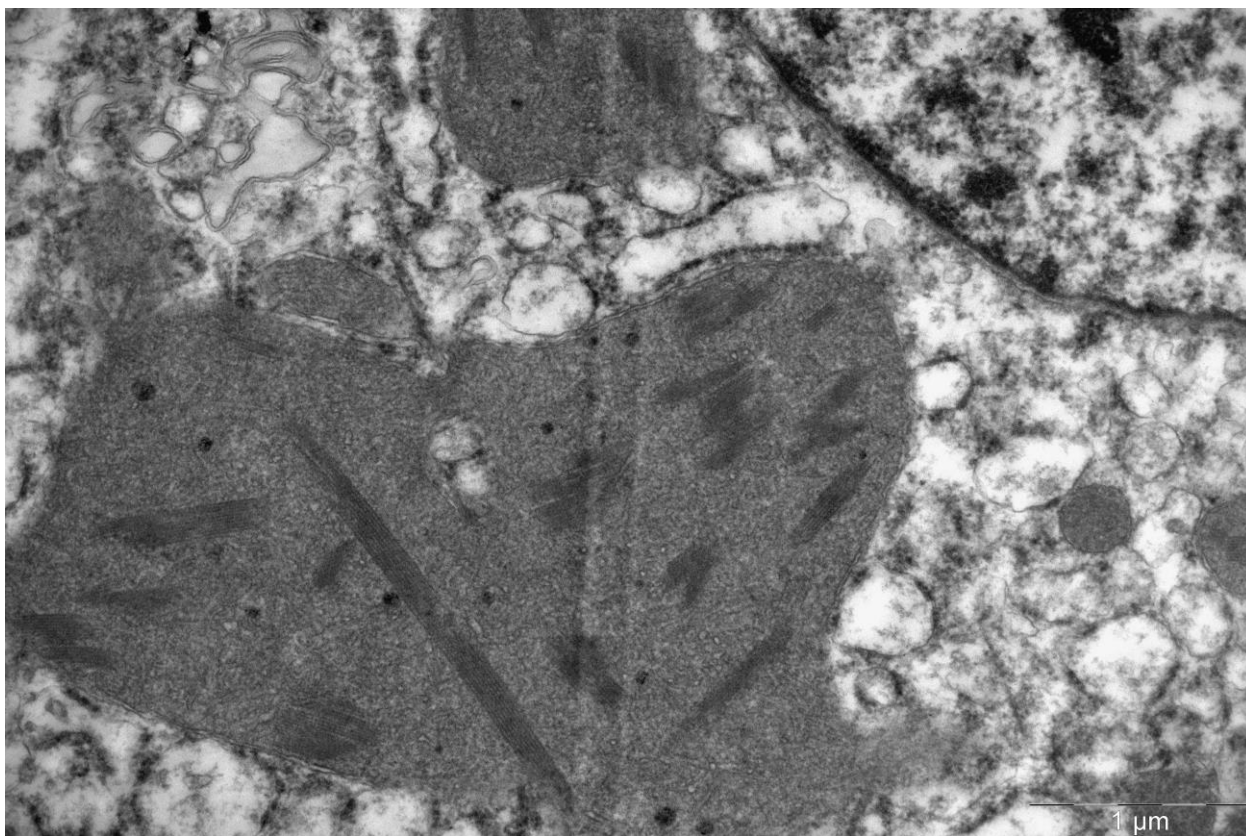


Рисунок 16. Фрагмент гепатоцита. На обеих иллюстрациях отмечаются выраженные ультраструктурные изменения. Морфологически измененные митохондрии в клетках гепатоцитов после стандартной консервации, внутри которых выявляются стопки мембран, не похожие на кристы этого типа митохондрий. Ядро выглядит просветленным, везикулы набухшими.

Таким образом, проведение гипотермической оксигенированной перфузии трансплантата печени позволяла лучше сохранить морфологию гепатоцитов. Ультраструктура клеток несколько менялась: отмечалось просветление цитозоля, набухание цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума, однако данные изменения были незначительны и обратимы. Ультраструктура митохондрий практически не отличалась от таковой в исходных образцах. В случае статической консервации в большей части клеток происходила существенная реорганизация структуры митохондрий, в них появлялись стопки мембран, что соответствовало выраженному ишемическому повреждению. Данные изменения нельзя назвать полностью необратимыми, однако следует отметить

более выраженное повреждение клеток, что может потребовать большего времени на восстановление структуры и функции.

4.3. Сравнительный анализ результатов применения статической и гипотермической оксигенированной перфузионной консервации при трансплантации печени от доноров с расширенными критериями.

В основу данного исследования включены результаты трансплантации печени от доноров с расширенными критериями реципиентам, составившим ретроспективную подгруппу I.I с применением статической холодной консервации и проспективную подгруппу II.I, где наряду со статической консервацией применялась гипотермическая оксигенированная перфузия трансплантата печени.

Характеристика подгруппы II.I и непосредственные результаты трансплантации печени. В подгруппу II.I были включены 34 реципиента печени, оперированных в период с 2018 по 2023 гг. Медиана возраста составила 49 (IQR: 26-54) лет, ИМТ – 24 (IQR: 21,0-32,0) кг/м². Мужчин было 21 (61,7%), женщин 13 (38,2%). Медиана индекса MELD составила 16 (IQR: 14-19) баллов.

Медиана возраста доноров составила 54 (IQR: 31-66) лет, ИМТ - 29 (IQR: 24,0-35,0) кг/м², медиана времени нахождения в реанимации – 78 (IQR: 25,0-137,0) часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у всех (100%) доноров, среди них у 13 (34,7%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл, либо использовался второй вазопрессор. Медиана сывороточного уровня натрия составила 148 (IQR: 134-155) ммоль/л, АСТ и АЛТ – 44,0 (IQR: 24,0-79,0) и 59,0 (IQR: 26,0-142) ЕД/л, соответственно. Минимальный стеатоз (менее 40%), определяемый по результатам экстренного, либо планового гистологического исследования имел место у 10 (29,4%), умеренный (40-60%) у 24 (70,6%) трансплантатов печени. Во всех наблюдениях донор был отнесен к категории расширенных критериев.

Медиана времени статической холодной консервации составила 5,2 (IQR: 4,4-8,0) часов. Длительность оперативного вмешательства составила 7,2 (IQR: 4,8-8,3) часов. Медианы времени вторичной тепловой ишемии – 40 (IQR: 30-45) минут, билиарной ишемии – 40 (IQR: 35-45) минут. Объем интраоперационной кровопотери составил 1400 (IQR: 1100-2500) мл. Во всех случаях выполнялась аутоотрансфузия крови реципиента, заготовленной с помощью аппарата Cell Saver, объем которой составил 300 (IQR: 100-450) мл. Медианы количества перелитых доз СЗП и эритроцитарной взвеси составили 6 (IQR: 3-8) и 1 (IQR: 0-3), соответственно.

Медиана длительности нахождения пациента в ОРИТ составила 5 (IQR: 3-9) суток, общей длительности госпитализации – 21 (IQR: 17-35) койко-дней. Ранняя дисфункция трансплантата печени развилась у 21 реципиентов (61,8%). В двух случаях она была расценена как ПНФТ и привела к летальному исходу реципиента на 2-е и на 5-е сутки. Снижение СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² отмечалось у 13 (38,2%) реципиентов, при этом у 3 пациентов потребовалось проведение заместительной почечной терапии. Артериальный тромбоз был зафиксирован в 3 наблюдениях (8,9%), в 1 из которых была выполнена ретрансплантация, в 2 – рентгенэндоваскулярное стентирование ПА. Неспецифические хирургические осложнения развились у 11 (32,3%) реципиентов и во всех случаях представляли собой поверхностную инфекцию послеоперационной раны. Медиана CCI (Comprehensive complication index) на момент выписки реципиента составила 27,6 (IQR: 0-100).

Характеристика подгруппы II.И и непосредственные результаты трансплантации печени. Подгруппу II.И составили 53 реципиента, кому была выполнена трансплантация печени в период с 2023 по 2025 гг. Медиана возраста реципиентов составила 51 (IQR: 34-57) лет, ИМТ – 25 (IQR: 22,0-31,5). Мужчин было 29 (54,7%), женщин 24 (45,3%). Медиана индекса MELD составила 15 (IQR: 13-19) баллов.

Медиана возраста доноров составила 57 (IQR: 28-67) лет, ИМТ - 28 (IQR: 25,0-32,0) кг/м², медиана времени нахождения в реанимации – 82 (IQR: 36,0-

126,0) часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у всех (100%) доноров, среди них у 16 (30,2%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл, либо использовался второй вазопрессор. Медиана сывороточного уровня натрия составила 151 (IQR: 136-158) ммоль/л, АСТ и АЛТ – 48,0 (IQR: 23,0-78,0) и 52,0 (IQR: 23,0-81,5) ЕД/л, соответственно. Минимальный стеатоз (менее 40%), определяемый по результатам экстренного, либо планового гистологического исследования имел место у 18 (34%), умеренный (40-60%) у 35 (66%) трансплантатов печени. Во всех наблюдениях донор был отнесен к категории расширенных критериев.

Медиана общего времени холодовой консервации составила 5,5 (IQR: 4,0-7,5) часов. Время статической холодовой консервации до начала гипотермической оксигенированной перфузии составило 2,25 (IQR: 1,5-3,5) часов. Гипотермическая оксигенированная перфузия печени выполнялась в течении 1,75 (IQR: 1,25-2,0) часов.

Длительность оперативного вмешательства составила 6,8 (IQR: 5,5-7,5) часов. Медианы времени вторичной тепловой ишемии – 35 (IQR: 35-45) минут, билиарной ишемии – 40 (IQR: 35-50) минут. Объем интраоперационной кровопотери составил 1200 (IQR: 1000-2500) мл. Во всех случаях выполнялась аутоотрансфузия крови реципиента, заготовленной с помощью аппарата Cell Saver, объем которой составил 250 (IQR: 50-400) мл. Медианы количества перелитых доз СЗП и эритроцитарной взвеси составили 5 (IQR: 2-8) и 1 (IQR: 0-2), соответственно.

Медиана длительности нахождения пациента в ОРИТ составила 3 (IQR: 2-4) суток, общей длительности госпитализации – 16 (IQR: 14-26) койко-дней. Ранней послеоперационной летальности в данной группе не зафиксировано. Ранняя дисфункция трансплантата печени развилась у 15 реципиентов (28,3%). Снижение СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² отмечалось у 7 (13,2%) реципиентов, при этом проведение заместительной почечной терапии не требовалось ни в одном наблюдении. Артериальный тромбоз был зафиксирован в 1 наблюдении и был успешно купирован посредством

рентгенэндоваскулярного вмешательства. Неспецифические хирургические осложнения развились у 5 (9,4%) реципиентов и во всех случаях представляли собой поверхностную инфекцию послеоперационной раны. Медиана ССИ (Comprehensive complication index) на момент выписки реципиента составила 0 (IQR: 0-22,6).

Сравнительный анализ результатов лечения реципиентов подгруппы I.I. и подгруппы II.II. При сравнении исходных характеристик реципиентов не было получено статистически значимых различий по возрастно-половому составу, антропометрическим данным и тяжести состояния, оцениваемого индексом MELD ($p>0,05$). Так же не было получено статистически значимых различий по основным характеристикам доноров ($p>0,05$).

Общее время холодовой консервации не различалось между подгруппами ($p=0,64$), однако в подгруппе II.I время статического холодового хранения было статистически значимо ниже ($p<0,001$). Длительность оперативного вмешательства в подгруппе II.I была также ниже, чем в контрольной: 6,8 (IQR: 5,5-7,5) часов против 7,2 (IQR: 4,8-8,3), однако лишь с тенденцией к статистической значимости ($p=0,064$). При этом не было зафиксировано статистически значимых различий по времени вторичной тепловой и билиарной ишемии, объему кровопотери и гемотрансфузии ($p>0,05$).

Время пребывания реципиента в ОРИТ в подгруппе использования перфузионной консервации печени составило 3 (IQR: 2-4) суток, что было статистически значимо ниже, чем при статической холодовой консервации: 5 (IQR: 3-9) суток ($p=0,036$). Общая длительность стационарного лечения так же была статистически значимо ниже в подгруппе II.I: 16 (IQR: 14-26) суток против 21 (IQR: 17-35) ($p=0,012$). При использовании статической консервации риск развития ранней дисфункции трансплантата составил 61,8%, что было статистически значимо выше, чем в подгруппе использования гипотермической оксигенированной перфузии - 28,3% ($p=0,004$). Шансы

развития РДТП при статической консервации повышались в 4 (95% ДИ: 1,6-9,9) раз. Риск развития нарушения почечной функции в подгруппе I.I была статистически значимо выше: 38,2% против 13,2% ($p=0,009$), как и риск развития неспецифических хирургических осложнений: 32,4% против 9,4% ($p=0,01$). Сравнительный анализ применения различных методов консервации представлен в таблице 6.

Таблица 6.

