

**ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И  
ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И.ШУМАКОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ**

**На правах рукописи**

**ПОГРЕБНИЧЕНКО**

**Игорь Викторович**

**ЭФФЕКТИВНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЕЧЕНИ МУЛЬТИОРГАННОГО ДОНОРА  
ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ**

**14.01.24 - Трансплантология и искусственные органы**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**На соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:**

**доктор медицинских наук,**

**профессор Я.Г.Мойсюк**

**Москва – 2014**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. РОЛЬ ДОНОРСКОГО ЭТАПА В ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ (Обзор литературы).....	11
1.1. Состояние трансплантации печени и органного донорства в России и других странах	
1.2. Организационные аспекты и роль трансплантационной координации	
1.3. Стандартные и расширенные органоспецифические критерии донора печени Модифицируемые и немодифицируемые факторы	
1.4. Варианты хирургической техники эксплантации и консервации печени	
1.5. Ишемическо-реперфузионное повреждение и ранняя дисфункция трансплантата	
ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	37
2.1. Общая характеристика клинических наблюдений	
2.2. Методы обследования потенциального донора	
2.3. Ультразвуковое исследование печени потенциального донора	
2.4. Организация мультиорганной эксплантации	
2.5. Определение доноров с расширенными критериями	
2.6. Морфологическая оценка донорской печени	
2.7. Определение ранней дисфункции трансплантата и первично нефункционирующего трансплантата	
2.8. Методы статистического анализа полученных данных	
ГЛАВА III. РАЗРАБОТКА МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММЫ МУЛЬТИОРГАННОГО ДОНОРСТВА В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ.....	47
ГЛАВА IV. ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ ЭКСПЛАНТАЦИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ.....	60
4.1. Операция на доноре.	
4.2. Экстракорпоральная подготовка трансплантата и артериальные реконструкции	
4.4. Разделение трансплантата для двух реципиентов (сплит-трансплантация)	
4.5. Особенности операции у реципиента	
ГЛАВА V. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ДОНОРА ПЕЧЕНИ: АЛГОРИТМ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ.....	82
5.1. Алгоритм комплексной оценки донорской печени	
5.2. Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика использованных и неиспользованных доноров	
5.3. Причины отказа от трансплантации печени	

5.4. Диагностическая ценность ультразвуковой и визуальной оценки степени стеатоза. Клинико- морфологические корреляции

ГЛАВА VI. ВЛИЯНИЕ ДОНОРСКИХ ФАКТОРОВ НА НАЧАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ.....	98
6.1. Ранняя дисфункция трансплантата и исходы трансплантации	
6.2. Предикторы ранней дисфункции трансплантата	
ОБСУЖДЕНИЕ.....	106
ВЫВОДЫ.....	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1. СА – селезеночная артерия
2. DCD - Donor after cardiac death  
(донор после сердечной смерти)
3. DRI – Donor risk index (донорский индекс риска)
4. NHBD - Non-heart-beating donor  
(донор с небьющимся сердцем)
5. АЛТ – аспаратаминотрансфераза
6. АСТ - аланинаминотрансфераза
7. АТК – Ассоциация Трансплантационных Координаторов
8. ВБА – верхняя брыжеечная артерия
9. ДПРК – донор печени с расширенными критериями
10. ЖДА – желудочно-двенадцатиперстная артерия
11. ИВЛ – искусственная вентиляция легких
12. ИРП– ишемические/реперфузионные повреждения
13. КЩС – Кислотно-щелочное состояние
14. ЛЖ – левая желудочная артерия
15. ЛПУ– лечебно профилактическое учреждение
16. МНО - Международное нормализованное отношение
17. МО – Московская область
18. МОД – мультиорганый донор
19. НБА – нижняя брыжеечная артерия
20. НБВ – нижняя брыжеечная вена
21. НПВ – нижняя полая вена
22. ОКОД – отделение координации органного донорства
23. ОКОД – отделение координации органного донорства
24. ОПА – общая печеночная артерия
25. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
26. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
27. ОТП – ортотопическая трансплантация печени
28. ОЦК – объем циркулирующей крови
29. ПЖ – поджелудочная железа
30. ПНФТ – первично нефункционирующий трансплантат
31. РДТ – ранняя дисфункция трансплантата
32. СЛК – сердечно легочный комплекс
33. СМ – смерть мозга
34. СМЭ – судебно-медицинская экспертиза
35. СПА – собственно печеночная артерия
36. УЗИ – ультразвуковое исследование
37. ФНЦ - Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И.Шумакова
38. ЦВД – центральное венозное давление
39. ЧМТ – черепно-мозговая травма
40. ЧС – чревный ствол
41. ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из важнейших достижений медицинской науки, за прошедшие 50 лет, является бурное развитие клинической трансплантологии. Этому способствовали фундаментальные исследования в области иммунологии, физиологии, консервации органов, внедрение новых схем иммуносупрессии, успешные экспериментальные исследования, как в России, так и за рубежом, хирургические инновации, а также успехи современной анестезиологии и реаниматологии. В настоящее время трансплантология заняла достойное место в современной медицинской практике и позволяет эффективно лечить чрезвычайно тяжёлую категорию больных, ранее считавшихся инкурабельными. Трансплантация органов стала обоснованным методом выбора в лечении заболеваний с необратимой или полной утратой функции того или иного органа.

Выполненная Т.Е. Starzl в 1963г. (Starzl T.E. et al., 1963) впервые в клинической практике ортотопическая трансплантация печени (ОТП), в последующем способствовала развитию и достижению выдающихся успехов в хирургических и анестезиологических аспектах этого направления, в выборе показаний и противопоказаний, послеоперационного лечения реципиентов, а также в вопросах иммуносупрессии.

Сегодня трансплантация печени является единственным методом радикального лечения целого ряда больных с терминальными стадиями заболеваний печени различного генеза. Ежегодно в мире выполняется более 25 тыс. ортотопических трансплантаций печени. Несмотря на это, потребность в этой операции по данным UNOS в 4 раза больше и составляет от 20 до 30 на 1 млн. населения.

Пятилетняя выживаемость реципиентов после ОТП на сегодняшний день составляет 75-84% (Adam R., 2009; Готье С.В и соавт., 2012; Гранов А.М. и соавт., 2012; <http://www.discoverymedicine.com/Saleh-A-Alqahtani/2012/08/28/update-in-liver-transplantation>), это вносит достаточный оптимизм для дальнейшего более эффективного развития данной проблемы.

Основой любой программы трансплантации органов является решение вопросов посмертного донорства, что в свою очередь, во многом определяет успех трансплантации в целом. Несомненно, крайне важным для решения этой проблемы, явилась возможность диагностики смерти мозга, как эквивалента смерти человека. Законодательное решение этого вопроса в развитых странах значительно облегчило доступ к получению донорских органов. В активном листе ожидания на трансплантацию различных органов по данным

Евротранспланта на 2010 год состояло 16 103 человека, за тот же год смертность в листе ожидания составила 1563 человек (9,7%) ((Eurotransplant International Foundation Annual report 2010 [http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=annual\\_reports](http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=annual_reports)) (access 21.03.2012)).

За последние 10 лет произошло трехкратное увеличение числа больных в листе ожидания на трансплантацию печени Евротранспланта с 803 человек в 2000 году, до 2695 в 2010 году, а количество доноров печени возросло незначительно с 1170 в 2000 году до 1734 в 2010. (Eurotransplant International Foundation Annual report 2010 [http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=annual\\_reports](http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=annual_reports)) (access 21.03.2012).

По данным UNOS от 2011 года более 113 530 американцев находились в листах ожидания (72 757 активный лист ожидания), а получили органы только 28 535 человек. (WWW.UNOS.ORG (access 21.03.2012)). При этом умерли, не дождавшись трансплантации за тот же 2011 год – 7 201 человек (соответственно 6,3% от общего листа ожидания или 9,8% от числа пациентов в активном листе (Based on OPTN data «Removal Reasons by Year» <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp> (access 21.03.2012))

По данным OPTN (США) в 2000 году выполнено 5001 трансплантация печени и 6 341 трансплантация в 2011 году (<http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp>). Лист ожидания трансплантации печени увеличился с 9 118 человек в 1998 году до 16 874 человек в 2009 году. ((SRTR Annual Report: Transplant Data 2000-2009) [http://www.srtr.org/annual\\_reports/2010/](http://www.srtr.org/annual_reports/2010/))).

В России на один миллион жителей приходится в среднем 2,9 доноров. За 2012 год в России выполнено 1343 трансплантации различных органов. Трансплантаций печени - 243, из них трупной -139. Эти цифры говорят, о критическом дефиците трансплантатов трупной печени. Очевидно, что столь низкие показатели выполняемых в год трансплантаций не удовлетворяют существующим потребностям (Готье С.В. с соавт., 2011, Готье С. В. с соавт., 2013). Становится очевидным, что основной путь увеличения числа трансплантаций связан с расширением и интенсификацией деятельности донорских служб (Готье С.В. с соавт., 2013). В России отмечается положительная тенденция к расширению практики диагностики смерти головного мозга (СМ) у потенциальных доноров, что привело к увеличению доли доноров со СМ с 42% в 2006 году до 71% в 2012 году (Готье С.В. с соавт., 2013). Однако с ростом показаний к ОТП и ростом числа больных, включенных в лист ожидания, отмечается увеличение разрыва между наличием пригодных донорских органов, и количеством нуждающихся в таких спасительных операциях.