Сравнительный анализ применения различных методов консервации

Показатель	Подгруппа II.I (SCS) n = 34	Подгруппа II.II (HOPE) n = 53	Уровень значимости (p-value)
<i>Характеристики реципиентов</i>			
Возраст реципиента, лет	49 (IQR: 26-54)	51 (IQR: 34-57)	0,431
Мужской пол реципиента, n (%)	21 (61,7%)	29 (54,7%)	0,516
ИМТ реципиента, кг/м ²	24 (IQR: 21,0-32,0)	25 (IQR: 22,0-31,5)	0,32
MELD	16 (IQR: 14-19)	15 (IQR: 13-19)	0,63
<i>Характеристики доноров</i>			
Возраст донора, лет	54 (IQR: 31-66)	57 (IQR: 28-67)	0,45
Время нахождения донора в ОРИТ, часов	78 (IQR: 25,0-137,0)	82 (IQR: 36,0-126,0)	0,13
ИМТ донора, кг/м ²	29 (IQR: 24,0-35,0)	28 (IQR: 25,0-32,0)	0,254
Доза норадреналина >1000 нг/мл либо 2 вазопрессора, n (%)	13 (34,7%)	16 (30,2%)	0,489
Na, ммоль/л	148 (IQR: 134-155)	151 (IQR: 136-158)	0,12
АСТ, ЕД/л	44,0 (IQR: 24,0-79,0)	48,0 (IQR: 23,0-78,0)	0,092
АЛТ, ЕД/л	59,0 (IQR: 26,0-142)	52,0 (IQR: 23,0-81,5)	0,063

Макростеатоз > 40%	24 (70,6%)	35 (66,0%)	0,724
Периоперационные параметры			
Время холодной ишемии, часов	5,2 (IQR: 4,4-8,0)	5,5 (IQR: 4,0-7,5)	0,64
Время статической холодной консервации, часов	7,2 (IQR: 4,8-8,3)	2,25 (IQR: 1,5-3,5)	<0,001
Длительность операции, мин	6,8 (IQR: 5,5-7,5)	7,2 (IQR: 4,8-8,3)	0,064
Вторичная тепловая ишемия, мин	40 (IQR: 30-45)	35 (IQR: 35-45)	0,28
Билиарная ишемия, мин	40 (IQR: 35-45)	40 (IQR: 35-50)	0,93
Кровопотеря, мл	1400 (IQR: 1100-2500)	1200 (IQR: 1000-2500)	0,18
Реинфузия, мл	300 (IQR: 100-450)	250 (IQR: 50-400)	0,42
Трансфузия СЗП, доз	6 (IQR: 3-8)	5 (IQR: 2-8)	0,72
Трансфузия Эр. взвеси, доз	1 (IQR: 0-3)	1 (IQR: 0-2)	0,856
Непосредственные результаты ТП			
Длительность нахождения в ОРИТ, сут	5 (IQR: 3-9)	3 (IQR: 2-4)	0,036
Длительность госпитализации, сут	21 (IQR: 17-35)	16 (IQR: 14-26)	0,012
РДТП, n (%)	21 (61,8%)	15 (28,3%)	0,004
Снижение < 45 мл/мин/1,73 м2, n (%)	13 (38,2%)	7 (13,2%)	0,009
Неспецифические хирургические осложнения, n (%)	11 (32,3%)	5 (9,4%)	0,01
Артериальный тромбоз, n (%)	3 (8,9%)	1 (1,9%)	0,295
CCI	27,6 (IQR: 0-100)	0 (IQR: 0-22,6)	<0,001
Ретрансплантация, n (%)	1 (2,9%)	0	0,391
Летальность, n (%)	2 (5,9%)	0	0,15

Таким образом, гипотермическая оксигенированная перфузия *ex situ* является безопасным и эффективным методом консервации трансплантата печени. Ее применение при трансплантации печени от субоптимального донора позволяет снизить тяжесть повреждения органа в ходе консервации, тем самым статистически значимо уменьшить бремя ранней дисфункции трансплантата и качественно улучшить результаты лечения реципиентов печени в раннем послеоперационном периоде. Более того, внедрение в клиническую практику данной технологии позволило безопасно увеличить частоту использования доноров с расширенными критериями. В ретроспективной группе I (2018-2023 гг.) их доля от общего количества составила 23,9%, в то время как в группе II (2023-2025гг.) – 35,3%.

Помимо уменьшения ишемического и последующего реперфузионного повреждения трансплантата, еще одним очевидным преимуществом перфузионных методов перед статическим холодовым хранением является возможность дополнительной оценки качества органа и определения его пригодности для трансплантации. В частности, определение ряда биохимических маркеров в перфузирующем растворе может более объективно охарактеризовать выраженность его ишемического повреждения. Результаты исследования лабораторных параметров перфузии и их влияние на результаты трансплантации представлены далее, в разделе 4.4.

4.4. Исследование влияния лабораторных параметров гипотермической оксигенированной перфузии на клинические результаты трансплантации печени.

В данном разделе проанализированы изменения лабораторных параметров гипотермической оксигенированной перфузии трансплантатов печени, которые в последствие были пересажены 53 реципиентам, составившим подгруппу II.I данного исследования, и оценено их влияние на клинические результаты. В ходе процедуры рутинно определялись уровни

АСТ, АЛТ, ЛДГ и лактата. Данные параметры оценивались на 30-й минуте и в конце процедуры перфузии. Результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7

**Лабораторные параметры гипотермической оксигенированной
перфузии трансплантатов печени**

Параметр	30 мин перфузии	Конец перфузии
АСТ (ЕД/л)	585 (IQR: 246-1712)	862 (IQR: 512-3231)
АЛТ (ЕД/л)	378 (IQR: 174-1513)	621 (IQR: 357-2974)
ЛДГ (ЕД/л)	1038 (IQR: 786-2034)	1446 (IQR: 924-5102)
Лактат (ммоль/л)	0,8 (IQR: 0,6-1,1)	2,6 (IQR: 1,4-3,5)

Определяемые в перфузате уровни ЛДГ и лактата не имели статистически значимой связи ни с одним из параметров раннего послеоперационного периода ($p > 0,05$). Напротив, уровни АСТ и АЛТ перфузата имели значимые прямые корреляционные связи высокой тесноты с пиковыми уровнями таковых в первую неделю после трансплантации ($p < 0,05$). При развитии РДТП уровни АЛТ и АСТ, определяемые в перфузате также были статистически значимо выше. У пациентов с ранней дисфункцией трансплантата АЛТ и АСТ на 30-минуте перфузии составили 1346 (IQR: 849-3432) ЕД/л и 1923 (IQR: 1124-3829) ЕД/л, а при удовлетворительной функции 346 (IQR: 123-1105) ЕД/л и 534 (IQR: 238-1212) ЕД/л, $p = 0,0023$ и $p = 0,0012$, соответственно. Аналогичные связи с развитием РДТП были зафиксированы для АЛТ и АСТ, определенных в конце перфузии ($p < 0,001$).

Однако, нами не было зафиксировано статистически значимого влияния концентраций АСТ и АЛТ в перфузате вне зависимости от времени их измерения на длительность нахождения в ОРИТ, общую длительность

госпитализации и ССИ ($p > 0,05$). Подробные результаты исследования влияния лабораторных параметров перфузата на результаты ТП представлены в таблице 8.

Таблица 8

**Влияние лабораторных параметров перфузата на результаты
трансплантации печени**

Показатель	Уровень значимости (p-value)	Коэффициент корреляции ρ Спирмена
<i>АСТ перфузата на 30 мин перфузии</i>		
Пиковый АСТ в первую неделю	<0,001	0,712
Пиковый АЛТ в первую неделю	<0,001	0,724
МНО на 7 сутки	0,6	-
Общий билирубин на 7 сутки	0,43	-
ССИ	0,21	-
Длительность нахождения в ОРИТ	0,76	-
Длительность госпитализации	0,68	-
<i>АСТ перфузата на момент окончания перфузии</i>		
Пиковый АСТ в первую неделю	<0,001	0,784
Пиковый АЛТ в первую неделю	<0,001	0,823
МНО на 7 сутки	0,45	-
Общий билирубин на 7 сутки	0,83	-
ССИ	0,43	-
Длительность нахождения в ОРИТ	0,73	-

Длительность госпитализации	0,58	-
<i>АЛТ перфузата на 30 мин перфузии</i>		
Пиковый АСТ в первую неделю	<0,001	0,638
Пиковый АЛТ в первую неделю	0,02	0,313
МНО на 7 сутки	0,34	-
Общий билирубин на 7 сутки	0,83	-
CCI	0,45	-
Длительность нахождения в ОРИТ	0,49	-
Длительность госпитализации	0,72	
<i>АЛТ перфузата на момент окончания перфузии</i>		
Пиковый АСТ в первую неделю	<0,001	0,714
Пиковый АЛТ в первую неделю	0,013	0,513
МНО на 7 сутки	0,36	-
Общий билирубин на 7 сутки	0,42	-
CCI	0,74	-
Длительность нахождения в ОРИТ	0,64	-
Длительность госпитализации	0,83	-

Таким образом, несмотря на наличие статистически значимых прямых корреляционных связей высокой тесноты между уровнями АЛТ и АСТ в перфузате и в крови реципиента в первую неделю после трансплантации, данные параметры не оказали весомого влияния на прогноз реципиента после трансплантации печени. Эти результаты согласуются с данными мировой литературы. На сегодняшний день ведется активный поиск более

эффективных биомаркеров, определяемых в ходе перфузии, способных более точно определить пригодность органа к трансплантации. Тем не менее, возможность и подобной оценки безусловно расширяет потенциал использования гипотермической оксигенированной перфузии печени. Определение АСТ/АЛТ перфузата так или иначе может способствовать объективизации оценки органа и принятию верного решения о целесообразности его трансплантации. Так, например, при определении аномально высокого уровня АСТ и/или АЛТ на 30-й минуте перфузии бригада может принять решение отказаться от трансплантации ввиду крайне высокого риска потери трансплантата и смерти реципиента.

Приведем клинический пример:

Пациент П., 34 лет, с диагнозом цирроз печени в исходе хронической алкогольной интоксикации, класс «В» по Child-Turcotte-Pugh, MELD 16. Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 3 степени, рецидивирующие кровотечения, гиперспленизм, тромбоцитопения. 03.02.2023 г. выполнена ортотопическая трансплантация трупной печени, полученной от донора с констатированной смертью головного мозга, с расширенными критериями. Возраст донора составил 58 лет, ИМТ – 32 кг/м², в анамнезе гипертоническая болезнь 3 степени, ИБС. Причина смерти – острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Время нахождения донора в отделении интенсивной терапии составило 78 часов. Интраоперационно печень донора плотная, поверхность гладкая, блестящая, край закруглен, при проведении отмечается желтый след. По результатам срочного гистологического исследования трансплантата печени – макровезикулярный стеатоз до 60%. Эксплантация печени выполнена по стандартной методике, абдоминальный регион консервирован 10 л раствора Бретшнайдера через канюлю в брюшной аорте. Интраоперационное фото печени донора после перфузии *in situ* представлено на рисунке 17.

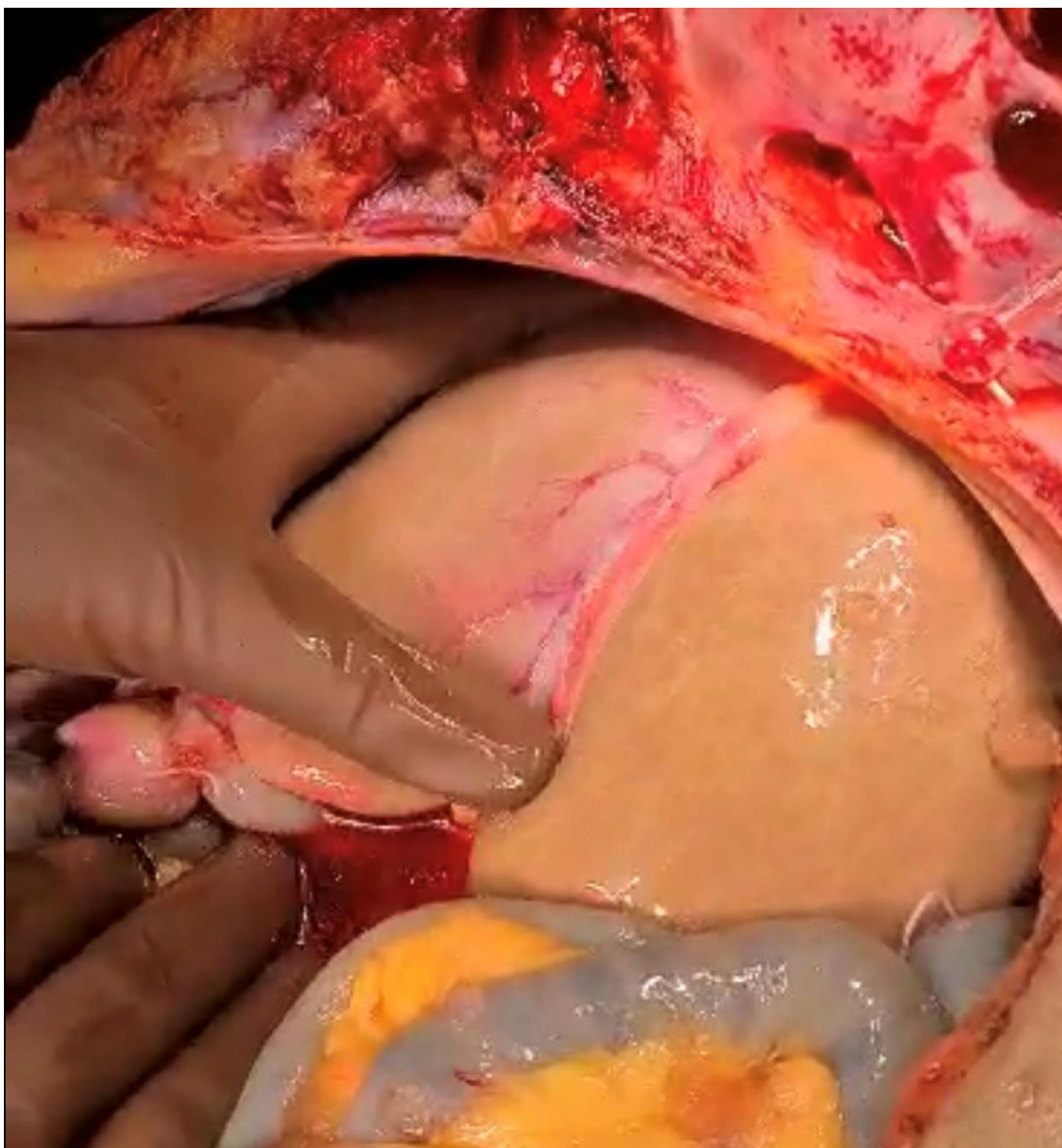
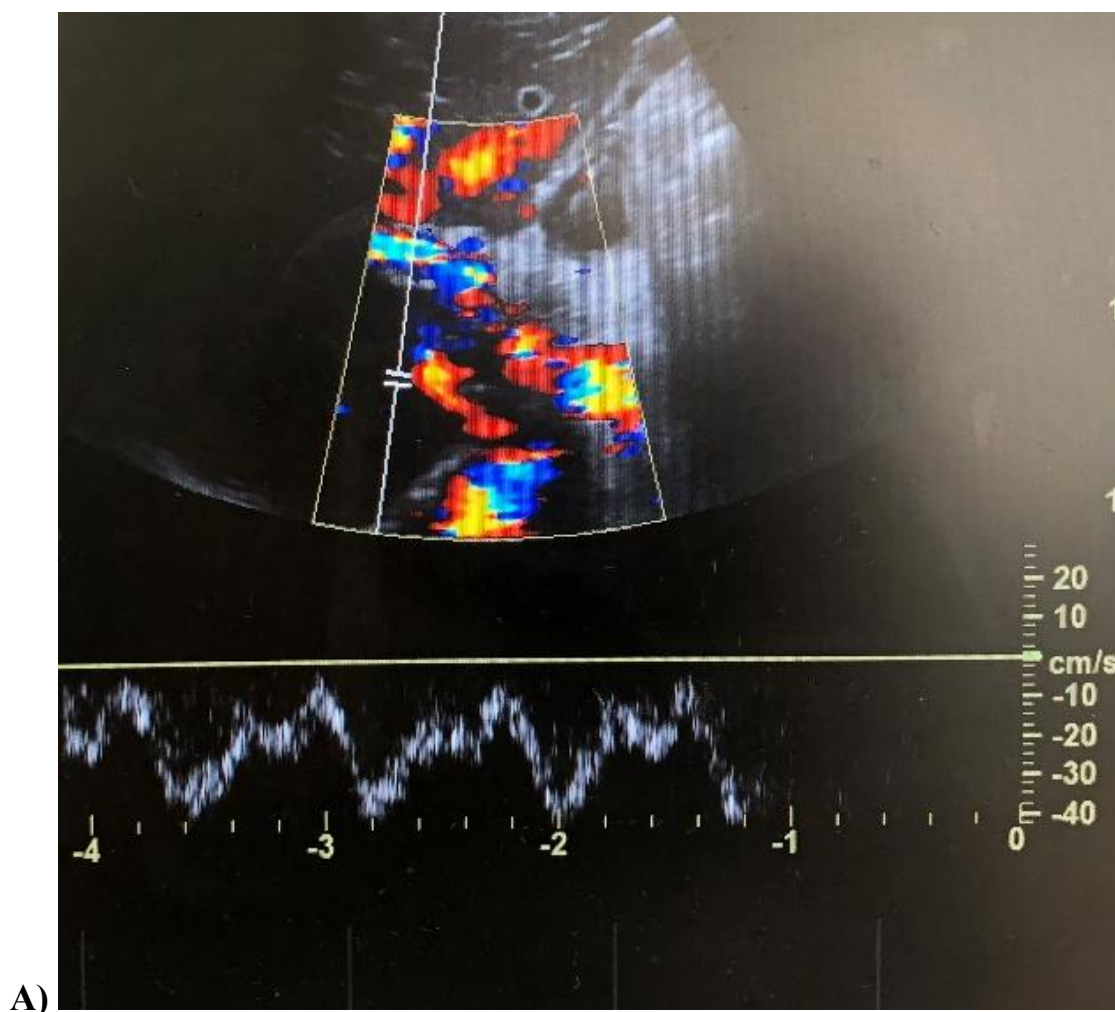
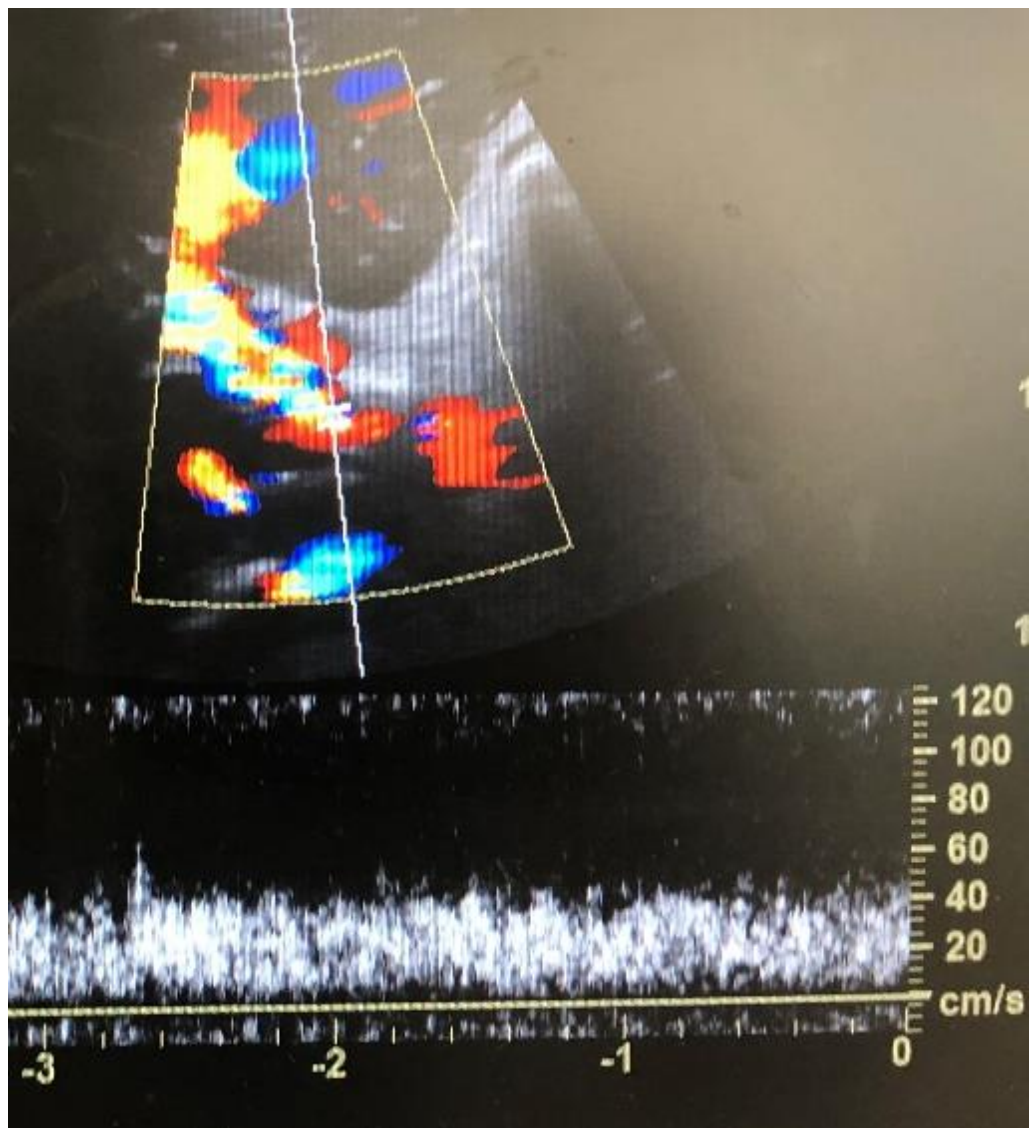


Рисунок 17. Интраоперационное фото: печень в организме донора после перфузии консервирующим раствором.

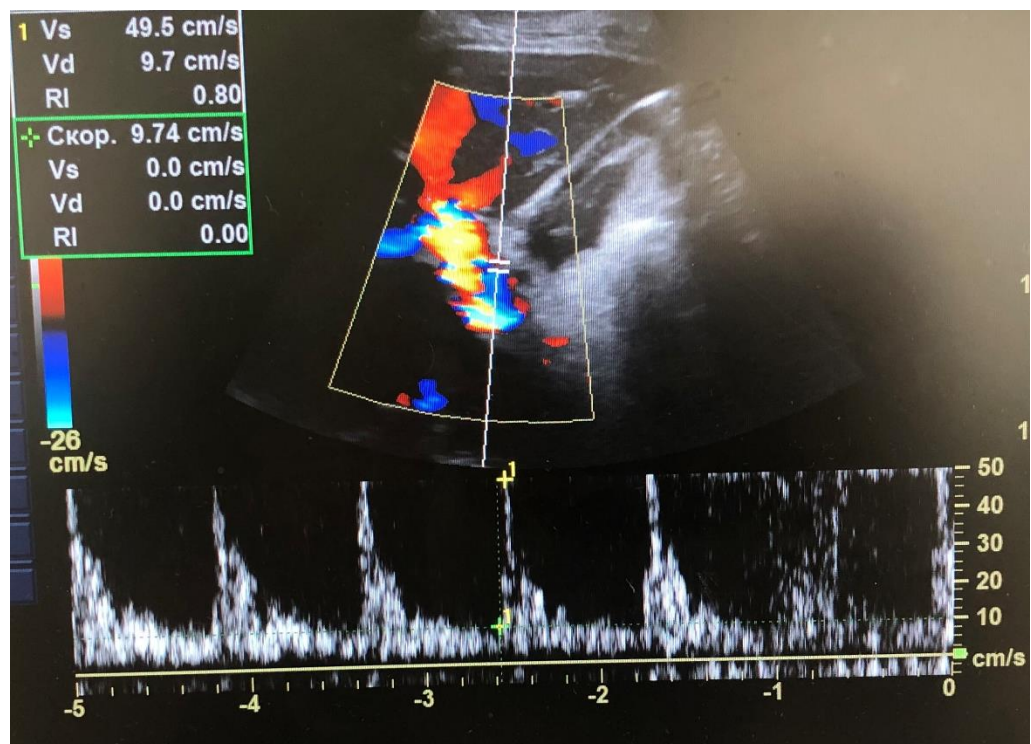
Время статической холодовой консервации составило 75 минут, время гипотермической оксигенированной перфузии – 135 минут. Объемная скорость перфузии портальной системы составила 150 мл/мин, перфузионное давление – 5 мм рт. ст., объемная скорость перфузии артериальной системы составила 75 мл/мин, перфузионное давление – 25 мм рт. ст. Температура трансплантата в ходе перфузии не превышала 10°C. АСТ перфузата на 30-й минуте перфузии – 1623 ЕД/л, АЛТ – 506 ЕД/л. Принято решение о выполнении трансплантации.

Гепатэктомия выполнена с сохранением нижней полой вены реципиента. При имплантации кавальная реконструкция осуществлялась по типу бок-в-бок по методике Belghiti, портальная реконструкция – конец-в-конец. Время вторичной тепловой ишемии 43 минуты. После реперфузии трансплантат равномерно окрасился в вишневый цвет. Артериальная реконструкция выполнялась с лигированием и пересечением гастродуоденальной артерии реципиента по типу конец-в-конец с собственной печеночной артерией трансплантата. Время билиарной ишемии 37 минут. После артериальной реперфузии выполнено интраоперационное УЗ-доплерографическое исследование трансплантата печени: кровоток по печеночным венам типичный, трехфазный, пиковая скорость кровотока по воротной вене 43 см/с, по печеночной артерии – 49,5 см/с, индекс периферического сосудистого сопротивления 0,8 (рис. 18).





B)



C)

Рисунок 18. Интраоперационное ультразвуковое доплерографическое исследование кровотока в трансплантате печени: А – печеночная вена, В – воротная вена, С – собственная печеночная артерия.

Неосложненное течение послеоперационного периода. Максимальный уровень АЛТ зафиксирован на 1-е сутки после операции, составил 954 ЕД/л, АСТ – 1583 ЕД/л. Общий билирубин на 7 сутки послеоперационного периода – 32 мкмоль/л. МНО – 1,3. Длительность нахождения в ОРИТ 3 койко-дня, общая длительность госпитализации 15 койко-дней. Время наблюдения 19 месяцев, функция трансплантата удовлетворительная, осложнений нет.

Глава V. ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ХОЛЕДОХА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНДОЦИАНИНА ЗЕЛЕННОГО.

5.1 Обоснование необходимости и принципы формирования билиарного анастомоза с выполнением ICG-флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха.

Стриктура билиарного анастомоза является одним из наиболее распространенных отдаленных осложнений трансплантации печени. При анализе результатов лечения пациентов ретроспективной группы I, было установлено, что частота ее развития составила 9,4% (13/138). Наиболее часто она диагностировалась через 6,5 (IQR: 1,0-12,5) месяцев после трансплантации печени. При этом, как среди характеристик реципиента, так и среди донорских и периоперационных параметров нами не было выявлено статистически значимых связей с развитием данного осложнения. Начальная функция трансплантата печени и течение раннего периоперационного периода так же не повлияли на развитие анастомотических стриктур холедоха.