В связи с повсеместным дефицитом донорских органов вопросы расширения донорского пула решаются по-разному: снимаются ограничения на использование так называемых «маргинальных» органов (Jordan M.L. et al., 1999; Francesco D, Amico et al., 2007; Резник О.Н., 2008; Feng S. et al., 2010), что могут себе позволить крупные трансплантационные центры, с хорошо организованной донорской службой и большим объемом выполняемых операций (Malful D.G. et al., 2005; Moysyuk J.G. et al., 2007; Мойсюк Я.Г. с соавт., 2010), используется сплит-трансплантация, позволяющая из одной целой печени донора получить два полноценных фрагмента (для взрослого и ребенка или 2 взрослых) (Pichlmayr R. et al., 1988; Emond J.C., 1990; Rogiers X., Bismuth H. et al., 2002; Lee W.C. et al., 2013). И, наконец, трансплантация фрагмента печени от живого донора (Raia S. et al., 1989; Strong R.W. et al., 1990; Kawasaki S. et al., 1998; Gruessner R.W.G., Benedetti E., 2008).

Успех трансплантации печени во многом зависит от качества донорского органа (Готье С.В. с соавт., 2008; Ransford R. et al., 2009). Вопросы донорства вообще и, в частности, донора печени весьма многогранны. Так, остается окончательно нерешенным вопрос оптимального и допустимого выбора донора, т.е. исходных критериев, которые гарантировали бы функциональную полноценность трансплантата (Feng S., 2006; Burroughs G.S. et al., 2009; Ballarin R. et al., 2010; Gambato M. et al., 2010; Magnus R.S. et al., 2010; Lai et al., 2011). С каждым годом с учётом роста дефицита органов многие критерии выбора донора пересматриваются, в мировой практике введено понятие донора с расширенными критериями (Fukumori T. et al., 2003; Rull R et al., 2003; Gastaca M., 2009; Noujaim H.M. et al., 2009). Возраст, гемодинамическая стабильность донора, время нахождения в реанимации, инфицирование донора, гипернатриемия, групповая несовместимость, стеатоз и даже орган, полученный от донора с «не бьющимся сердцем» - становятся относительными противопоказаниями для использования органа в качестве трансплантата. В то же время не установлено четкое определение «расширенных критериев», не определены допустимые границы этого расширения.

Определённые изменения претерпевает, и хирургическая техника изъятия донорских органов, которая базируется на классических разработках Т.Е. Starzl (Starzl T.E. et al., 1984; Starzl T.E. et al., 1987). Правильный подход к методологии мультиорганной эксплантации позволяет получить трансплантаты достаточно высокого качества даже от доноров с расширенными критериями.

Пока не найдено абсолютного прогностического фактора или комплекса предикторов, позволяющих прогнозировать послеоперационную функцию трансплантата.

Вызывая определённые сомнения и противоречия, анализируются разнообразные параметры и донора и реципиента.

Таким образом, основной причиной сдерживающей число ОТП является дефицит донорских органов. Пути решения этой проблемы стали: использование живых доноров, посмертных доноров с расширенными критериями отбора, доноров с необратимой остановкой сердечной деятельности, сплит-трансплантация. Разработка системы организационных и медицинских мероприятий, адаптированных к отечественным условиям и направленных на сокращение этого дефицита, является актуальной проблемой.

**Цель работы:** на основе научно-обоснованного комплексного подхода усовершенствовать качественно и количественно донорское обеспечение трансплантации печени путем интенсификации программы посмертного мультиорганного донорства, оптимизации отбора и кондиционирования доноров, допустимого расширения критериев пригодности донорской печени.

**Задачи исследования:**

1. Изучить донорский пул отдельного региона и определить реальные целевые показатели в контексте получения трансплантатов печени.
2. Оптимизировать хирургическую технику выполнения мультиорганной эксплантации абдоминальных органов.
3. Установить основные клиничко-морфологические критерии определения пригодности донорской печени для трансплантации.
4. Определить клиническое значение ранней дисфункции трансплантата и оценить влияние донорских факторов на ее развитие.

**Научная новизна.** Предложена эффективная модель региональной программы мультиорганного донорства, основанная на принципах трансплантационной координации, новых организационных и образовательных подходах на конкретном примере отдельного региона. Разработаны методические приемы мультиорганной эксплантации, обеспечивающие оптимальное качество донорских органов. Определены рациональные способы артериальной реконструкции в различных топографо-анатомических условиях. Разработана система оценки донорской печени, на различных этапах (до изъятия, во время операции эксплантации, на этапе перфузии). Продемонстрировано отрицательное влияние ранней дисфункции трансплантата на исходы трансплантации печени.

На основе анализа клинических результатов трансплантаций установлены допустимые пределы расширения границ дооперационных характеристик донора, позволяющие максимально эффективно использовать доступный донорский пул для



трансплантации печени. Установлено, что изолированная оценка отдельно взятых факторов риска не имеет прогностического значения. Стеатоз донорской печени определен как основная детерминанта определяющая возможность использования органа для трансплантации. Изучена корреляционная связь между ультразвуковой, визуальной и гистологической оценкой степени стеатоза донорской печени.

**Практическая значимость.** Стандартизация обеспечения донорского этапа при трансплантации печени. Увеличение числа трансплантации печени с улучшением качественных показателей. Разработка практических рекомендаций по организации службы органного донорства. Предложены алгоритмы максимально эффективного использования донорского потенциала, основанные на анализе клинического опыта одного из ведущих отечественных центров трансплантации печени.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Эффективно организованная на принципах трансплантационной координации, использования доноров после констатации смерти мозга и принятия обоснованных расширенных критериев донора печени региональная программа мультиорганного донорства может обеспечить до 10 трансплантаций печени на 1 млн. населения региона в год.

1. Не более 60 % эффективных доноров со смертью мозга пригодны для получения трансплантата печени с учетом принятых ограничений. Большинство из эффективных доноров печени (76%) являются донорами с расширенными критериями.

2. Разделение печени *in situ* для сплит-трансплантации, комбинированное изъятие печени и панкреатодуоденального комплекса, экстракорпоральная (*ex situ*) артериальная и венозная реконструкции, позволяют максимально эффективно использовать доступный донорский пул для получения большего количества органов.

3. Ранняя обратимая дисфункция трансплантата печени развивается в два раза чаще при использовании донора с расширенными критериями, но риск первично нефункционирующего трансплантата определяется в равной степени как донорскими, так и реципиентскими факторами. Ни один из факторов донора с установленными ограничениями не оказывает самостоятельного влияния на исходы трансплантации, их сочетания следует избегать.

4. Частота ранней дисфункции и неблагоприятных исходов трансплантации печени при использовании доноров с расширенными критериями достоверно уменьшается при сроке холодовой ишемии менее 6 часов.

5. Селективное использование печени с допустимой степенью стеатоза – до 50%, установленной по разработанному алгоритму, возможно в определенных

обстоятельствах, при отсутствии прочих факторов риска, коротком периоде ишемии и тщательно подобранном реципиенте.

## ГЛАВА I.

### РОЛЬ ДОНОРСКОГО ЭТАПА В ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

#### (Обзор литературы)

#### 1.1. Состояние трансплантации печени и органного донорства в России и других странах

Первую ортотопическую трансплантацию печени в клинике выполнил Т.Е. Starzl в марте 1963г. в Денвере (США). (Starzl T.E. et al., 1963). Накопленный с годами опыт хирургической техники и анестезиологического обеспечения, разработка адекватной иммуносупрессивной терапии привели к значительному увеличению числа трансплантаций печени и улучшению их результатов. В течение года после операции выживают 80-90% реципиентов, 60 – 70% в течение 10 лет. Эти показатели являются примерно одинаковыми для большинства трансплантационных центров США, Европы, Азии (Busuttil R.W., Klintmalm G.K., 2005).

Выполнение трансплантации печени позволяет не только продлить жизнь больным, но и существенно улучшить ее качество. Так, актуальная 20-летняя выживаемость после трансплантации печени по опыту Высшей медицинской школы Ганновера, Германия, составила 29,8% (Schrem H. et al., 2008).

По данным Евротрансплант (124,6 млн. чел) за 2011 год было использовано 2190 (17,6 на 1 млн.) посмертных доноров (из них мультиорганных 1659 (75,8%)). Выполнено 7485 трансплантаций (60,06 на 1 млн.). Из них: трупной почки 3633 (29,1 на 1 млн.), сердца 592 (4,8 на 1 млн.), печени 1771 (14,2 на 1 млн.), легких 1184 (9,5 на 1 млн.), поджелудочной железы 305 (2,4 на 1 млн.) (<http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=Year-Statistics-20113.pdf> (access 09.04.2012)). В США (313,2 млн. чел) за тот же 2011 год (по данным OPTN) было использовано 8128 (25,9 на 1 млн.) посмертных доноров, выполнено 22 517 (72,1 на 1 млн.) трансплантаций. Из них: 11 043 (35,2 на 1 млн.) трансплантаций почки, 6094 (19,5 на 1 млн.) печени, 287 (0,9 на 1 млн.) поджелудочной железы, 2322 (7,4 на 1 млн.) трансплантаций сердца, 1821 (5,8 на 1 млн.) легкого, и 128 (0,4 на 1 млн.) трансплантаций тонкой кишки (<http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp> (access 09.04.2012)). В настоящее время в мире выполнено около 400 тыс. трансплантаций печени, а ежегодно выполняется более 25 тысяч новых операций (Готье С.В. и соавт., 2012).

Рост числа больных молодого и среднего возраста с конечными стадиями заболеваний печени различного генеза заставляет более внимательно относиться к этой проблеме. Только в США в листе ожидания трансплантации печени ежегодно находится

более 10000 пациентов, и их число неуклонно растет. По данным американского регистра OPTN/UNOS в листах ожидания трансплантации печени число потенциальных реципиентов в период с 2000 по 2009 год увеличилось с 14709 до 16647 человек (WWW.UNOS.ORG).

В Советском Союзе первая трансплантация печени была выполнена в 1990 году в Москве проф. А.К. Ерамишанцевым (Ерамишанцев А. К. и соавт., 1995).

В России, за 5 летний период (с 2006 по 2010 год), выполнено всего около 700 пересадок печени из них почти половина от живого родственного донора (Готье С.В., 2011). Летальность в листе ожидания печени по данным С.В. Готье и О.М. Цирульниковой составляет 57,4%. (Готье С.В., Цирульникова О.М., 1996.).

В 2012 г. в 12 центрах выполнено всего 243 трансплантации печени (1,7 на 1 млн. населения) (Готье С.В. и соавт., 2013). Таким образом, трансплантация печени, нашедшая широкое распространение во многих странах мира, в России не получает должного развития, хотя актуальность и практическая значимость этого направления современной медицины не вызывает сомнения.

Одной из основных причин, сдерживающих развитие трансплантации, как в России, так и в других странах, является дефицит донорских органов, который во многом является искусственным и обусловлен непониманием и незнанием проблем трансплантации и органного донорства медицинским персоналом и руководителями медицинских учреждений, а зачастую, и простым нежеланием их решать (Багненко С.Ф. с соавт., 2011). В результате большая часть потенциальных доноров не становятся эффективными.

Существующий дефицит донорских органов, на современном этапе развития трансплантационной медицины рассматривается как основной фактор, сдерживающий дальнейший рост числа трансплантаций (Скипенко О.Г., 1997; Leo Rogers and Axel Rahmel, 2011, Готье С.В. и соавт., 2013; <http://www.organdonor.gov/about/data.html> (access 2013)).

Эта проблема решается экстенсивным путем за счет: совершенствования координационной донорской службы, вовлечения большего количества лечебных учреждений в сферу органного донорства, осуществления межрегиональной координации донорских центров. А также за счёт интенсификации донорства, т.е. получения максимального количества органов от одного донора, или путем расширения показателей пригодности органов и использования так называемых «маргинальных» доноров или доноров с расширенными критериями (Ploeg R.J. et al., 1993; Delmonico F.L., Harmom W.E., 2000; Garcia C.E. et al., 2000; Feng S. et al., 2006; Ravaioli M. et al., 2009; Gastaca M., 2009; Feng S. et al., 2010). Число трансплантатов также увеличивается за счет получения

органа от живых доноров (Marcos A. et al., 2000; Gruessner R.W.G., Benedetti E., 2008) , в том числе и АВО-несовместимых (Takanashi K.A., 2005; Готье С.В. и соавт., 2011).

Расширение показаний к трансплантации печени, увеличение числа больных, включенных в лист ожидания, обуславливает многократно возросшие потребности в донорских органах. И, несмотря на активную работу по эффективному использованию потенциальных доноров во всем мире, сохраняется постоянная нехватка донорских органов, в связи с чем встает вопрос не только об экстенсивном расширении донорского пула, но и о максимально полном использовании доступных донорских органов (Shiftman M.L. et al., 2006; Burroughs A.K. et al., 2006; Шумаков В.И. и соавт., 2008; Gruttadauria S. et al., 2008; Vitale A. et al., 2009).

## **1.2. Организационные аспекты и роль трансплантационной координации.**

Трансплантация органов повсеместно начиналась как процесс, полностью выполняемый трансплантационными центрами. Однако со временем, большинству развитых стран потребовались структурные изменения, для того, чтобы процедура обеспечения донорскими органами стала более эффективной. Первой организацией, профессионально занимающейся только донорством органов, стал New England Organ Bank, Boston, MA, в 1968 году. В настоящее время в США функционируют 58 центров заготовки органов - сложно структурированных организаций, отвечающих за весь процесс донорства (Howard, R.J., 2006).

Наиболее привлекательной для анализа значимости организационных моментов в развитии трансплантационных программ является так называемая «Испанская модель», (Miranda B. et al., 1999). Успехи, достигнутые в этой стране позволили увеличить общее число доноров в Испании до – 30-35 на 1 млн. населения (Matesanz R. et al., 2011), и по данным международного регистра IRODAT эти показатели сохраняются на этом уровне в течение последних лет (<http://www.irodat.org/?p=database> (access 30.01.2013.))

Основными принципами построения эффективной модели донорства испанские авторы считают:

1. Национальная сеть трансплантационных координаторов.
2. Специальный профиль 3-уровневой системы трансплантационной координации локальный, региональный, национальный.
3. Законодательное закрепление аудита пациентов со смертью мозга и эффективности работы донорских стационаров.

4. Центральный офис, как государственное агентство, в поддержку всего процесса органного донорства
  5. Основное значение придается профессиональному тренингу, непрерывному обучению персонала на всех 3-х уровнях
  6. Компенсация материальных затрат донорских госпиталей
  7. Постоянное взаимодействие со средствами масс-медиа, проведение общенациональных образовательных программ
- (Matesanz R., 2003; Manialich M., 2011).

Важнейшим результатом введения института трансплантационных координаторов стало увеличение уровня донорства в 2-2,5 раза в Испании и перехода этой страны из аутсайдеров в лидеры с показателями 85 трансплантатов на 1 миллион (Matesanz R. et al., 2011). Число использованных доноров в некоторых провинциях доходит до 61 на млн. населения (Yearly report on national donation and transplation activities. ONT website. Available at: <http://www.ont.es>. Last access: June 2010).

В США основой системы органного донорства стали, ранее упомянутые специальные региональные организации (ОРО), которые, несмотря на правительственную финансовую поддержку, не имели до середины 80-х годов официального статуса. В 1984 году был принят закон о создании OPTN – единой системы трансплантации и донорства в США, этот же акт (National Organ and Transplant Act) (Kaserman D.L., 2002), определяет ОРО как общественные некоммерческие организации, авторизованные для выполнения работ по донорству (Mone T. D., 2002). Важным шагом также явилось принятие в 1998 году федерального закона «Referrals' Law», обязывающего администрацию всех госпиталей сообщать обо всех летальных исходах, и о пациентах с неблагоприятным прогнозом в ОРО (Howard R.J., 2006).

Возможно, этот закон и определяет коренные различия между американской и испанской системами трансплантационной координации.

В американской системе обеспечения органного донорства координатор ОРО выезжает в донорский госпиталь только после диагностики смерти мозга у потенциального донора и отвечает за его ведение до выполнения операции изъятия. В его же обязанности входит и беседа с родственниками для получения согласия

Сравнивая названные системы, необходимо отметить, что испанская модель организации представляется, по мнению ряда авторов (Cuende N. et. al., 2002; Chang G.J. et al., 2003), более эффективной. Конечно это результат многоуровневых усилий, но, прежде

всего, эта разница определяется наличием внутригоспитального звена координаторов в Испании, в отличие от США.

С 2003 года в США предприняты попытки увеличить число эффективных доноров за счет принятия правительственной программы Organ Donation Breakthrough Collaboration, и счет внедрения элементов «испанской модели» - выявление ключевых персон в госпиталях, разработки предложений по улучшению ситуации в каждом конкретном госпитале и распространение этого опыта на другие регионы (Marks W.H. et al., 2006).

Несмотря на то, что трансплантационная координация присутствует в том или ином виде в организации донорства практически всех странах Европы, существует значимая разница в количестве доноров и трансплантаций органов между различными странами. С точки зрения эффективности донорства (количество трансплантированных органов) самый высокий показатель имеет Бельгия – 90 органов на 1 млн. населения в год, за ней следуют Испания, Португалия, Австрия и Норвегия, где показатель эффективности донорства превышает 70 органов на 1 млн. (Matesanz R., 2009). Два независимых исследования, основанных на многомерном анализе выявили, что различия в законодательствах Европейских стран, а именно положение «презумпции согласия» – это независимый фактор, значительно влияющий на уровень донорства (Gimbel R.W. et al., 2003; Abadie A. et al., 2006), и едва ли не объясняющий различия в темпах роста донорства между странами (Roels L. et al., 2008; Nys H., 2007). В частности в Бельгии показатели донорства, за два года после введения «презумпции согласия», выросли почти вдвое (Roels L. et al., 1991). А при сравнении четырех сопоставимых по социально-экономическим факторам, стран, количество доноров на 1 млн. населения в Австрии, Бельгии (презумпция согласия) почти вдвое выше, чем в Германии и Нидерландах (презумпция несогласия) (Roels L. et al., 1996).

«Презумпция согласия» на органное донорство существует во Франции, Италии, Испании, Австрии, Португалии, Бельгии, Финляндии, и ряде других стран Европы. В Бельгии имеется система, позволяющая каждому гражданину прижизненно регистрировать в компьютеризированной базе данных свое несогласие на органное донорство, при этом свое несогласие зарегистрировало всего лишь 2% населения страны (Leo Rogers and Axel Rahmel, 2011). Возможность изъятия органов в России определяется также положением о «презумпции согласия» на органное донорство. Действующие юридические основы, а также детали, касающиеся трансплантации органов в России, были определены в Законе Российской Федерации от 22 декабря 1992 года, №4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека».

Одной из важнейших причин неудовлетворительного состояния органного

донорства в нашей стране является отсутствие знания закона и положений, касающихся трансплантации органов и тканей среди профессионалов-медиков, а также в широких кругах населения. Отмечается высокая ценность для развития донорских программ образовательных инициатив, таких как «Donor Action Program», «European Donor Hospital Education» и т.п. (Gross T. et al., 2000). На исключительную важность образовательных программ, разъясняющих порядок и законность изъятия органов, указывают многие авторы вне зависимости от национальной принадлежности и вероисповедания (Cantarovich F., 2005; Squifflet J.P., 2006; El-Shoubaki H. et al., 2006; Фомичева Е.В. с соавт., 2006).