В мировой литературе к наиболее значимым факторам риска развития стриктуры холедохеального анастомоза чаще всего относят технические проблемы, возникающие при выполнении билиарной реконструкции. В

частности, травматизация холедоха электрокоагуляцией, грубая техника формирования анастомоза, по-видимому, являются основными причинами развития данного осложнения. Так же нельзя отрицать факт того, что холедох трансплантата, в отличие от холедоха реципиента имеет изначально компрометированное кровоснабжение, поскольку анатомически кровоснабжение внепеченочных желчных протоков в большей степени осуществляется за счет восходящих артериальных ветвей. В этой связи формирование анастомоза в пределах хорошо кровоснабжаемых участков желчных протоков является важной задачей при выполнении билиарной реконструкции. В случае оставления избытка длины гепатикохоледоха трансплантата, его дистальная часть может не иметь адекватного кровоснабжения, что в последствии приведет к развитию рубцового процесса и образованию стриктуры.

Для достижения более объективной оценки кровоснабжения гепатикохоледоха трансплантата нами было предложено использование технологии ICG-флуоресцентной визуализации. В мировой литературе, на сегодняшний день, применимость этой методики с вышеуказанной целью не очевидна, однако ее использование в других областях абдоминальной хирургии уже доказало свою эффективность. В этой связи с целью профилактики развития билиарных осложнений нами был разработан протокол ее применения при трансплантации трупной печени.

Выполнение ICG-флуоресцентного исследования осуществляется после этапа артериальной реперфузии трансплантата и холецистэктомии. Внутривенно вводится 5 мл раствора индоцианина зеленого 2,5 мг/мл, после чего осуществляется визуализация флуоресценции препарата в ткани холедоха в режиме наложения ближнего инфракрасного света на белый свет.

В случае отрицательного результата флуоресцентной визуализации - при равномерной флуоресценции гепатикохоледоха трансплантата на всем протяжении избыток его длины иссекается и формируется анастомоз с

гепатикохоледохом реципиента по типу конец-в-конец. Последний, в свою очередь, не выделяется из окружающих тканей и не укорачивается.

В случае положительного результата исследования (рис. 19) – при гипоперфузии дистальной части холедоха трансплантата – она иссекается в пределах удовлетворительно кровоснабжаемых тканей. В случае, когда длина холедоха трансплантата оказывается недостаточной для формирования билиарного анастомоза без натяжения, холедох реципиента мобилизуется из окружающих тканей, но не скелетизируется. Контроль удовлетворительности кровоснабжения холедоха реципиента в данном случае также осуществляется посредством ICG-флуоресцентной визуализации. В ряде случаев возможно выполнение мобилизации ДПК по Кохеру, с целью придания большей подвижности холедоху реципиента для формирования концевых анастомоза без натяжения.

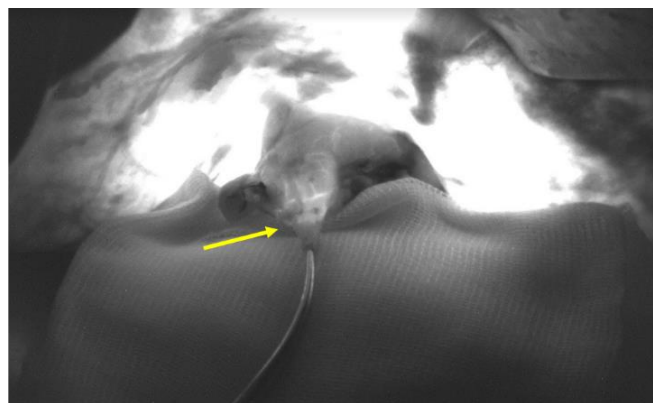
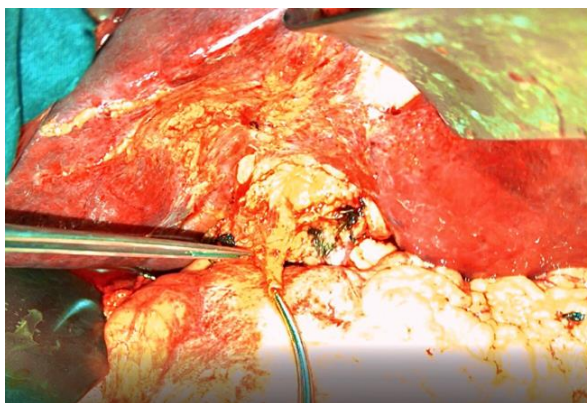


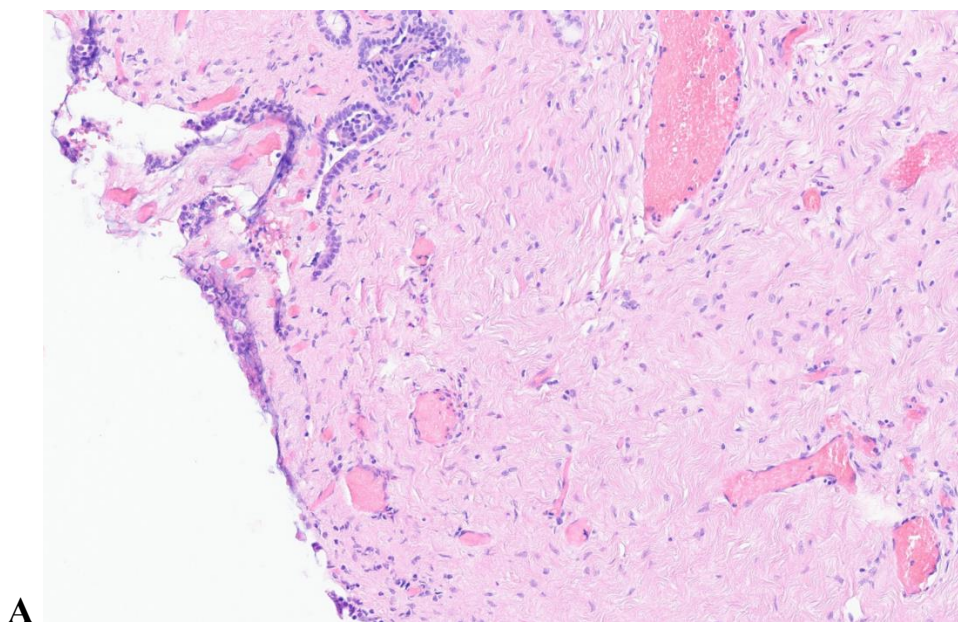
Рисунок 19. ICG-флуоресцентная визуализация кровоснабжения холедоха трансплантата печени. Положительный результат исследования – в дистальном участке отмечается зона нарушения перфузии (желтая стрелка).

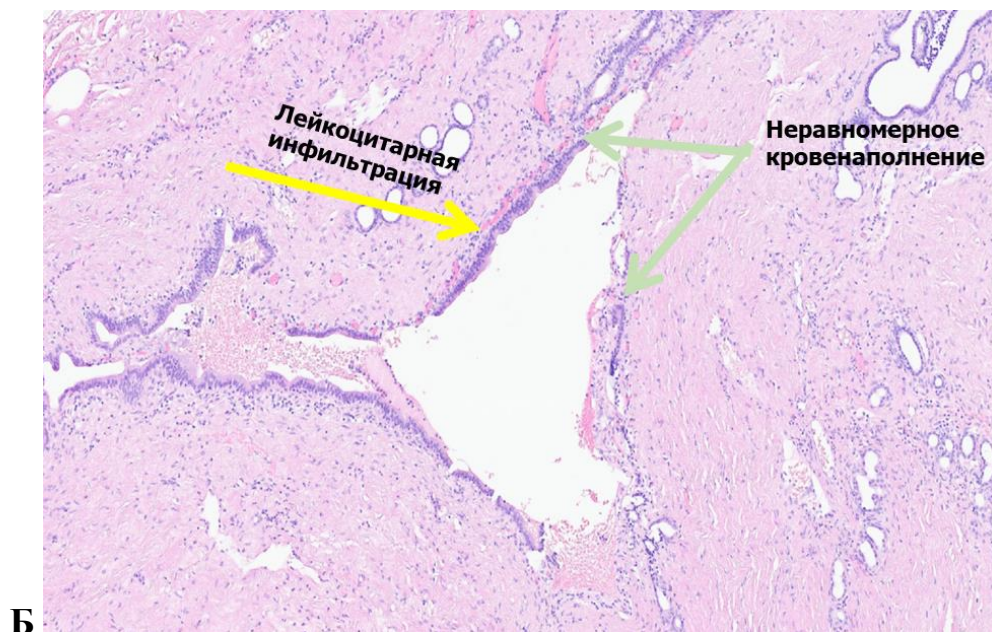
Эффективность и безопасность методики ICG-флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха в профилактике билиарных осложнений трансплантации печени была проанализирована нами в проспективном исследовании, результаты которого представлены в следующих разделах.

5.2 Определение чувствительности и специфичности ICG-флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха в отношении его ишемии (морфологическое исследование).

Резецированные участки общих желчных протоков трансплантатов печени во всех наблюдениях отправлялись на гистологическое исследование, где определялась выраженность ишемических изменений их дистальных и проксимальных частей. С целью определения чувствительности и специфичности методики в отношении ишемии холедоха был проведен сравнительный анализ результатов флуоресцентного исследования с данными гистологического исследования.

ICG-флуоресцентная визуализация на этапе билиарной реконструкции выполнялась у всех реципиентов, составивших проспективную группу II (n=150). Положительный результат исследования был зафиксирован в 42 наблюдениях (28%), в остальных случаях перфузия холедоха была признана удовлетворительной на всем протяжении. По результатам гистологического исследования более выраженные ишемические изменения в дистальной части холедоха по сравнению с проксимальной имели место в 39 случаях (26%). Препараты проксимального и дистального участков желчного протока трансплантата представлен на рисунке 20.





Б

Рисунок 20. Морфологическое исследование выраженности ишемических изменений холедоха трансплантата печени.

А) В проксимальной (левая стрелка) части отмечается нормальный эпителий с незначительным отеком слизистой оболочки.

Б) В дистальной части (правая стрелка) отмечается отделение эпителия от субэпителиальной соединительной ткани, что отражает выраженные ишемические изменения.

При этом связь между положительными результатами исследования флуоресцентной визуализации и гистологического исследования была статистически значимой (ОШ: 392,2 (IQR: 73,0-2108,6), $p < 0,001$). Чувствительность метода в отношении ишемии, подтвержденной гистологическим исследованием, составила 94,9%, специфичность - 95,4%. Положительная прогностическая ценность – 88,1%, отрицательная – 98,1%. Отношение правдоподобия положительного результата (LR+) составило 20,6. Результаты представлены в таблице 9.

**Чувствительность и специфичность ICG-флуоресцентной
визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха в отношении ишемии**

Гистологическое исследование	ICG-визуализация		Se, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %
	Положительный	Отрицательный				
Положительный	37	2	94,9	95,4	88,1	98,1
Отрицательный	5	106				
Всего	42	108				

Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – положительная прогностическая ценность, NPV – отрицательная прогностическая ценность

Таким образом, флуоресцентная визуализация кровоснабжения гепатикохоледоха трансплантата печени с использованием индоцианина зеленого характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью в отношении его ишемии, подтвержденной результатами гистологического исследования.

5.3 Исследование безопасности и эффективности применения ICG-флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха в профилактике билиарных осложнений трансплантации печени.

Результаты использования ICG-флуоресцентной визуализации кровоснабжения холедоха были проанализированы в проспективном исследовании. Критериями невключения были смерть реципиента в течение года после ОТП, развитие артериальных осложнений и время наблюдения за пациентом менее 6 месяцев. Так, группу III.П использования вышеописанной технологии составили 126 реципиентов, оперированных в период с 2023 по 2025 гг.

Характеристика подгруппы III.П и непосредственные результаты трансплантации печени. Во всех случаях была ОТП была выполнена с сохранением нижней полой вены и кавальной реконструкцией по методике Belghiti. Портальная реконструкция во всех наблюдениях выполнялась конец-в-конец с основным стволом воротной вены реципиента. Артериальная реконструкция во всех наблюдениях выполнена конец-в-конец с общей печеночной артерией реципиента с лигированием ГДА. Билиарная реконструкция в 125 наблюдениях осуществлялась конец-в-конец с холедохом реципиента без использования каркасных дренажей, в 1 выполнялся билиодигестивный анастомоз на отключенной по Ру петле тонкой кишки. Билиарный анастомоз во всех наблюдениях выполнялась узловым швом PDS 6-0. Удовлетворительное кровоснабжение холедоха трансплантата на всем протяжении, определяемое методом ICG-флуоресцентной визуализации, было в 96 (76,2%) наблюдениях. Из 30 случаев гипоперфузии дистальной части холедоха в 2 (6,7%) наблюдениях выполнялась дополнительная мобилизация холедоха реципиента с целью формирования анастомоза без натяжения. Ни в одном наблюдении не было зафиксировано нежелательных явлений, связанных с введением индоцианина зеленого.

Медиана возраста реципиентов составила 51 (IQR: 48-62) лет. Мужчин было 73 (57,9%), женщин 53 (42,1%). Медиана ИМТ составила 24 (IQR: 21-27) кг/м². Медиана MELD реципиентов составила 19 (IQR: 14-26) баллов.

Медиана возраста доноров составила 53 (IQR: 43-65) лет, ИМТ - 26,2 (IQR: 22,5-34,0) кг/м², медиана времени нахождения в реанимации – 64 (IQR: 38,0-76,0) часов, соответственно. Вазопрессорная поддержка имела место у всех (100%) доноров, среди них у 32 (25%) доза норадреналина превышала 1000 нг/мг/мл, либо использовался второй вазопрессор. Медианы сывороточного уровня натрия составила 139 (IQR: 134-151) ммоль/л, АСТ и АЛТ – 32,5 (IQR: 24,0-52,0) ЕД/л и 28,0 (IQR: 26,0-58,5) ЕД/л, соответственно. Минимальный стеатоз (менее 40%), определяемый по результатам

экстренного, либо планового гистологического исследования имел место у 103 (81,7%), умеренный (40-60%) у 33 (26,2%). Донор был отнесен к категории расширенных критериев в 38 (30,2%) наблюдений. Медиана времени холодовой консервации составила 5,4 (IQR: 4,8-6,5) часов.

Длительность оперативного вмешательства составила 6,3 (IQR: 5,2-7,5) часов. Медиана времени вторичной тепловой ишемии 35 (IQR: 30-45) минут, билиарной ишемии – 35 (IQR: 35-45) минут. Объем интраоперационной кровопотери составил 1300 (IQR: 1000-3200) мл. Во всех случаях выполнялась аутоотрансфузия крови реципиента, заготовленной с помощью аппарата Cell Saver, объем которой составил 200 (IQR: 50-700) мл. Медианы количества перелитых доз СЗП и эритроцитарной взвеси составили 3 (IQR: 2-4) и 0 (IQR: 0-2), соответственно.

Медиана длительности нахождения пациента в ОПИТ составила 3 (IQR: 2-4) суток, общей длительности госпитализации – 14 (IQR: 12-25) койко-дней. Ранняя дисфункция трансплантата печени развилась в 32 наблюдениях (25,4%), при этом первичного нефункционирования трансплантата не было.

Медиана наблюдения за реципиентами группы II составила 8,2 (IQR: 6,5-13,6) месяцев. Стриктура билиарного анастомоза была зафиксирована нами в 3 наблюдениях (3,2%), среди них в 1 случае имела место стриктура гепатикоеюноанастомоза у реципиента с первичным склерозирующим холангитом и неоднократными процедурами ЭРХГ в анамнезе.

Результаты лечения реципиентов группы II далее были проанализированы в сравнении с таковыми в ретроспективной группе I. Подробная характеристика группы I и непосредственные результаты трансплантации печени приведены в главе 3.

Сравнительный анализ результатов лечения реципиентов печени в зависимости от применения ICG-флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатикохоледаха. В качестве группы сравнения была

использована ретроспективная подгруппа III.I, включившая 138 пациентов. Характеристика данной подгруппы соответствует характеристике группы I, подробно описанной в главе III, пункт 3.1. Между подгруппами не было зафиксировано статистически значимых различий по возрастно-половому составу, ИМТ и тяжести состояния пациента, определяемого баллом по шкале MELD ($p>0,05$). Среди исходных характеристик донора по большинству показателей так же не было выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$), за исключением времени нахождения донора в реанимации и потребности в вазопрессорной поддержке, которые были достоверно выше в группе II ($p=0,02$ и $p=0,017$). Длительность холодовой консервации между группами не различалась ($p=0,582$).

Медиана общего времени оперативного вмешательства была ниже в подгруппе III.II использования ICG-флуоресцентной визуализации: 6,3 (IQR: 5,2-7,5) часов против 7,4 (IQR: 5,5-8,5) часов ($p=0,047$). При этом время вторичной тепловой и билиарной ишемии между группами не различались ($p=0,72$ и $p=0,17$). Различий между группами зафиксировано так же не было по степени интраоперационной кровопотери и объему гемотрансфузии ($p>0,05$).

Реципиенты подгруппы III.II имели статистически значимо меньшую общую длительность госпитализации: 14 (IQR: 12-25) сут против 18 (IQR: 15-34) сут ($p=0,032$), при этом по времени нахождения в ОРИТ значимых различий получено не было ($p=0,721$). В отдаленном периоде медиана динамического наблюдения за реципиентами группы III.I была статистически значимо выше: 45,6 (IQR: 25-68) мес против 8,2 (IQR: 6,5-13,6) мес ($p<0,001$). В то же время, медиана времени до возникновения стриктуры билиарного анастомоза, рассчитанная в главе 3 для группы I составила 6,5 (IQR: 1,0-12,5) мес, в связи с чем, полученные различия по времени наблюдения реципиентов, по нашему мнению, не имеют большой клинической значимости.

Частота развития стриктуры билиарного анастомоза была статистически значимо ниже в подгруппе III.II применения ICG-флуоресцентной

визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха трансплантата печени: 3,2% против 9,4% ($p=0,02$). Шансы развития данного осложнения в контрольной группе I были в 4,3 (95% ДИ: 1,2-15,3) раз выше, чем в основной. Результаты сравнительного анализа групп I и II представлены в таблице 10.

Таблица 10

Сравнительный анализ результатов лечения реципиентов групп I и II в зависимости от применения ICG-флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха

Показатель	Подгруппа III.I (2018-2023) n = 138	Подгруппа III.II (2023-2025) n = 126	Уровень значимости (p-value)
Характеристики реципиентов			
Возраст реципиента, лет	48 (IQR: 36-58)	51 (IQR: 48-62)	0,19
Мужской пол реципиента, n (%)	82 (59,4%)	73 (57,9%)	0,807
ИМТ реципиента, кг/м ²	26 (IQR: 22-27)	24 (IQR: 21-27)	0,72
MELD	16 (IQR: 12-18)	19 (IQR: 14-26)	0,081
Характеристики доноров			
Возраст донора, лет	48 (IQR: 40-55)	53 (IQR: 43-65)	0,23
Время нахождения донора в ОРИТ, часов	52 (IQR: 36,0-70,0)	64 (IQR: 38,0-76,0)	0,02
ИМТ донора, кг/м ²	25,5 (IQR: 23,0-29,5)	26,2 (IQR: 22,5-34,0)	0,428
Доза норадреналина >1000 нг/мл либо 2 вазопрессора, n (%)	19 (13,7%)	32 (25,0%)	0,017
Na, ммоль/л	143 (IQR: 136-146)	139 (IQR: 134-151)	0,632
АСТ, ЕД/л	31,0 (IQR: 22,0-45,0)	32,5 (IQR: 24,0-52,0)	0,84

АЛТ, ЕД/л	33,0 (IQR: 26,0-51,5)	28,0 (IQR: 26,0-58,5)	0,213
Макростеатоз > 40%	26 (18,8%)	33 (26,2%)	0,152
Донор с расширенными критериями, n (%)	34 (24,6%)	38 (30,2%)	0,314
<i>Периоперационные параметры</i>			
Длительность холодовой консервации, часов	5,6 (IQR: 5,2-7,4)	5,4 (IQR: 4,8-6,5)	0,582
Длительность операции, мин	7,4 (IQR: 5,5-8,5)	6,3 (IQR: 5,2-7,5)	0,047
Вторичная тепловая ишемия, мин	35 (IQR: 35-45)	35 (IQR: 30-45)	0,72
Билиарная ишемия, мин	40 (IQR: 45-50)	35 (IQR: 35-45)	0,17
Кровопотеря, мл	1400 (IQR: 1000-4200)	1300 (IQR: 1000-3200)	0,21
Реинфузия, мл	350 (IQR: 50-1000)	200 (IQR: 50-700)	0,346
Трансфузия СЗП, доз	2 (IQR: 2-6)	3 (IQR: 2-4)	0,51
Трансфузия Эр. взвеси, доз	1 (IQR: 0-3)	0 (IQR: 0-2)	0,623
<i>Результаты ТП</i>			
Длительность нахождения в ОРИТ, сут	3 (IQR: 1-4)	3 (IQR: 2-4)	0,721
Длительность госпитализации, сут	18 (IQR: 15-34)	14 (IQR: 12-25)	0,032
РДТП, n (%)	45 (32,6%)	32 (25,4%)	0,198
Медиана наблюдения за реципиентами, мес	45,6 (IQR: 25-68)	8,2 (IQR: 6,5-13,6)	<0,001
Стриктура билиарного анастомоза, n (%)	13 (9,4%)	3 (3,2%)	0,02

Таким образом, применение технологии флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха при трансплантации печени является

безопасным и эффективным методом профилактики билиарных осложнений. Данная методика позволила формировать билиарный анастомоз в пределах удовлетворительно кровоснабжаемых тканей, в связи с чем доказала свое преимущество в статистически значимом снижении частоты развития стриктур билиарного анастомоза сравнимых по основным характеристикам группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирующий дефицит донорских органов неизбежно приводит снижению доступности трансплантационной помощи, что диктует необходимость расширения донорского ресурса. Одной из возможных стратегий является использование трансплантатов печени, полученных от субоптимальных доноров. Эти трансплантаты подвержены более выраженному ишемически-реперфузионному повреждению, что зачастую имеет неблагоприятные последствия. В частности, развитие ранней дисфункции трансплантата печени является прямым следствием его выраженного повреждения в процессе консервации и при реперфузии. РДТП в большинстве случаев является обратимой, однако ее развитие имеет статистически значимую связь с повышением риска ранних послеоперационных хирургических осложнений ($p=0,036$), почечного повреждения ($p < 0,001$), увеличением потребности в повторных вмешательствах ($p=0,032$) и длительности госпитализации ($p=0,002$). Нельзя не отметить, что в ряде случаев повреждение трансплантата бывает фатальным, что приводит к развитию первичного нефункционирования и смерти реципиента. В этой связи, разработка методов профилактики ранней дисфункции трансплантата печени является важной задачей современной трансплантологии.

Среди отдаленных хирургических осложнений, специфических для трансплантации печени, наиболее распространенным является формирование стриктуры билиарного анастомоза. Ее развитие редко приводит к потере трансплантата, однако оно связано с увеличением потребности в повторных госпитализациях и высокотехнологичном лечении, что увеличивает финансовую нагрузку на систему здравоохранения. Причины развития данного осложнения не очевидны. Вероятнее всего ведущим фактором являются технические особенности билиарной реконструкции, приводящие к развитию локальной ишемии в зоне билиарного анастомоза, однако в ряде

исследований доказываемся роль различных характеристик донора и реципиента. Несомненно, разработка и внедрение технологий, направленных на профилактику развития анастомотических билиарных стриктур, могли бы значительно улучшить отдаленные результаты трансплантации печени.

В соответствии с поставленными целью и задачами нами проведено исследование, включившее 292 реципиентов печени, оперированных в отделении трансплантации органов и/или тканей человека ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ.

На первом этапе было проведено исследование, направленное на определение непосредственных и отдаленных результатов трансплантации печени, и включившее 142 пациентов, перенесших данную операцию в период с 2018 по 2023 гг. Ретроспективный анализ показал, что ранняя дисфункция трансплантата печени в действительности имеет многофакторную природу. В частности риск ее развития статистически значимо повышался при использовании трансплантатов, полученных от доноров с расширенными критериями ($p < 0,001$), исходно более тяжелом состоянии реципиента, оцениваемого индексом MELD ($p < 0,001$) и более массивной кровопотерей ($p = 0,003$).

В то же время, развитие специфических для трансплантации печени хирургических осложнений в отдаленном периоде не имело статистически значимой связи с наличием ранней дисфункции трансплантата печени. В частности, риск развития стриктуры билиарного анастомоза не повышался в зависимости от развития РДТП в раннем послеоперационном периоде ($p = 0,451$). Ретроспективный анализ так же не продемонстрировал связи между развитием данного осложнения и рядом параметров донора, реципиента и периоперационных факторов ($p > 0,05$). Полученные результаты косвенно подтвердили факт того, что ведущую роль в развитии анастомотической билиарной стриктуры играет локальное нарушение кровоснабжения в дистальной части холедоха трансплантата.

Таким образом, основой данной работы стала разработка и внедрение технологий, направленных на профилактику развития РДТП и ассоциированных с ней осложнений в раннем послеоперационном периоде и билиарных осложнений, характерных для отдаленного периода трансплантации печени.

Гипотермическая оксигенированная перфузия трансплантата печени ex situ. Оказать непосредственное влияние на выявленные факторы риска РДТП затруднительно, однако снизить бремя ее развития возможно путем снижения интенсивности повреждения органа в ходе консервации. Для достижения этой цели нами была разработана технология гипотермической оксигенированной перфузии печени с использованием аппарата искусственного кровообращения. Разработанная методика позволяет поддерживать митохондрии в функционирующем состоянии и возобновляет аэробный метаболизм в гепатоцитах. Меньшая степень повреждения клеток на ультраструктурном уровне при проведении гипотермической оксигенированной перфузии была подтверждена результатами электронного микроскопического исследования. Таким образом, данная методика является своего рода «подготовкой» трансплантата к реперфузии: восстановление аэробного метаболизма в гипотермических условиях приводит к большей устойчивости клеток печени к повреждению после включения органа в кровотоки.