М. Lundell с соавт. сделали вывод о том, что организационные меры для улучшения донорства должны предусматривать аудит смертности и состоятельности должностных лиц, ответственных за это направление, и признали важность активизации наряду с ними образовательной деятельности (Lundell M. et al., 2006). Постоянный образовательный процесс по вопросам донорства, выходящий за рамки традиционных программ обучения, имеет место в разных странах. Теоретическим посылом, закрепляющим подобные действия, явилось принятие в мае 2008 г. Всемирной Организацией здравоохранения и Трансплантационным Обществом Стамбульской декларации, в которой были определены основные принципы построения системы оказания трансплантологической помощи (Стамбульская Декларация [[http://rosatco.org/stambulwskaa\\_d.html](http://rosatco.org/stambulwskaa_d.html), accessed 18.03.2009]). В Декларации отмечено, что «...для преодоления недоверия и барьеров, неправильных представлений, мешающих в настоящее время развитию эффективного посмертного донорства для трансплантации, необходимы образовательные программы». В отечественной литературе также приводятся данные об отношении персонала медицинских учреждений к органному донорству, и обсуждается необходимость и эффективность проведения образовательных программ среди медицинского сообщества (Резник О.Н. с соавт., 2009; Филиппцев П.Я. с соавт., 2009; Логинов И.В., 2011).

Крайне существенным является обязательность выполнения работ по донорству для стационаров. Интересным в этом плане является опыт Республики Беларусь, где большую роль сыграла заинтересованность руководства республики (с привлечением прокуратуры, медицинской общественности, средств массовой информации и т.п.), что привело к достаточно быстрому становлению программы трансплантации (Руммо О.О. с соавт., 2010). Значимость системных, комплексных структурных преобразований в организации донорства демонстрирует Хорватия, которая в 2012 году по уровню посмертного донорства, в мировом регистре, оказалась на первом месте, опередив Испанию (Worldwide Actual Deceased Donors (pmp) 2012 (<http://www.irodat.org/?p=database#data>)). Создание



нормативных актов с учетом мирового опыта, ведение двухуровневой трансплантационной координации в донорских стационарах, системы стимуляции и контроля донорства, наряду с ответственностью за выполнение донорской программы привело к такому прорыву в данном направлении.

В отечественных источниках первое упоминание о трансплантационных координаторах приводится в диссертационной работе Мойсюка Я.Г. (1992), где даны первые алгоритмы трансплантационной координации. В последующем к этой теме обращались многие авторы (Багненко С.Ф. с соавт., 2006; Логинов И.В. с соавт., 2011; Щербук Ю.А. с соавт., 2011). Элементы трансплантационной координации внедрялись в различных формах во многих регионах нашей страны - Санкт-Петербург, Москва, Московская область, Новосибирск (Reznik O.N. et al., 2008; Багненко С.Ф. с соавт., 2010). Однако, несмотря на множество публикаций, и обсуждений (<http://www.transpl.ru>; <http://rosatco.org/>) тема трансплантационной координации, как фундамент построения эффективной системы донорства, в нашей стране широкого развития пока не получила.

### **1.3. Стандартные и расширенные органоспецифические критерии донора печени.**

#### **Модифицируемые и немодифицируемые факторы**

Организация донорского процесса начинается с получения информации о наличии потенциального донора. Зачастую потенциальные доноры не оказываются в сфере внимания донорской службы, из-за отсутствия информации и некомпетентности врачей реанимационного отделения (Жеребцов Ф.Г. с соавт., 2002). Информация о наличии потенциального донора, находящегося в состоянии смерти мозга, передаётся в донорский центр, при этом продолжается вентиляционная поддержка и терапия, направленная на сохранение гемодинамики с целью сохранить оптимальное кровообращение отдельных органов, и решить вопрос о донорстве.

Смерть мозга, критерии которой отражены в различных источниках (Уолкер А.Э., 1988; Стулин И.Д. с соавт., 2009; Стулин И.Д. с соавт., 2010), приводит к утрате эффективных центральных регуляторных механизмов. Для поддержания нормальной функции органов необходимо постоянное гемодинамическое и биохимическое мониторирование пациента со смертью мозга, так как это состояние сопровождается выраженными гемодинамическими и эндокринными нарушениями и способствует дисфункции жизненно-важных органов, и неизбежно вызывает их морфологические повреждения (Novitzky D., 1996; Krisch M. et al., 1999). Прекращение притока артериальной крови к головному мозгу приводит к нарушению нейроциркуляторной регуляции и служит пусковым механизмом для расстройства гомеостаза. При этом

развивается тканевая гипоксия, метаболический ацидоз, увеличивается проницаемость мембран, накапливаются метаболиты, вследствие чего возникают необратимые процессы в клетках печени и других органах (Howlett T.A. et al., 1989). Эндокринная система при смерти мозга реагирует резким высвобождением гормонов, что проявляется клиникой “вегетативной бури” (Букер А.И., Шуते Ю., 1981; Shemie S.D. et al., 2006)

Важнейшие медицинские мероприятия включают: восполнение и поддержание внутрисосудистого объема, стабильного артериального давления для обеспечения адекватной доставки кислорода к тканям, коррекцию анемии, ацидоза, гипернатриемии, гипопроотеинемии и полиурии, поддержание температуры тела (Сергиенко С.К. с соавт., 2010).

Адекватная оценка и кондиционирование потенциальных доноров должны быть первым звеном в процессе клинической трансплантации: раннее выявление потенциальных доноров, диагностика смерти мозга, раннее полное обследование донора, коррекция расстройств гемодинамики и гомеостаза (Powner D.J., Crommett J.W., 2003; Dictus C. et al., 2009; Полушин Ю. С. с соавт., 2009)

Селекция доноров по органоспецифическим критериям и использование функционально полноценного донорского органа является ключевым моментом в успешном результате трансплантации печени (Шумаков В.И. с соавт., 1991; Мойсюк Я.Г., 1992; Ploeg R. et al., 1993; Cardillo M. et al., 2006; Готье С.В. с соавт., 2008; Burroughs G.S., Busuttil R.W., 2009).

При отборе доноров необходимо придерживаться критериев, установленных центром трансплантации в соответствии с опытом центра и объемом выполняемых операций (Мойсюк Я.Г. с соавт., 2010). Пересадка органа, не соответствующего определенным критериям, может привести к первичному отсутствию его функции, что может повлечь за собой необходимость выполнения срочной ретрансплантации в ближайшем послеоперационном периоде, либо значительно затруднить и удорожить послеоперационное ведение, а зачастую привести к летальному исходу (Gonzalez F.X. et al., 1994; Carlis L. et al., 1995; Briceno J. et al., 2002; Briceno J. et al., 2005; Nikeghbalian S. et al., 2007; Salvalaggio P. R. et al., 2011; Sanjeev K., Akkina et al., 2012).

Идеальным донором принято считать молодого пациента до 45 лет, погибшего от изолированной травмы черепа с интактными органами брюшной и грудной полостей, отсутствием стеатоза, гемодинамических и биохимических нарушений на момент эксплантации (Metzger R.A. et al., 2003). Определения маргинальных, или субоптимальных, доноров отличаются крайней вариабельностью в зависимости от

стандартов того или иного трансплантационного центра (Сеска J.M., 2002; Feng S., 2006; D'Allesandro A.M., 2007)

До начала 90-х годов абсолютными противопоказаниями для изъятия печени, и других органов считались: доказанная системная инфекция, злокачественные опухоли, в том числе опухоли головного мозга, вирусные заболевания, известные анамнестические или клинические данные о наличии артериальной гипертензии или другого заболевания сердечнососудистой системы тяжелого течения. Кроме того, к обязательным органоспецифическими для печени критериям относили: возраст менее 50 лет, период ИВЛ до 5 суток, отсутствие заболеваний или травм печени, отсутствие эпизодов гипотензии или асистолии, отсутствие коагулопатии, нормальные биохимические показатели крови (Шумаков В.И. с соавт., 1981; Готье С.В. с соавт., 2008). Однако T.E. Starzl et al., 1976 показали, возможность трансплантации печени от доноров 60 лет. Появились сообщения о возможности использования трансплантатов не только от возрастных доноров, но и доноров с нарушениями биохимических показателей (Маковка L. et al., 1987). На, то, же указывают и другие авторы, наряду с возможностью использования доноров с нестабильной гемодинамикой и после остановки кровообращения (Avolio A.W. et al., 1991; Nguyen J.H. et al., 2009; Минина М.Г., 2012).

По мере увеличения количества трансплантаций от субоптимальных доноров в мировую практику было введено понятие «доноры печени с расширенными критериями» (ДПРК), в англоязычной литературе - ECD (extended criteria donors) (Feng S. et al., 2006; D'Allesandro A.M., 2007; Moysyuk J.G. et al., 2007). А результаты трансплантации органов от таких доноров показывают, что классические критерии идеального донора вовсе не абсолютны (Busutill R.W., 2005; Nguyen J.H. et al., 2009; Загайнов В.Е. с соавт., 2010), в результате во многих центрах ряд противопоказаний к посмертному донорству печени переводится из разряда абсолютных в относительные, или снимается вовсе.

Центры США к расширенным относят следующие критерии: возраст донора больше 55 лет, макровезикулярный стеатоз более 20 % и доноров с небьющимся сердцем (Cameron A., Busuttil R.W., 2005). В Национальном центре трансплантации печени Испании, расширенными критериями донора являются: возраст > 60 лет; макровезикулярный стеатоз > 30 %; длительное пребывание в отделении интенсивной терапии (> 7 дней); длительная гипотония (систолическое артериальное давление <60 мм рт.ст., более 1 часа); потребность в двух и более препаратах для поддержания артериального давления донора; время холодной ишемии более 12 часов; гипернатриемия; определенные маркеры опухолевого заболевания; положительные серологические маркеры для вирусного гепатита (В и С) (Lopez-Navidad A., Caballero F.,

2003). Изучение выживаемости большой когорты реципиентов после трансплантации установило ряд характеристик донора (Feng S. et al., 2006), которые по одному или в совокупности влияют на исходы трансплантации. К ним относят: возраст, пол, причина смерти, использование вазопрессоров, наличие стеатоза. На основании выявления вклада этих факторов и их взаимодействия была предложена формула для расчета Donor risk index (DRI) - индекса донорского риска.

В ней было выделены характеристики донора, которые значимо влияют на выживаемость реципиентов: возраст, рост, частичная или сплит-трансплантация, доноры после остановки кровообращения, расовая принадлежность, цереброваскулярная болезнь как причина смерти мозга, время холодовой ишемии и региональный обмен между центрами.

Была продемонстрирована связь значения DRI и выживаемости реципиентов (таблица 1).

**Таблица 1. Связь значения DRI и выживаемости реципиентов (Feng S. et.al., 2006)**

Донорский индекс риска	3 месяца	1 год	3 года
1,0 < DRI < 1,1	90,3(89,2-91,4)	85,0 (83,7-86,3)	78,7 (77,1-80,3)
1,1 < DRI < 1,2	89,9 (88,7-91,1)	83,6 (82,1-85,1)	75,3 (73,4-77,3)
1,2 < DRI < 1,3	88,5 (87,1-89,9)	83,2 (81,5-84,8)	75,3 (73,2-77,4)
1,3 < DRI < 1,4	88,8 (87,4-90,3)	82,3 (80,5-84,1)	74,1 (71,8-76,3)
1,4 < DRI < 1,5	86,4 (84,8-88,0)	79,7 (77,8-81,6)	71,1 (68,8-73,4)
1,5 < DRI < 1,6	86,3 (84,5-88,0)	79,9 (77,9-82,0)	70,6 (68,1-73,1)
1,6 < DRI < 1,8	84,4 (82,9-85,9)	76,9 (75,1-78,7)	66,8 (64,7-69,0)
1,8 < DRI < 2,0	83,4 (81,4-85,3)	75,8 (73,6-78,1)	65,6 (62,9-68,4)
2,0 > DRI	80,3(78,1-82,6)	71,4 (68,8-74,1)	60,0 (56,9-63,2)

Расчет DRI коррелирует с отдаленными результатами, но не может рассматриваться как предиктор непосредственного исхода трансплантации. Известны и другие шкалы объективной оценки донорских факторов, более простые. Например, шкала, предложенная R. Busuttil (Busuttil R.W. et al., 2006), в которой проведено выделение

наиболее значимых факторов донора, влияющих на выживаемость реципиентов. Для вычисления – «donor index» (DI) прибавляется по одному баллу на каждый из критериев – факторов риска: возраст более 55 лет; время, проведенное в стационаре - более 5 суток; время холодовой ишемии - более 10 часов; время тепловой ишемии - более 40 минут (таблица 2).

**Таблица 2. Расчет показателя DI. (Busuttil R.W. et al., 2006)**

Расширенные критерии	Donor score
Возраст донора более 55 лет	0 - нет расширенных критериев
Длительность пребывания в реанимации > 5 дней	1 - донор с одним критерием
Время холодовой ишемии > 10 часов	2 - донор с двумя критериями
Время вторичной тепловой ишемии > 40 минут	3 - донор с тремя критериями
	4 - донор, имеющий четыре критерия

Система MELD (Model For End Stage Liver Disease) позволяет оценить прогноз для пациентов находящихся в листе ожидания на трансплантацию печени, однако она не учитывает характеристики донора. Вполне очевидно, что и факторы реципиента - возраст, диагноз, MELD-статус; операционные факторы - величина кровопотери, время тепловой ишемии трансплантата и другие так же оказывают определенное влияние на результат трансплантации. Но только совместная оценка рисков донора и реципиента может более точно прогнозировать результат трансплантации печени (Cameron A.M. et al., 2006; Salvalaggio P.R. et al., 2012; Мойсюк Л.Я и соавт., 2012; Шкалова Л.В., 2012)

Очевидно, что допустимые границы расширения донорских критериев до сих пор не определены, напротив, под этим термином понимается набор критериев в зависимости от опыта и возможностей конкретного центра (Maluf D.G. et al., 2006; D'Allesandro A.M., 2007; Мойсюк Я.Г. с соавт., 2010). Донорские факторы целесообразно подразделять на немодифицируемые (возраст, стеатоз, биохимические отклонения) и модифицируемые (гемодинамика, гипернатриемия, время холодовой ишемии). Остановимся более подробно на значимости некоторых, наиболее важных из них.

**Возраст донора.** Трансплантация печени от доноров старшей возрастной группы вынужденно завоевывает все больше сторонников. В Евротранспланте средний возраст донора печени удвоился - с 26-ти лет в 1990 году до 53-х лет в 2009 году (Leo Rogers and Axel Rahmel, 2011). В противоположность другим органам, печень может быть менее восприимчива к старению благодаря большому функциональному резерву, способности к регенерации и двойному кровоснабжению, которое превышает её метаболическую потребность, особенно в случае, если донор здоров (Popper H., 1986). Например, в Испании количество доноров старше 60 лет доходит до 30%, а в США эта цифра

составляет 13,3% (Chang G.J. et al., 2003). W.Wall с соавт. проведя сравнительный анализ пересадок трансплантатов, полученных от доноров, старше 50 лет, и от более молодых, пришел к выводу, что выживаемость реципиентов достоверно не отличалась (Wall W.J. et al., 1990). Не было отмечено также достоверного различия и по числу первично нефункционирующих трансплантатов (Mor E. et al., 1992; Gabato M. et al., 2010; Singhal A. et al., 2010). Ряд исследователей считает возможным использование органов от доноров старше 60 лет (Mora N.P. et al., 1988; Terperman L. et al., 1989; Zapletal C. et al., 2005). R. Ploeg с соавт., исследовав результаты 330 трансплантаций, отмечает, что возраст старше 50 лет представляет больший риск для реципиента (Ploeg R.J. et al., 1993). Разные точки зрения на возраст донора во многом обусловлены тем, что существует комплекс причин, влияющих на функцию трансплантата. Фактором риска при этом является в первую очередь наличие атеросклеротических изменений сосудов, что может стать причиной серьезных сосудистых осложнений в послеоперационном периоде (Emre S. et al., 1996; Grande L. et al., 1998; Grazi G.L. et al., 2001; Petridis I. et al., 2008; Ravaoli M. et al., 2009). Следующим фактором риска использования доноров старшей возрастной категории является возможное наличие скрытых форм рака (рак почки, простаты или шейки матки и т.п.) Что требует по возможности проведения скрининга маркеров онкопроцесса и тщательной ревизии перед началом эксплантации.

Считается, что донорские органы старшей возрастной группы, более чувствительны к повреждающему действию ишемии и реперфузии, обладают сниженной синтетической и регенеративной способностью, имеют более длительный период восстановления функции трансплантата (Yersiz H. et al., 1995; Cameron A. et al., 2006).

Ряд авторов рекомендуют использовать донорские органы без ограничений по возрасту, если определяются нормальные показатели функции печени и отсутствует стеатоз (Romero C.J. et al., 1999; Ballarin R. et al., 2010; Kim D.Y. et al., 2010).

Существует мнение, что сам по себе пожилой возраст донора не является причиной неблагоприятного результата трансплантации, а сочетание пожилого возраста с другими неблагоприятными факторами представляют такую опасность. Так сочетание возраста, стеатоза и длительное время холодовой ишемии оказывают негативное влияние на выживаемость трансплантата. (Busuttil R.W., Tanaka K., 2003). Ряд авторов отмечают значительное снижение выживаемости трансплантата от возрастных доноров при пересадках реципиентам с гепатитом С, отмечая быстрый возврат гепатита и, в том числе, развитие гепатоцеллюлярной карциномы в трансплантате (Busquets J. et al., 2001; Russo M.W. et al., 2004; Selzner M. et al., 2009). Предельно допустимый возраст доноров остается дискуссионным.

По рекомендации А.М. D'Allesandro (D'Allesandro А.М., 2007), использование доноров старше 60 лет возможно только при следующих обстоятельствах:

- срок холодовой ишемии менее 6 часов (при консервации UW-раствором);
- отсутствие других факторов риска, таких, как стеатоз;
- отсутствие у реципиента вирусного поражения В или С;
- оценка реципиента по шкале MELD менее 20 (при оценке более 20 - увеличение вероятности дисфункции трансплантата).

**Жировой гепатоз (стеатоз)** донорской печени оказывает существенное влияние на послеоперационную функцию трансплантата (Garcia Urena M.A. et al., 1998; Feng S. et al., 2006; Durand F. et al., 2008). Известно, что характер и выраженность предсуществующей жировой дистрофии печени влияет на функциональные и регенераторные процессы, вызывая плохое функционирование или даже не функционирование пересаженного органа (Ploeg R.J. et al., 1993; Selzner M., Clavien P.A., 2001; Kusyk V.D. et al., 2003).

Распространенность жирового гепатоза у доноров составляет от 13 до 66 % (Imber C.J. et al., 2002). По данным многих авторов наличие выраженной жировой дистрофии в донорской печени часто сопровождается развитием первично нефункционирующего трансплантата. (Moore F.D. et al., 1960; Alexander J.W., Vaughn W.K., 1991; Moritz M.J. et al., 1982; Fishbein T.M. et al., 1997; Nocito A. et al., 2006 ; D'Allesandro А.М., 2007).