Безопасность и эффективность разработанной технологии была оценена нами в сравнительном исследовании, включившем 87 реципиентов. Во всех наблюдениях трансплантаты печени были получены от доноров с расширенными критериями. Применение гипотермической оксигенированной перфузии привело к статистически значимому двухкратному снижению частоты развития ранней дисфункции трансплантата ($p=0,004$). Риск развития почечной недостаточности и неспецифических хирургических осложнений был так же ниже в группе использования перфузионной консервации ($p=0,009$

и $p=0,01$). Аналогично, время нахождения реципиента в реанимации и общая длительность стационарного лечения были меньше в основной группе ($p=0,036$ и $p=0,012$). Необходимо также отметить, что внедрение данной технологии в клиническую практику позволило безопасно увеличить доступность трансплантационной помощи за счет субоптимальных доноров. Их доля от общего количества возросла с 23,9% (2018-2023 гг.) до 35,3% (2023-2025 гг.).

Помимо создания лучших условий для консервации трансплантата печени еще одним преимуществом использования гипотермической оксигенированной перфузии перед статическим холодовым хранением явилась возможность дополнительной оценки пригодности органа к трансплантации. Так, нами было выявлено, что уровни трансаминаз, определяемые в перфузате на 30-й минуте и в конце перфузии имеют статистически значимые прямые корреляционные связи высокой тесноты с таковыми в крови реципиента после трансплантации ($p < 0,05$). Несмотря на то, что интенсивность цитолиза не всегда указывает на необратимость дисфункции пересаженной печени, при определении крайне высоких показателей АСТ и АЛТ в перфузате трансплантационная бригада может принять решение не выполнять трансплантацию ввиду неопозволительного риска фатальных последствий.

Флуоресцентная визуализация кровоснабжения холедоха с использованием индоцианина зеленого. Нарушение кровоснабжения дистальной части общего желчного протока трансплантата печени, вероятно, является одной из доминирующих причин развития стриктуры билиарного анастомоза. Удовлетворительность кровоснабжения холедоха перед формированием билиарного анастомоза обычно оценивается хирургом по интенсивности кровотока из его культи, однако эта оценка является субъективной и неточной. Для достижения более объективной оценки кровоснабжения гепатикохоледоха трансплантата нами было предложено

использование технологии ICG-флуоресцентной визуализации, позволяющей оценить перфузию холедоха в режиме реального времени. При обнаружении гипоперфузии дистальной части холедоха трансплантата – она иссекается и анастомоз формируется в пределах удовлетворительно кровоснабжаемых тканей.

Эффективность и безопасность данной технологии мы оценили в сравнительном исследовании, включившем 264 реципиентов печени. Ни в одном наблюдении нами не было зафиксировано нежелательных явлений, связанных с внутривенным введением индоцианина. На первом этапе с целью определения достоверности разработанной методики в определении ишемии мы сравнили результаты ICG-визуализации с данными гистологического исследования, описывающего выраженность ишемических изменений в проксимальном и дистальном участках холедоха донора. Положительный результат визуализации имел сильную статистически значимую связь с положительным результатом гистологии ($p < 0,001$). Чувствительность метода составила 94,9%, специфичность – 95,4%. При анализе отдаленных результатов использование ICG-флуоресцентной визуализации привело к статистически значимому снижению частоты развития стриктур билиарного анастомоза (ОШ: 4,3 (95% ДИ: 1,2-15,3), $p = 0,02$).

Таким образом, разработанные в ММНКЦ им. С.П. Боткина и исследованные в данной работе технологии доказали свою эффективность в профилактике осложнений, характерных как для раннего, так и отдаленного послеоперационного периода, чем значительно улучшили результаты трансплантации печени.

ВЫВОДЫ

1. Ранняя дисфункция трансплантата печени явилась наиболее распространенным осложнением трансплантации печени в раннем послеоперационном периоде (34,5%). Основными статистически значимыми факторами риска ее развития были тяжесть состояния реципиента, определяемое индексом MELD ($p < 0,001$), использование трансплантатов от субоптимальных доноров ($p < 0,001$) и объем интраоперационной кровопотери ($p = 0,003$). Частота развития стриктур билиарного анастомоза составила 9,4%, и по результатам ретроспективного анализа ее развитие не имело статистически значимых связей с характеристиками донора, реципиента и периоперационными параметрами ($p > 0,05$).
2. Разработанная методика гипотермической оксигенированной перфузии трансплантата печени *ex situ* позволяет значительно снизить интенсивность его повреждения в ходе холодовой консервации, что подтверждается результатами электронного микроскопического исследования, а также дать дополнительную оценку пригодности органа к трансплантации посредством анализа лабораторных параметров перфузата.
3. Применение гипотермической оксигенированной перфузии, в сравнении со стандартной методикой статической холодовой консервации, при трансплантации печени от доноров с расширенными критериями привело к статистически значимому снижению частоты развития ранней дисфункции трансплантата печени ($p = 0,004$) и ассоциированных с ней осложнений ($p < 0,05$).
4. Разработанная методика ICG-флуоресцентной визуализации позволяет определять зону удовлетворительного кровоснабжения гепатикохоледаха трансплантата с высокими показателями чувствительности (94,9%) и специфичности (95,4%), что подтверждается результатами гистологического исследования.

5. Использование ICG-флуоресцентной визуализации кровоснабжения гепатикохоледоха при трансплантации печени приводит к статистически значимому снижению частоты развития стриктур билиарного анастомоза ($p=0,02$)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При трансплантации печени, полученной от посмертного донора с констатированной смертью головного мозга с расширенными критериями, необходимо проведение гипотермической оксигенированной перфузии *ex situ*.
2. В ходе проведения гипотермической оксигенированной перфузии температуру перфузата необходимо поддерживать в пределах 10°C, давление в портальной системе – 5 мм рт. ст., давление в артериальной системе – 25 мм рт. ст. и PaO_2 перфузата - на уровне 400-600 мм рт. ст.
3. На этапе билиарной реконструкции при трансплантации печени с целью профилактики развития анастомотических стриктур необходимо использовать технологию флуоресцентной ангиографии гепатикохоледоха с индоцианином зеленым и формировать билиарный анастомоз в пределах удовлетворительно кровоснабжаемых тканей.
4. При выполнении флуоресцентной ангиографии гепатикохоледоха в ходе трансплантации печени после выполнения артериальной реконструкции и холецистэктомии необходимо ввести внутривенно 5 мл раствора индоцианина зеленого 2,5 мг/мл, после чего в режиме наложения ближнего инфракрасного света на белый свет осуществить визуализацию флуоресценции препарата в ткани холедоха.
5. После выполнения флуоресцентной ангиографии необходимо иссечь избыток его длины в пределах удовлетворительно кровоснабжаемой зоны и при недостатке длины протока для формирования билиобилиарного анастомоза выполнить мобилизацию гепатикохоледоха реципиента за счет маневра Кохера либо выполнить билиодигестивную реконструкцию на отключенной по Ру петле тонкой кишки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 55 лет с даты успешно проведенной в 1967 году операции по трансплантации печени томасом старзлом / Кузнецова К.А., Василиженко А.В., Холявина О.А., Костюмченко М.В. // Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. – 2022. – Т. 1. – № 1 (05). – С. 34-42.
2. Актуальность нормотермической перфузии печени *ex vivo* при трансплантации / Багненко С.Ф., Резник О.Н., Скворцов А.Е. [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – Т. 174. – № 2. – С. 124-129.
3. Ишемическое реперфузионное повреждение гепатоцитов при консервации печеночного трансплантата / Краснов О.А., Плотникова Е.Ю., Сохарев А.С. [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т. 3. – № 115. – С. 66-73.
4. Комплексная оценка функционального статуса печени при планировании обширных резекций: инициальный опыт и перспективы / Исаева А.Г., Сидоров Д.В., Ложкин М.В. [и др.] // Молодежный инновационный вестник. – 2016. – Т. 5. – № 1. – С. 624-628.
5. Логинова И. В. Значение организационных факторов в преодолении дефицита донорских органов / Логинова И. В., Кечаева Н. В., Резник О. Н. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 13. – № 1. – С. 100-107.
6. Малоизученные мишени патогенеза ишемически-реперфузионного повреждения при трансплантации печени / Свищева П. О., Каниболоцкий А. А., Яремин Б. И. [и др.] // Трансплантология. – 2024. – Т. 16. – № 2. – С. 244-259.
7. Морфофункциональная оценка трансплантатов печени, полученных от стандартных доноров и доноров с расширенными критериями оценки / Хубутя М. Ш., Зими́на Л. Н., Галанкина И. Е. [и др.] // Трансплантология. –

2018. – Т. 10. – № 2. – С. 87-97.

8. Неинвазивные методы оценки стеатоза печёночного графта у донора с установленной смертью головного мозга / Юрковский В. В., Шестюк А. М., Карпицкий А. С., Лавринюк Р. П. // Гепатология и гастроэнтерология. – 2021. – Т. 5. – № 2. – С. 124-131.

9. Патология трансплантата печени в отдаленном посттрансплантационном периоде / Восканян С. Э., Сюткин В. Е., Сушков А. И. [и др.] // Трансплантология. – 2023. – Т. 15. – № 3. – С. 359-375.

10. Первый в Российской Федерации опыт пересадки печени и почек, полученных от доноров с внегоспитальной остановкой кровообращения: обобщение 3-х летних результатов. / Резник О. Н., Скворцов А. Е., Дайнеко В. С. [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2021. – Т. 23. – № 3. – С. 35-49.

11. Первый опыт применения покрытых саморасширяющихся нитиноловых стентов для лечения анастомотических стриктур желчных протоков после ортотопической трансплантации печени / Шабунин А. В., Коржева И. Ю., Чеченин Г. М. [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48. – № 3. – С. 171-176.

12. Резник О. Н. Сохранение и перфузионная реабилитация донорских органов: достижения последнего десятилетия / Резник О. Н., Скворцов А. Е., Мойсюк Я. Г. // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48. – № 3. – С. 193-206.

13. Ретрансплантация у пациентов с ишемической холангиопатией трансплантата печени / Щерба А.Е., Дзядзько А.М., Минов А.Ф. [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21. – № 5. – С. 84.

14. Трансплантация солидных органов в период пандемии новой

коронавирусной инфекции / Шумаков Д.В., Зыбин Д.И., Зулькарнаев А.Б. [и др.] // Трансплантология. – 2023. – Т. 15. – № 3. – С. 376-389.

15. Эндоскопическая диагностика и лечение билиарных осложнений после ортотопической трансплантации печени / А. В. Куренков, М. С. Новрузбеков., К. М. Магомедов [и др.] // Трансплантология. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 7-14.

16. Эндоскопические транспапиллярные вмешательства в диагностике и лечении билиарных осложнений у больных после ортотопической трансплантации печени / Хубутия М. Ш., Чжао А. В., Солдатов Е. А. [и др.] // Трансплантология. – 2010. – Тт. 3-4. – С. 27-32.

17. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation / R. Adam, V. Karam, V. Cailliez [et al.] // Transplant International. – 2018. – Vol. 31. – № 12. – P. 1293-1317.

18. A Biliary Tract-Specific Near-Infrared Fluorescent Dye for Image-Guided Hepatobiliary Surgery / M. P. Luciano, J.-M. Namgoong, R. R. Nani [et al.] // Molecular Pharmaceutics. – 2019. – Vol. 16. – № 7. – P. 3253-3260.

19. A Meta-Analysis and Systematic Review of Normothermic and Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation / J. Mugaanyi, L. Dai, C. Lu [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 235.

20. A meta-analysis of indocyanine green fluorescence image-guided laparoscopic cholecystectomy for benign gallbladder disease / Y. Liu, Y. Peng, S. Su [et al.] // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2020. – Vol. 32. – P. 101948.

21. A Revised Consideration on the Use of Very Aged Donors for Liver Transplantation / G. L. Grazi, M. Cescon, M. Ravaioli [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2001. – Vol. 1. – № 1. – P. 61-68.

22. Adjei, M. Current Use of Immunosuppression in Liver Transplantation / M. Adjei, I. K. Kim // Surgical Clinics of North America. – 2024. – Vol. 104. – № 1. –

P. 11-25.

23. Aging of Liver Transplant Registrants and Recipients: Trends and Impact on Waitlist Outcomes, Post-Transplantation Outcomes, and Transplant-Related Survival Benefit / F. Su, L. Yu, K. Berry [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150. – № 2. – P. 441-453.e6.

24. Ahmed, E. A. Review on Liver Steatosis and its Impact on Liver Transplantation / E. A. Ahmed // *Journal of Liver Research, Disorders & Therapy*. – 2017. – Vol. 3. – № 4.

25. Akamatsu, N. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome / N. Akamatsu, Y. Sugawara, D. Hashimoto // *Transplant International*. – 2011. – Vol. 24. – № 4. – P. 379-392.

26. Albani, J. R. Principles and Applications of Fluorescence Spectroscopy / J. R. Albani. – 2007.

27. Analysis of Indications and Results in Liver Retransplantation: Is Late Retransplantation Worthwhile? / J. Triguero Cabrera, N. Zambudio Carroll, S. González Martínez [et al.] // *Transplantation Proceedings*. – 2018. – Vol. 50. – № 2. – P. 598-600.

28. Arain, M. A. Advances in endoscopic management of biliary tract complications after liver transplantation / M. A. Arain, R. Attam, M. L. Freeman // *Liver Transplantation*. – 2013. – Vol. 19. – № 5. – P. 482-498.

29. Assessment of hepatic steatosis by transplant surgeon and expert pathologist: A prospective, double-blind evaluation of 201 donor livers / H. Yersiz, C. Lee, F. M. Kaldas [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2013. – Vol. 19. – № 4. – P. 437-449.