Т. Fukumori с соавт. сообщают, что перегруженные жиром гепатоциты чаще повреждаются в процессе консервации. Жировые включения, особенно в эндотелии, суживают сосудистый просвет, увеличивая тем самым сосудистое сопротивление и ухудшая микроциркуляцию в печени. Кроме того, холестерол, включенный в структуру клеточных мембран, при снижении температуры кристаллизуется, вызывая их повреждение. Все это приводит к развитию печеночной недостаточности в послеоперационном периоде (Wagensveld B.A. et al., 1995; Fukumori T. et al., 1999). Микросферы жировых капель могут закупоривать синусоидальные пространства, жировые включения уменьшают энергетические возможности в течение консервации органа, уменьшая количество восстанавливаемой АТФ (Fukumori T. et al., 1999; Berthiaume F. et al., 2008). Следствием этого является усиление дисфункции Купферовских клеток, а также увеличение адгезии и миграция лейкоцитов, усиливается выраженность кислородного взрыва и дисфункции клеток эндотелия после реперфузии (Busuttill R. W., Tanaka K., 2003; Berthiaume F. et al., 2008). Поэтому вполне оправданы опасения при принятии решения о трансплантации таких органов (Angelico M., 2005; D'Allesandro А.М., 2007; Rey J.W. et al., 2009). Гепатозная печень наиболее чувствительна к консервации и ишемическо-реперфузионным повреждениям (ИРП). Это ведет к предрасположенности к

ранней дисфункции трансплантата (РДТ) и первично нефункционирующему трансплантату (ПНФТ). По данным литературы, у печени с гепатозом более 30% вероятность развития ПНФТ составляет 25% (D'Allesandro A.M., 1991; Yang S., 2001).

Повышенная, умеренно или значительно повышенная экзогенность печени по данным УЗИ чаще всего соответствует различной степени выраженности гепатоза (Ким Э.Ф., 2007; Готье С.В. и соавт., 2008). Использование УЗ-критериев оценки стеатоза позволяет с высокой точностью оценить состояние паренхимы печени донора (Камалов Ю.Р. и соавт., 2011). Ультразвуковые исследования проведенные E.M. Lang et al. (1990) у 48 мультиорганных доноров, показали данные, которые совпали с биопсийными и интраоперационными результатами. Примерно у 30% доноров при УЗИ диагностируют те или иные отклонения от нормы, что позволяет судить о возможности использования печени и других органов для трансплантации (Tandon B.N. et al., 1987). Ультразвуковой скрининг у маргинальных доноров может приводить к значительной экономии трудовых и госпитальных ресурсов (Шумаков В.И. с соавт., 2006) и является диагностическим критерием жировой дистрофии печени, совпадающим с гистологическими данными с точностью до 85,7% (Ким Э.Ф., 2007).

Гистологически жировая инфильтрация может быть разделена на две категории:

1. Макровезикулярная инфильтрация (крупнокапельная или мелкокапельная) когда вакуоли жира заполняют цитоплазму гепатоцита, оттесняя ядро клетки к периферии.
2. Микровезикулярная инфильтрация - мелкие пылевидные включения в цитоплазме гепатоцита., не нарушающие структуру клетки.

Количественная оценка стеатоза базируется на процентном определении доли гепатоцитов, имеющих жировые включения, поэтому морфологическая оценка донорской печени до трансплантации может явиться крайне важным аспектом отбора донора (D'Alessandro A.M. et al., 1991; Feng S., 2008; Галанкина И., Зимина Л., 2011). Вместе с тем, наличие стеатоза в биоптате у потенциального донора, не всегда является противопоказанием к ОТП (Loinaz C., 2000; Spitzer A. L. et al., 2010).

Дефицит органов вынуждает расширять показания к трансплантации донорской печени с жировым гепатозом (Mueller A.R. et al., 1999; Yersiz H. et al., 2013). K.Yoong с соавторами исследовали 116 больных после ретрансплантации печени. При этом полученные для реципиентов донорские органы были разделены на 4 группы в зависимости от степени микровезикулярного стеатоза. В нулевую группу вошли органы без признаков стеатоза. К 1-й группе были отнесены трансплантаты, в которых степень стеатоза составила до 33% гепатоцитов, ко 2-й — от 33 до 66%, к 3-й — более 66%. В 3-ей группе в 100% случаев развилась функциональная недостаточность печени, а годовичная



выживаемость трансплантатов составила всего 20%. Во 2-й группе выживаемость составила 57%, а функциональная недостаточность - 59% (Yoong K.F. et al., 1999).

По данным ряда других авторов, микровезикулярный стеатоз не должен служить противопоказанием к трансплантации печени, поскольку гепатоциты с такой жировой дистрофией менее подвержены ишемическим повреждениям (D'Allesandro A.M., 2007; McCormack L. et al., 2007). С другой стороны, макровезикулярный или смешанный стеатоз трансплантата, превышающий 60 %, обуславливает первичное отсутствие функции трансплантата (Fishbein T.M. et al., 1997; Nocito A. et al., 2006) и рассматривается как противопоказание к трансплантации. Результаты трансплантации органа с умеренным стеатозом (от 30 до 60 %) более вариабельны. Поэтому, учитывая увеличение количества реципиентов, умеренный стеатоз больше не рассматривается как противопоказание для трансплантации. Эти органы могут быть использованы для операции, если отсутствуют другие факторы риска со стороны донора (Loinaz C., Gonzalez E.M., 2000; Verran D. et al., 2003; Spitzer A. L. et al., 2010; Graaf E.L. et al., 2012).

Так печень с умеренной и тяжелой степенью стеатоза часто ассоциируется с высокой вероятностью развития ПНФТ при наличии таких факторов, как длительный период ишемии (>12 часов) и пожилой возраст донора (Verran D. et al., 2003; Angelico M., 2005). Имеются данные и об обратимости стеатоза после трансплантации печени (Li J. et al., 2009). Выраженность клеточного некроза коррелирует с жировой инфильтрацией, возрастом донора, временем холодовой ишемии, и в меньшей степени, с продолжительностью пребывания донора в реанимации. Частота развития первичной дисфункции трансплантата – первично нефункционирующий трансплантат выше в группе доноров с тяжелым ишемическим повреждением печени (Скипенко О.Г., 1997).

В литературе также отмечается ценность изучения биопсии печени, с точки зрения оценки морфологической картины органа до его имплантации для определения выраженности патологических изменений, и целесообразности трансплантации (Minervini M.I. et al., 2009; Crowley H. et al., 2000; Adani G.L. et al., 2006; Готье С.В. с соавт., 2008; Ravaioli M. et al., 2009).

Наибольшее внимание при гистологическом исследовании уделяется выраженности стеатоза (Verat D. et al., 2003; Feng S., 2008; Verat D. et al., 2008; Галанкина И., Зими́на Л., 2011). Все это указывает на высокую значимость срочных морфологических исследований в принятии решения о трансплантации и прогноза функции печени в послеоперационном периоде (Хубутя М.Ш., Рябоштанова Е.И. с соавт., 2012).

Однако в США только в 27.8 % случаев используется срочная биопсия для оценки пригодности донорской печени (Nocito A. et al., 2006). В Великобритании биопсия для

принятия решения о возможности трансплантации печени не используется 50 % хирургов (Imber C.J. et al., 2002).

В отечественной литературе описаны шкалы только макро - (визуальной) и микроскопической (гистологической) оценки трансплантата, без учета других критериев донора. При этом малопонятна, на чем основана оценка вклада каждого применяющегося параметра, авторами отмечается слабая корреляция между макроскопической хирургической оценкой и реальной степенью стеатоза, при выраженности последнего больше 35%. В сомнительных случаях рекомендуется проведение предоперационной биопсии (Хубутия М.Ш. с соавт., 2012).

В связи с этим интерес представляет экспресс-протокол количественной морфологической оценки печени посмертного донора, разработанный для определения ее пригодности для трансплантации (Шкалова Л.В., 2012).

Вопрос о достаточности оценки стеатоза с точки зрения пригодности органа для трансплантации на основании визуальных признаков хирургом, выполняющим трансплантацию, остается открытым (Angele M.K. et al. 2008; Yersiz H. et al., 2013).

**Биохимические показатели.** Такие показатели, как уровень в крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) отражают степень клеточного повреждения, как гепатоцитов, так и других клеток организма. Высокий уровень ферментемии может указывать на травматические или гипоксические повреждения клеток различных тканей, а также на острое или хроническое заболевание печени вирусной или другой этиологии, которые должны быть исключены всеми доступными методами, включая биопсию. Эти показатели широко используются для предварительной оценки функции печени, хотя корреляции между качеством печеночного трансплантата и уровнем ферментемии выявлено не было (Winkel P. et al., 1975; Shimada M. et al., 1992). В то же время при отсутствии в анамнезе заболеваний печени нормальные биохимические показатели крови не исключают наличия у потенциальных доноров стеатоза печени, особенно при избыточном индексе массы тела (ИМТ) (Rinella M.E. et al., 2001; Шкалова Л.В., 2012).

Было отмечено достоверное влияние на годовую выживаемость реципиентов, получивших орган от доноров с высоким уровнем гамма-глутамилтрансферазы (γ-ГТ) (Makowka L. et al., 1987; Burdelski M. et al., 1987; Pruim J. et al., 1989)

Уровень билирубинемии является важным показателем (Герок В., 2009). Алгоритм дифференциальной диагностики при гипербилирубинемии у донора не отличается от общеклинического. Повышение концентрации билирубина требует детального инструментального и лабораторного обследования потенциального донора с целью

исключения заболевания печени, служащего противопоказанием к ее трансплантации. (Herrera F.J. et al., 1990; Laker M.F., 1990; Hawker F., 1991; Готье С.В. с соавт., 2008)

**Артериальная гипотензия** - это хорошо известная манифестация состояния смерти мозга, приводящая к гипоперфузии и ишемии внутренних органов, в частности печени. Гиповолемиа может являться следствием абсолютной недостаточности объема циркулирующей жидкости или следствием снижения периферического сопротивления, а также полиурии (Robertson K.M. et al., 1982; Powner D.I. et al., 1989).

Оптимальным объемом циркулирующей крови (ОЦК) для потенциального донора является нормоводемический (Powner D.I. et al., 1989). Длительная гипотензия и остановка сердечной деятельности приводят к недостаточной перфузии органа и его ишемическому повреждению уже в организме донора. Для получения полноценных органов важным условием является стабильное состояние гемодинамики донора в течение кондиционирования и во время донорской операции. У 20% потенциальных доноров без активной поддержки, остановка сердца происходит через 6 часов после постановки диагноза “смерть мозга”, а через 24 часа, этот процент увеличивается до 50% (Hauptman P.J., O'Connor K.J., 1997). Продолжительная гипотензия и нестабильная гемодинамика, а также эпизоды асистолии могут быть причиной дисфункции трансплантата. Интенсивная инотропная поддержка – косвенная причина этого (Busuttill R.W., Tanaka K., 2003). Для поддержания гемодинамики используются прямые и непрямые катехоламины, а также вазопрессоры. Известно, что гемодинамические эффекты допамина имеют дозозависимый эффект. При низких дозах (до 3 мкг/кг/мин) препарат воздействует на допаминергические рецепторы, при этом основное действие приходится на почечный кровоток. При увеличении дозы препарат действует на адренорецепторы, и проявляя свое влияние на системную гемодинамику. По экспериментальным данным J.A. Giullian, при увеличении доз допамина в диапазоне от 3 до 30 мкг/кг/мин линейно увеличивается объемная скорость кровотока по печеночной артерии и воротной вене (Giullian J.A. et al., 2000). Этот факт в исследованиях на лабораторных животных подтверждают Po-Yin Cheung, Barrington K.J. (2001). Клинические исследования демонстрируют ухудшение функции трансплантата при увеличении доз допамина свыше 6 мкг/кг/мин. (Mimeault R. et al., 1989), это подтверждают и более поздние данные, но с дозами свыше 10 мкг/кг/мин (Markmann J.F. et al., 2001). Использование прямых катехоламинов, в частности норадреналина, в зарубежной практике имеет лучшие показатели исхода трансплантации, по сравнению с вазопрессорами (Cuende N. et al., 2005) А при использовании чрезмерно высоких доз вазопрессоров отмечается ухудшение показателей начальной функции трансплантата (Ray R.A. et al., 1988). Для стабилизации гемодинамики также

рекомендуется введение трийодтиронина, кортизола и инсулина (Robertson K.M. et al., 1982; Novitzky D. et al., 1987; Howlett T.A. et al., 1989; Powner D.I. et al., 1990). Кроме того, используют ингибиторы протеаз, антиоксиданты, мембранные стабилизаторы, антикоагулянты, которые улучшают перфузию тканей и снижают риск ишемических повреждений органа (Parks D.A., Granger D.N., 1983; Gutteridge J.M.C., Halliwell B., 1990; Hendry P.J. et al., 1992). Такая целенаправленная и сбалансированная терапия, начатая как можно раньше, позволяет значительно снизить риск возникновения ранней дисфункции трансплантата, полученного от гемодинамически нестабильного донора (Загайнов В.Е. с соавт., 2009; Chamorro C. et al., 2009; Franklin G.A. et al., 2010).

**Гипернатриемия.** Для прогноза начальной функции трансплантата печени наиболее значим уровень натрия в сыворотке донора (Готье С.В. с соавт., 2008; Мойсюк Я.Г. с соавт., 2010), который косвенно отражает содержание иона внутри гепатоцита. Гипернатриемия встречается у 59 % доноров, а гипокалиемия - в 91 % наблюдений (Powner D.J. et al., 2000). Эти изменения чаще всего являются результатом предшествующего лечения пациента с повреждением головного мозга или результатом смерти мозга. Применение гипертонических растворов и диуретиков для профилактики отека головного мозга приводит к увеличению содержания натрия в сыворотке крови. Гипернатриемия может быть следствием «несахарного диабета», развивающегося при смерти мозга (Materials of Canadian Council for Donation and Transplantation, 2004).

Гипернатриемия указывает на серьезные нарушения водно-электролитного баланса, отрицательно влияет на функцию гепатоцитов и способствует их повреждению в процессе консервации и реперфузии (Carini R. et al., 1955; Briceno J. et al., 1999; Carini R. et al., 1999; Burroughs G.S., Busuttill R.W., 2009). Многочисленные исследования говорят о том, что гипернатриемия у донора отрицательно влияет на функцию трансплантата и риск его потери. Это связано с клеточным повреждением гепатоцитов из-за повышения осмотического давления, являющимся важным фактором при реперфузии. Причинами гипернатриемии могут быть нарушения водного баланса и развитие несахарного диабета у потенциального донора (Figueras J. et al., 2006)

В исследовании, доноров с повышенным и скорректированным уровнем натрия установлено, что у пациентов с гипернатриемией ( $\text{Na}^+ < 155$  ммоль/л) риск ПНФТ составляет 18,5%, в то время, как при нормальном уровне натрия – всего 3, 4%. При коррекции гипернатриемии до трансплантации и начала консервации такого роста частоты ПНФТ не отмечалось (Totsuka E., 1999).

A.W. Avolio et al. один из первых высказал мысль о неблагоприятном влиянии уровня натрия сыворотки донора на исход трансплантации (Avolio A.W. et al., 1991). F.X.

Gonzales et al. в последующем показал корреляцию гипернатриемии и частоты дисфункции трансплантата (Gonzales F.X., Rimola A., 1994). В исследовании, проведенном E. Totsuka, была проанализирована ранняя функция трансплантата и выживаемость в течение 90 дней. Выявлено, что наибольшее число потерь до 33 % в первые 30 суток связано с уровнем натрия сыворотки крови более 155 ммоль/л (Totsuka E. et al., 1999). При этом пиковые значения цитолитических ферментов значимо выше как в группе с повышенным натрием, так и в группе с пиковым значением выше 155 ммоль/л, с последующим снижением менее 155 ммоль/л на момент изъятия. Сходные данные получены и в ряде других исследований (Figueras J. et al., 1996; Attia M. et al., 2008). Однако при анализе 1013 случаев с уровнем сывороточного натрия у доноров менее 160 ммоль/л, 160 ммоль/л и более 170 ммоль/л. R.S. Magnus et al. не отметили существенных отличий в выживаемости трансплантатов в сроки до 1 года после ОТП (Mangus R.S. et al., 2010). Схожие результаты отмечены при изучении непосредственной и краткосрочной выживаемости 250 трансплантатов печени (Cywinski J.B. et al., 2008). Из приведенных данных следует, что верхняя граница уровня натрия у донора печени, допускающая выполнение трансплантации до настоящего времени четко не определена и этот показатель варьирует в различных центрах.

**Доноры с «небьющимся сердцем» представляют собой особую категорию ДПРК.** Ранее в мировой литературе применялся термин NHBD (Non-heart-beating donation), тогда как сегодня наиболее известным является термин DCD (donor after cardiac death). Критический дефицит органов все чаще вызывает необходимость использовать доноров с «небьющимся сердцем» в том числе и для изъятия печени (Krom P.A.F. et al., 1989; Laker M.F., 1990; United Network for Organ Sharing. Scientific registry date 1999; Reich D.J. et al., 2000). По данным ряда авторов, использование DCD является реальным потенциалом повышения донорского пула на 10–20%. Но при этом повышается риск ишемической холангиопатии и частоты развития ранней дисфункции трансплантата вплоть до ПНФТ (Muiesan P. et al., 2005; Deshpande R., Heaton N., 2006).

Органы, полученные от неконтролируемых доноров с «небьющимся сердцем» больше подвержены ишемическим повреждениям и представляют больший риск для реципиента в связи, с чем данная группа доноров является менее привлекательной для трансплантации печени. Установлено, что время первичной тепловой ишемии не должно превышать 30 минут (Casavilla A. et al., 1995; Suarez F. et al., 2008).

В Испании, в случае острой смерти вне госпиталя кардиопульмональная поддержка осуществляется, ещё до доставки в госпиталь, используя для этой цели кардиопульмональный байпас, для экстракорпорального кровообращения, проводится

оксигенация и глубокая гипо- или нормотермия (D'Alessandro A.M. et al., 1995; Alvarez J. et al., 1999; Sanchez-Fructuoso A.I., 2003).

Используемые инвазивные методы позволяют поддерживать микроциркуляцию жизненноважных органов до их извлечения (Reich D.J. et al., 2000). С целью улучшения качества органа используются различные методы перфузии, консервации, и охлаждения органов до изъятия из тела умершего.

В последующем в литературе появились сообщения об использовании аппаратов искусственного кровообращения для работы с асистолическими донорами. На первых этапах использовалась сочетание искусственного кровообращения с гипотермией, которое не принесло ожидаемого результата. Дальнейшим шагом явилось использование нормотермической экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) для получения трансплантатов печени и поджелудочной железы (Casavilla A. et al., 1995; Otero A. et al., 2003; Magliocca J.F. et al., 2005). Идея нормотермической перфузии заключается в доставке адекватного количества кислорода к тканям.