30. Biliary Complications after Duct-to-duct Biliary Reconstruction in Living-donor Liver Transplantation: Causes and Treatment / H. Tashiro, T. Itamoto, T. Sasaki [et al.] // *World Journal of Surgery*. – 2007. – Vol. 31. – № 11. – P. 2222-

2229.

31. Biliary Complications After Liver Transplantation Using Grafts from Donors After Cardiac Death / M. L. DeOliveira, W. Jassem, R. Valente [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2011. – Vol. 254. – № 5. – P. 716-723.

32. Biliary complications following liver transplantation in the model for end-stage liver disease era: Effect of donor, recipient, and technical factors / T. H. Welling, D. G. Heidt, M. J. Englesbe [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2008. – Vol. 14. – № 1. – P. 73-80.

33. Biliary reconstruction and complications in living donor liver transplantation / D.-H. Jung, T. Ikegami, D. Balci, P. Bhangui // *International Journal of Surgery*. – 2020. – Vol. 82. – P. 138-144.

34. Boeva, I. Post-liver transplant biliary complications: Current knowledge and therapeutic advances / I. Boeva, P. I. Karagyzov, I. Tishkov // *World Journal of Hepatology*. – 2021. – Vol. 13. – № 1. – P. 66-79.

35. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation / C. I. Buis, H. Hoekstra, R. C. Verdonk, R. J. Porte // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. – 2006. – Vol. 13. – № 6. – P. 517-524.

36. Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery / L. Boni, G. David, A. Mangano [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2015. – Vol. 29. – № 7. – P. 2046-2055.

37. Clinical Implementation of Prolonged Liver Preservation and Monitoring Through Normothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation / B. Cardini, R. Oberhuber, M. Fodor [et al.] // *Transplantation*. – 2020. – Vol. 104. – № 9. – P. 1917-1928.

38. Cold-preservation-induced sensitivity of rat hepatocyte function to rewarming injury and its prevention by short-term reperfusion / K. Vajdová, R. Smreková, C. Mišlanová [et al.] // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32. – № 2. – P. 289-296.

39. Consequences of cold-ischemia time on primary nonfunction and patient and graft survival in liver transplantation: A meta-analysis / J. E. Stahl, J. E. Kreke, F. A. Abdul Malek [et al.] // PLoS ONE. – 2008. – Vol. 3. – № 6. – P. e2468.
40. Criteria for Viability Assessment of Discarded Human Donor Livers during Ex Vivo Normothermic Machine Perfusion / M. E. Sutton, S. op den Dries, N. Karimian [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9. – № 11. – P. e110642.
41. Current and Potential Applications for Indocyanine Green in Liver Transplantation / N.-S. Lau, M. Ly, K. Liu [et al.] // Transplantation. – 2022. – Vol. 106. – № 7. – P. 1339-1350.
42. Cursio, R. Ischemia-Reperfusion Injury and Ischemic-Type Biliary Lesions following Liver Transplantation / R. Cursio, J. Gugenheim // Journal of Transplantation. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1-17.
43. Detection of biliary stenoses in patients after liver transplantation: Is there a different diagnostic accuracy of MRCP depending on the type of biliary anastomosis? / S. Kinner, A. Dechêne, A. Paul [et al.] // European Journal of Radiology. – 2011. – Vol. 80. – № 2. – P. e20-e28.
44. Detection of Large-Droplet Macrovesicular Steatosis in Donor Livers Based on Segment-Anything Model / H. Tang, J. Jiao, J. (Denny) Lin [et al.] // Laboratory Investigation. – 2024. – Vol. 104. – № 2. – P. 100288.
45. Development of Clinical Criteria for Functional Assessment to Predict Primary Nonfunction of High-Risk Livers Using Normothermic Machine Perfusion / H. Mergental, B. T. F. Stephenson, R. W. Laing [et al.] // Liver Transplantation. – 2018. – Vol. 24. – № 10. – P. 1453-1469.
46. Donor Age-Based Analysis of Liver Transplantation Outcomes: Short- and Long-Term Outcomes Are Similar Regardless of Donor Age / W. C. Chapman, N. Vachharajani, K. M. Collins [et al.] // Journal of the American College of Surgeons. – 2015. – Vol. 221. – № 1. – P. 59-69.

47. Duailibi, D. F. Biliary Complications Following Deceased and Living Donor Liver Transplantation: A Review / D. F. Duailibi, M. A. F. Ribeiro // *Transplantation Proceedings*. – 2010. – Vol. 42. – № 2. – P. 517-520.
48. Dual Versus Single Oxygenated Hypothermic Machine Perfusion of Porcine Livers: Impact on Hepatobiliary and Endothelial Cell Injury / Y. de Vries, I. M. A. Brüggewirth, S. A. Karangwa [et al.] // *Transplantation Direct*. – 2021. – Vol. 7. – № 9. – P. e741.
49. Early allograft dysfunction after liver transplantation: An intermediate outcome measure for targeted improvements / D. D. Lee, K. P. Croome, J. A. Shalev [et al.] // *Annals of Hepatology*. – 2016. – Vol. 15. – № 1. – P. 53-60.
50. Early cytokine signatures of ischemia/reperfusion injury in human orthotopic liver transplantation / R. A. Sosa, A. Zarrinpar, M. Rossetti [et al.] // *JCI Insight*. – 2016. – Vol. 1. – № 20.
51. Eghtesad, B. Preservation solutions in liver transplantation: What are the options? / B. Eghtesad, F. Aucejo, J. J. Fung // *Liver Transplantation*. – 2006. – Vol. 12. – № 2. – P. 196-198.
52. Endoscopic management of non-anastomotic biliary strictures following liver transplantation: Long-term results from a single-center experience / F. Barbaro, A. Tringali, A. Larghi [et al.] // *Digestive Endoscopy*. – 2021. – Vol. 33. – № 5. – P. 849-857.
53. Endoscopic Treatment of Early Biliary Complications in Liver Transplant Recipients / K. Kobryń, S. Koziel, M. Poręcka [et al.] // *Annals of Transplantation*. – 2015. – Vol. 20. – P. 741-746.
54. Energy Metabolism Following Prolonged Hepatic Cold Preservation: Benefits of Interrupted Hypoxia on the Adenine Nucleotide Pool in Rat Liver / S. J. Mitchell, T. A. Churchill, M. C. Winslet, B. J. Fuller // *Cryobiology*. – 1999. – Vol. 39. – № 2. – P. 130-137.

55. Ex vivo Normothermic Machine Perfusion and Viability Testing of Discarded Human Donor Livers / S. op den Dries, N. Karimian, M. E. Sutton [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2013. – Vol. 13. – № 5. – P. 1327-1335.
56. Extended Donor Criteria Have No Negative Impact on Early Outcome After Liver Transplantation: A Single-Center Multivariate Analysis / P. Schemmer, A. Nickkholgh, U. Hinz [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2007. – Vol. 39. – № 2. – P. 529-534.
57. First Comparison of Hypothermic Oxygenated PERfusion Versus Static Cold Storage of Human Donation After Cardiac Death Liver Transplants / P. Dutkowski, W. G. Polak, P. Muiesan [et al.] // Annals of Surgery. – 2015. – Vol. 262. – № 5. – P. 764-771.
58. First human liver transplantation using a marginal allograft resuscitated by normothermic machine perfusion / T. Perera, H. Mergental, B. Stephenson [et al.] // Liver Transplantation. – 2016. – Vol. 22. – № 1. – P. 120-124.
59. Flavin Mononucleotide as a Biomarker of Organ Quality—A Pilot Study / L. Wang, E. Thompson, L. Bates [et al.] // Transplantation Direct. – 2020. – Vol. 6. – № 9. – P. e600.
60. Gasperi, A. De. Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery? / A. De Gasperi, E. Mazza, M. Prosperi // World Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 8. – № 7. – P. 355.
61. Ghaferi, A. A. Variation in Hospital Mortality Associated with Inpatient Surgery / A. A. Ghaferi, J. D. Birkmeyer, J. B. Dimick // New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 361. – № 14. – P. 1368-1375.
62. Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury / C. Nastos, K. Kalimeris, N. Papoutsidakis [et al.] // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-13.
63. Hamar, M. Steatotic donor livers: Where is the risk-benefit maximized? / M.

Hamar, M. Selzner // Liver Transplantation. – 2017. – Vol. 23. – № S1. – P. S34-S39.

64. Hepatic microcirculatory changes after reperfusion in fatty and normal liver transplantation in the rat / K. Teramoto, J. L. Bowers, J. B. Kruskal, M. E. Clouse // Transplantation. – 1993. – Vol. 56. – № 5. – P. 1076-1082.

65. Hepatocellular Carcinoma Is the Most Common Indication for Liver Transplantation and Placement on the Waitlist in the United States / J. D. Yang, J. J. Larson, K. D. Watt [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2017. – Vol. 15. – № 5. – P. 767-775.e3.

66. HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death / P. Dutkowski, A. Schlegel, M. de Oliveira [et al.] // Journal of Hepatology. – 2014. – Vol. 60. – № 4. – P. 765-772.

67. Hypothermic machine perfusion reduces the incidences of early allograft dysfunction and biliary complications and improves 1-year graft survival after human liver transplantation / Y. Zhang, Y. Zhang, M. Zhang [et al.] // Medicine. – 2019. – Vol. 98. – № 23. – P. e16033.

68. Hypothermic Machine Preservation Facilitates Successful Transplantation of “Orphan” Extended Criteria Donor Livers / J. V. Guarrera, S. D. Henry, B. Samstein [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2015. – Vol. 15. – № 1. – P. 161-169.

69. Hypothermic Machine Preservation in Human Liver Transplantation: The First Clinical Series / J. V. Guarrera, S. D. Henry, B. Samstein [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2010. – Vol. 10. – № 2. – P. 372-381.

70. Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion Reduces Early Allograft Injury and Improves Post-transplant Outcomes in Extended Criteria Donation Liver Transplantation From Donation After Brain Death / Z. Czigany, J. Pratschke, J. Froněk [et al.] // Annals of Surgery. – 2021. – Vol. 274. – № 5. – P. 705-712.

71. Improving the outcome of liver transplantation with very old donors with updated selection and management criteria / M. Cescon, G. L. Grazi, A. Cucchetti [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2008. – Vol. 14. – № 5. – P. 672-679.
72. Increased Risk of Graft Loss from Hepatic Artery Thrombosis After Liver Transplantation with Older Donors / Z. A. Stewart, J. E. Locke, D. L. Segev [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2009. – Vol. 15. – № 12. – P. 1688-1695.
73. Indocyanine green: historical context, current applications, and future considerations / M. B. Reinhart, C. R. Huntington, L. J. Blair [et al.] // *Surgical Innovation*. – 2016. – Vol. 23. – № 2. – P. 166-175.
74. Indocyanine green dye clearance test: early graft (dys)-function and long-term mortality after liver transplant. Should we continue to use it? An observational study / V. Cherchi, L. Vetrugno, V. Zanini [et al.] // *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. – 2021. – Vol. 35. – № 3. – P. 505-513.
75. Indocyanine green fluorescence angiography during liver and pancreas transplantation: a tool to integrate perfusion statement's evaluation / F. Panaro, E. Benedetti, G. Pineton de Chambrun [et al.] // *HepatoBiliary Surgery and Nutrition*. – 2018. – Vol. 7. – № 3. – P. 161-166.
76. Indocyanine green fluoroscopy and liver transplantation: a new technique for the intraoperative assessment of bile duct vascularization / L. Coubeau, J. Frezin, R. Dehon [et al.] // *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. – 2017. – Vol. 16. – № 4. – P. 440-442.
77. Influence of marginal donors on liver preservation injury / J. Briceño, T. Marchal, J. Padillo [et al.] // *Transplantation*. – 2002. – Vol. 74. – № 4. – P. 522-526.
78. Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: Cellular and molecular mechanisms / W. A. Dar, E. Sullivan, J. S. Bynon [et al.] // *Liver International*. – 2019. – Vol. 39. – № 5. – P. 788-801.

79. Ischemia/Reperfusion Injury, Its Mechanisms, and Prevention / M. Kosieradzki, J. Pratschke, J. Kupiec-Węgliński, W. Rowiński // *Journal of Transplantation*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1-2.
80. Ischemic Cholangiopathy After Controlled Donation After Cardiac Death Liver Transplantation / C. L. Jay, V. Lyuksemburg, D. P. Ladner [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2011. – Vol. 253. – № 2. – P. 259-264.
81. Lee, C. Y. Preservation methods for kidney and liver / C. Y. Lee, M. J. Mangino // *Organogenesis*. – 2009. – Vol. 5. – № 3. – P. 105-112.
82. Lerut, J. Immunosuppression and Liver Transplantation / J. Lerut, S. Iesari // *Engineering*. – 2023. – Vol. 21. – P. 175-187.
83. Liver graft preconditioning, preservation and reconditioning / N. Gilbo, G. Catalano, M. Salizzoni, R. Romagnoli // *Digestive and Liver Disease*. – 2016. – Vol. 48. – № 11. – P. 1265-1274.
84. Liver transplantation using elderly donors: A risk factor analysis / K. D. Y., M. J., I. E. R. [et al.] // *Clinical Transplantation*. – 2011. – Vol. 25. – № 2. – P. 270-276.
85. Machine perfusion of the liver and bioengineering / A. Schlegel, H. Mergental, C. Fondevila [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2023. – Vol. 78. – № 6. – P. 1181-1198.
86. Macías-Gómez, C. Endoscopic management of biliary complications after liver transplantation: An evidence-based review / C. Macías-Gómez, J.-M. Dumonceau // *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*. – 2015. – Vol. 7. – № 6. – P. 606.
87. Making Every Liver Count / M. MacConmara, S. I. Hanish, C. S. Hwang [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2020. – Vol. 272. – № 3. – P. 397-401.
88. Mechanisms of ischemic injury are different in the steatotic and normal rat liver / M. Selzner, H. A. RüDiger, D. Sindram [et al.] // *Hepatology*. – 2000. –

Vol. 32. – № 6. – P. 1280-1288.

89. Moore, D. E. Impact of Donor, Technical, and Recipient Risk Factors on Survival and Quality of Life After Liver Transplantation / D. E. Moore // Archives of Surgery. – 2005. – Vol. 140. – № 3. – P. 273.

90. Mourad, M. M. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation / M. M. Mourad // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20. – № 20. – P. 6159.

91. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 2: Management, outcome, and risk factors for disease progression / R. C. Verdonk, C. I. Buis, E. J. van der Jagt [et al.] // Liver Transplantation. – 2007. – Vol. 13. – № 5. – P. 725-732.

92. Normothermic Machine Perfusion of Deceased Donor Liver Grafts Is Associated With Improved Postreperfusion Hemodynamics / R. Angelico, M. T. P. R. Perera, R. Ravikumar [et al.] // Transplantation Direct. – 2016. – Vol. 2. – № 9. – P. e97.

93. Novel Real-time Prediction of Liver Graft Function During Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion Before Liver Transplantation / X. Muller, A. Schlegel, P. Kron [et al.] // Annals of Surgery. – 2019. – Vol. 270. – № 5. – P. 783-790.

94. Orthotopic liver transplant using allografts from geriatric population in the United States: is there any age limit? / A. Singhal, B. Sezginsoy, A. E. Ghuloom [et al.] // Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation. – 2010. – Vol. 8. – № 3. – P. 196-201.

95. Outcome of liver transplantation using donors older than 60 year of age / M. T. Serrano, A. Garcia-Gil, J. Arenas [et al.] // Clinical Transplantation. – 2010. – Vol. 24. – № 4. – P. 543-549.

96. Outcomes of liver transplantation using moderately steatotic liver from

donation after cardiac death (DCD) / X. Duan, L. Yan, Y. Shen [et al.] // *Annals of Translational Medicine*. – 2020. – Vol. 8. – № 18. – P. 1188-1188.

97. Post-Reperfusion Syndrome in Liver Transplantation—An Overview / M. W. Manning, P. A. Kumar, K. Maheshwari, H. Arora // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2020. – Vol. 34. – № 2. – P. 501-511.

98. Post-transplant biliary complications: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment / M. Fasullo, M. Patel, L. Khanna, T. Shah // *BMJ Open Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 9. – № 1. – P. e000778.

99. Preservation of Steatotic Livers / M. Bessems, B. M. Doorschodt, J. L. P. Kolkert [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2007. – Vol. 13. – № 4. – P. 497-504.

100. Pretransplantation assessment of renal viability with NADH fluorimetry / J. M. C. C. Coremans, M. Van Aken, D. C. W. H. Naus [et al.] // *Kidney International*. – 2000. – Vol. 57. – № 2. – P. 671-683.

101. Protection of Bile Ducts in Liver Transplantation: Looking Beyond Ischemia / S. op den Dries, M. E. Sutton, T. Lisman, R. J. Porte // *Transplantation*. – 2011. – Vol. 92. – № 4. – P. 373-379.

102. Rampes, S. Hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplant setting: Mechanisms and protective strategies / S. Rampes, D. Ma // *Journal of Biomedical Research*. – 2019. – Vol. 33. – № 4. – P. 221-234.

103. Rapid increase of bile salt secretion is associated with bile duct injury after human liver transplantation / E. Geuken, D. Visser, F. Kuipers [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2004. – Vol. 41. – № 6. – P. 1017-1025.

104. Ren, J. Indocyanine green fluorescence imaging: A novel technique in liver transplantation / J. Ren, C. Yuan, T. Zhang // *Liver Research*. – 2021. – Vol. 5. – № 4. – P. 204-208.

105. Results of Biliary Reconstructions in Liver Transplantation at Our Center / M. Haberal, H. Karakayali, S. Sevmis [et al.] // *Transplantation Proceedings*. – 2006. –

Vol. 38. – № 9. – P. 2957-2960.

106. Risk analysis of ischemic-type biliary lesions after liver transplant using octogenarian donors / D. Ghinolfi, P. De Simone, Q. Lai [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2016. – Vol. 22. – № 5. – P. 588-598.

107. Risk Factors for and Clinical Course of Non-Anastomotic Biliary Strictures After Liver Transplantation / M. M. J. Guichelaar, J. T. Benson, M. Malinchoc [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2003. – Vol. 3. – № 7. – P. 885-890.

108. Risk Factors for Biliary Complications After Liver Transplantation / Y. Ben Qian, C. L. Liu, C. M. Lo, S. T. Fan // *Archives of Surgery*. – 2004. – Vol. 139. – № 10. – P. 1101.

109. Role of Cholangiocyte Bile Acid Transporters in Large Bile Duct Injury After Rat Liver Transplantation / L. Cheng, L. Zhao, D. Li [et al.] // *Transplantation*. – 2010. – Vol. 90. – № 2. – P. 127-134.

110. Role of Kupffer cells in reperfusion injury in fat-loaded livers from ethanol-treated rats / Z. Zhong, H. D. Connor, R. P. Mason [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1995. – Vol. 275. – № 3. – P. 1512-1517.

111. Roux-en-Y Choledochojejunostomy Versus Duct-to-Duct Biliary Anastomosis in Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis: A Meta-Analysis / M. M. Wells, K. P. Croome, E. Boyce, N. Chandok // *Transplantation Proceedings*. – 2013. – Vol. 45. – № 6. – P. 2263-2271.

112. Schlegel, A. Impact of Machine Perfusion on Biliary Complications after Liver Transplantation / A. Schlegel, P. Dutkowski // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19. – № 11. – P. 3567.

113. Selvakumar, N. Is Duct to Duct biliary Anastomosis the Rule in Orthotopic Liver Transplantation? / N. Selvakumar, B. A. Saha, S. C. S. Naidu // *Indian Journal of Surgery*. – 2013. – Vol. 75. – № 5. – P. 368-372.

114. Serum cytokine profiles associated with early allograft dysfunction in patients

- undergoing liver transplantation / B. H. Friedman, J. H. Wolf, L. Wang [et al.] // Liver Transplantation. – 2012. – Vol. 18. – № 2. – P. 166-176.
115. Shroff, S. Legal and ethical aspects of organ donation and transplantation / S. Shroff // Indian Journal of Urology. – 2009. – Vol. 25. – № 3. – P. 348.
116. Split liver transplantation: Current developments / C. Hackl, K. M. Schmidt, C. Süsal [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2018. – Vol. 24. – № 47. – P. 5312-5321.
117. Starzl, T. E. Liver transplantation: A 31-year perspective part III / T. E. Starzl, A. J. Demetris // Current Problems in Surgery. – 1990. – Vol. 27. – № 4. – P. 187-240.
118. Systematic review and meta-analysis of biliary reconstruction techniques in orthotopic deceased donor liver transplantation / F. C. Paes-Barbosa, P. C. Massarollo, W. M. Bernardo [et al.] // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2011. – Vol. 18. – № 4. – P. 525-536.
119. The 24-hour normothermic machine perfusion of discarded human liver grafts / T. Vogel, J. G. Brockmann, A. Quaglia [et al.] // Liver Transplantation. – 2017. – Vol. 23. – № 2. – P. 207-220.
120. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142. – № 7. – P. 1592-1609.
121. THE IMPACT OF DONOR AGE ON LIVER TRANSPLANTATION: INFLUENCE OF DONOR AGE ON EARLY LIVER FUNCTION AND ON SUBSEQUENT PATIENT AND GRAFT SURVIVAL / J. Busquets, X. Xiol, J. Figueras [et al.] // Transplantation. – 2001. – Vol. 71. – № 12. – P. 1765-1771.
122. The role of graft reperfusion sequence in the development of non-anastomotic

biliary strictures following orthotopic liver transplantation: A meta-analysis / M. Bekheit, M. Catanzano, S. Shand [et al.] // *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. – 2019. – Vol. 18. – № 1. – P. 4-11.

123. The Role of Mitochondria in Liver Ischemia-Reperfusion Injury: From Aspects of Mitochondrial Oxidative Stress, Mitochondrial Fission, Mitochondrial Membrane Permeable Transport Pore Formation, Mitophagy, and Mitochondria-Related Protective Measures / H. Zhang, Q. Yan, X. Wang [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2021. – Vol. 2021. – № 1.

124. Transplantation of a human liver following 3 days of ex situ normothermic preservation / P.-A. Clavien, P. Dutkowski, M. Mueller [et al.] // *Nature Biotechnology*. – 2022. – Vol. 40. – № 11. – P. 1610-1616.

125. Transplantation of Declined Liver Allografts Following Normothermic Ex-Situ Evaluation / H. Mergental, M. T. P. R. Perera, R. W. Laing [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2016. – Vol. 16. – № 11. – P. 3235-3245.

126. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion / H. Mergental, R. W. Laing, A. J. Kirkham [et al.] // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11. – № 1. – P. 2939.

127. Treatment of Non-Anastomotic Biliary Strictures after Liver Transplantation: How Effective Is Our Current Treatment Strategy? / F. A. Michael, M. Friedrich-Rust, H.-P. Erasmus [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 10. – P. 3491.

128. Vajdová, K. ATP-supplies in the cold-preserved liver: A long-neglected factor of organ viability / K. Vajdová // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36. – № 6. – P. 1543-1552.

129. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors / K. M. Olthoff, L. Kulik, B. Samstein [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2010. – Vol. 16. – № 8. – P. 943-949.

130. Viability testing of discarded livers with normothermic machine perfusion: Alleviating the organ shortage outweighs the cost / S. Raigani, R. J. De Vries, C. Carroll [et al.] // *Clinical Transplantation*. – 2020. – Vol. 34. – № 11.
131. Vries, Y. de. Post-transplant cholangiopathy: Classification, pathogenesis, and preventive strategies / Y. de Vries, F. A. von Meijenfeldt, R. J. Porte // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. – 2018. – Vol. 1864. – № 4. – P. 1507-1515.
132. Waitlist mortality decreases with increased use of extended criteria donor liver grafts at adult liver transplant centers / N. R. Barshes, I. B. Horwitz, L. Franzini [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2007. – Vol. 7. – № 5. – P. 1265-1270.
133. Weeder, P. D. Machine perfusion in liver transplantation as a tool to prevent non-anastomotic biliary strictures: Rationale, current evidence and future directions / P. D. Weeder, R. van Rijn, R. J. Porte // *Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 63. – № 1. – P. 265-275.
134. Why is fatty liver unsuitable for transplantation? Deterioration of mitochondrial ATP synthesis and sinusoidal structure during cold preservation of a liver with steatosis / T. Fukumori, N. Ohkohchi, S. Tsukamoto, S. Satomi // *Transplantation Proceedings*. – 1997. – Vol. 29. – № 1-2. – P. 412-415.
135. Zoepf, T. Diagnosis of biliary strictures after liver transplantation: Which is the best tool? / T. Zoepf // *World Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 11. – № 19. – P. 2945.
136. Zuluaga, G. L. L. Preservation Solutions for Liver Transplantation in Adults: Celsior versus Custodiol: A Systematic Review and Meta-analysis With an Indirect Comparison of Randomized Trials / G. L. L. Zuluaga, R. E. S. Agudelo, J. J. Z. Tobón // *Transplantation Proceedings*. – 2013. – Vol. 45. – № 1. – P. 25-32.
137. Waiting list mortality in All ET, by year, by organ [Электронный ресурс].

—

Режим

доступа:

<https://statistics.eurotransplant.org/reportloader.php?report=11302-33135&format=html&download=0>.

Благодарности

Автор сердечно благодарит за неоценимую помощь своего научного руководителя академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Шабунина Алексея Васильевича (заведующего кафедрой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России). Автор бесконечно признателен за наставничество своему научному руководителю доктору медицинских наук Дроздову Павлу Алексеевичу.

Особую благодарность за помощь в организации исследования и наборе материала коллектив хирургической клиники ММНKC им. С.П. Боткина в лице директора, академика РАН, д.м.н., профессора Шабунина Алексея Васильевича, первого заместителя директора, д.м.н., профессора Багателия Зураба Антоновича, заместителя директора по инновационному развитию, д.м.н., профессора Бедина Владимира Владимировича, заместителя директора по клинической работе, главного врача ММНKC им. С.П. Боткина, к.м.н. Грекова Дмитрия Николаевича, заместителя главного врача по хирургии, д.м.н. Карпова Алексея Андреевича, заместителя главного врача по онкологии, д. м. н., доцента Лебедева Сергея Сергеевича.

Автор выражает признательность за помощь в наборе материала профессору РАН, д.м.н., руководителю Московского координационного центра органного донорства Мининой Марине Геннадьевне и заведующей отделением гепатогастроэнтерологии, к.м.н. Левиной Оксане Николаевне.

Автор благодарит за помощь в наборе материала весь коллектив хирургического отделения трансплантации органов ММНKC им. С.П. Боткина, а именно д.м.н., профессора Нестеренко Игоря Викторовича, к.м.н. Макеева Дмитрия Александровича, Лиджиеву Эльзу Анатольевну, Карапетян Лауру Рубеновну, Теплюк Дарью Андреевну.