Появление применения аппаратных методик перфузии органов может решить вопрос длительного хранения органа на этапе консервации. Butler et al. продемонстрировали возможности нормотермической перфузии удаленной печени с помощью аутологичной крови и питательных веществ для адекватного хранения на протяжении 72 часов (Butler A.J. et al., 2002). Голландские исследователи из Гронингена опубликовали результаты использования аппарата нормотермической перфузии печени - Liver Assist R (Organ Assist, Groningen, The Netherlands) . В результате проведенного исследования был сделан важный вывод о возможности поддержания жизнеспособности трансплантатов печени от DCD. (S. op den Dries et al., 2013).

В нашей стране применение нормотермической ЭКМО для получения почек от доноров «с небьющимся сердцем» начато в 2009 году (Багненко С.Ф. с соавт., 2009; Багненко С.Ф с соавт., 2010). В последующем данная технология получила применение для получения трансплантатов почки печени, и поджелудочной железы (Минина М.Г. с соавт., 2012; Gubarev K.K. et al., 2012). Безусловно, применение данной методики представляет определенный интерес в плане расширения донорского пула, но экономическая целесообразность из-за высокой стоимости процедуры, достаточно спорна, тем более при абсолютно недостаточном использовании основного донорского ресурса - доноров с установленным диагнозом «смерть мозга».

Кроме того следует отметить, что исследования последних лет показали, выживаемость трансплантатов и реципиентов полученных от контролируемых DCD значительно уступает таковым при использовании стандартных доноров (Mateo R. et al.,

2006; Fujita S. et al., 2007). При этом риск потери печеночного трансплантата при использовании DCD возрастает в 1,85 раза, ишемическая холангиопатия встречается в 13–37% случаев применения DCD против 1–20% при трансплантации от доноров со смертью мозга (Seehofer D. et al., 2013).

#### **1.4. Варианты техники эксплантации печени**

В середине 80-х годов T. Starzl с соавт. разработали две методики изъятия печени при мультиорганной эксплантации: стандартную и быструю (Starzl T.E. et al., 1984; Starzl T.E. et al., 1987). Обе они завоевали популярность в большинстве трансплантационных центров мира. Стандартная техника предполагает поэтапную препаровку элементов гепатодуоденальной связки и начальную мобилизацию печени при сохраненном кровообращении. Прекращение искусственной вентиляции легких происходит по завершении мобилизации органов. Затем начинается перфузия печени и других органов брюшной полости и забрюшинного пространства охлажденным консервирующим раствором, через брюшную аорту и нижнюю брыжеечную вену, одновременно через восходящую аорту выполняется отмывание сердца кардиopleгическим раствором. При быстрой методике изъятия препаровка сосудистых образований происходит в бескровном поле после отмывания органов холодным консервирующим раствором «in situ» через абдоминальный отдел аорты. Этот метод применяется у доноров с нестабильной гемодинамикой, а также в случае внезапной остановки сердечной деятельности при стандартной методике (Billat O. et al., 1995; Starzl T.E. et al., 1987; Шумаков В.И. с соавт., 2006). В отечественной литературе одна из первых работ полно освещающая именно технические аспекты донорского этапа трансплантации печени появилась в 1997 году (Скипенко О.Г., 1997).

Определённый интерес, в том случае если органы направляются в один трансплантационный центр, представляет оригинальная техника тотальной эвисцерации органов брюшной полости. По этой методике все абдоминальные и забрюшинные органы (печень, почки, поджелудочная железа, кишечник) единым блоком извлекаются из тела донора и отделяются друг от друга на отдельном столе (Canway M.B. et al., 1990; Nakazato P.Z. et al., 1992).

Внимания заслуживает техника A. Baranski, получившая свое распространение во многих странах Европы, ориентированная в первую очередь на эксплантацию поджелудочной железы (Baranski A., 2009). Основная идея этого способа уменьшение травматизации ткани железы, которая, по мнению автора неизбежна при стандартной методике. После выполнения широкой стерно-лапаротомии с отсечением диафрагмы

справа и слева от передней грудной стенки, рассекается брюшина по ходу правого латерального канала и над 12-перстной кишкой, выполняется мобилизация кишечника и двенадцати перстной кишки – расширенный маневр Кохера, что позволяет осуществить доступ к брюшному отделу аорты и нижней полой вене (НПВ). Далее выполняются выделение основных инфраренальных сосудов и верхней брыжеечной артерии, после чего становятся доступными следующие сосуды и образования: инфраренальная часть аорты, нижняя полая вена, нижняя брыжеечная артерия (НБА), нижняя брыжеечная вена (НБВ), чревный ствол и сплетение, подвздошные сосуды. Далее выполняется мобилизация магистральных сосудов с подготовкой их к канюляции. Перевязывается и отсекается нижняя брыжеечная вена. При малом расстоянии между нижней брыжеечной артерией и бифуркацией, для удобства канюляции, НБА перевязывается и пересекается. После мобилизации левой доли печени и вскрытия малого сальника с пересечением печеночно-желудочной связки рассекаются ножки диафрагмы для доступа к поддиафрагмальному отделу аорты. При этом освобождается и берется на лигатуру абдоминальная часть пищевода с отведением его влево. В последующем производится препаровка и разделение элементов печеночно-двенадцатиперстной связки. Вскрывается и промывается желчный пузырь.

При абдоминальной эксплантации А. Baranski предлагает придерживаться следующей последовательности изъятия абдоминальных органов: тонкая кишка, поджелудочная железа, печень, почки. Поэтому после канюляции и холодной перфузии выполняется рассечение желудочно-ободочной связки и скелетируется желудок по малой и большой кривизне с последующим отсечением, с помощью сшивающего аппарата, сразу за пилорическим отделом, после чего желудок отводится кверху. Пересекается 12-п кишка в горизонтальной ее части, освобождается нисходящая часть ободочной кишки, и кишечник отводится книзу, полностью обнажая поджелудочную железу. Далее производится окончательная мобилизация железы вместе с селезенкой, после разделения сосудов печени и поджелудочной железы отсекается верхняя артерия – панкреатодуоденальный комплекс удаляется. Далее производится окончательная мобилизация печени и ее эксплантация по общепринятой методике. Длительность такой операции составляет 3-3,5 часа.

Особенно большой дефицит донорских органов отмечается для реципиентов детской возрастной группы, что заставляет прибегать к сегментарной трансплантации (Millis J.M. et al., 2000). Н. Bismuth впервые описал методику уменьшения объема печени с помощью «reduced size liver» (передней и задней сегментарной резекции); при этом



нижняя полая вена оставалась с редуцированным остатком печени (Bismuth H., Houssin D., 1984; De Hemptinne B., Salizzoni M., 1988; Tan K.C., Otte J.B., 1988).

Впервые операцию сплит-трансплантации (Splitting-transplantation) выполнил в Ганновере 1988 году R. Pichlmaier. Используя один орган, он выполнил трансплантацию 2-х летнему ребёнку с билиарной атрезией и 63-х летней женщине с первичным билиарным циррозом (Pichlmaier R. et al., 1988). Разделение печени на две части осуществляется либо “in situ” при сохраненном кровообращении у донора, либо уже после изъятия “ex situ” отмытой консервантом печени (Pichlmaier R. et al., 1988).

При этом используется только стабильный донор, отвечающий стандартным критериям, на котором возможно разделение печени в течение от полутора до двух с половиной часов. Если донор окажется не стабильным во время этих манипуляций, то процесс разделения паренхимы прекращается и используется обычная методика мультиорганного изъятия. Выживаемость пациентов при получении трансплантата “ex situ” значительно ниже показателей методики “in situ” и составляет 63% и 92%, соответственно (Rogiers X. et al., 1996).

Только в 1995 году во Франции и в Германии были представлены результаты, полученные при сегментной трансплантации сопоставимые с результатами пересадки целого органа что, конечно, стимулировало развитие этого направления (de Ville de Goyet J., 1995; Rogiers X. et al., 2002).

Как утверждают авторы, эти результаты не бесспорны и напрямую не связаны с различными манипуляциями. Очевидно, исход зависит от первоначального качества трансплантата (X. Rogiers et al., 1996).

Более безопасны долевые сплиты, и они могут рассматриваться, как нормальный способ трансплантации печени (Broering D.C. et al., 2005).

Однако, сплит-(adult) - для двух взрослых реципиентов требуют более высоких технических навыков и знания в вариантной анатомии от хирургов, и должны выполняться в центре с большим опытом. Кроме того, сплит-трансплантация печени для двух взрослых реципиентов, выполнима у лишь у 15% трупных доноров (Kilic M. et al., 2001; Zamir G. et al., 2002). Учитывая различные размеры трансплантатов, при использовании сплит-трансплантата имеется риск синдрома малого размера трансплантата, что требует более тщательного подбора пары донор-реципиент. Также отмечено, что частота билиарных осложнений при сплит-трансплантациях выше по сравнению с трансплантацией целой печени до 26%. Однако, в основном показано, что исходы сплит-трансплантаций и пересадок целой трупной печени эквивалентны (Broering D.C. et al., 2002; Ghobrial R.M. et al., 2000).

Результаты, полученные при использовании этой методики, позволяют надеяться, что в будущем, с целью уменьшения дефицита органов, при наличии стабильного донора, хирургические бригады будут отдавать предпочтение сплит-трансплантации печени, которая позволяет выполнить две операции двум реципиентам. В нашей стране сплит-трансплантация впервые выполнена в 2008 году и пока не получила широкого распространения (Готье С.В. с соавт., 2008).

### **1.5. Ишемическо-реперфузионное повреждение (ИРП) и ранняя дисфункция трансплантата**

ИРП – наиболее частая причина ранней дисфункции трансплантата (РДТ), – как правило, разрешается самостоятельно, если выражено минимально или умеренно (Williams J., 1990; Цирульникова О.М., 2004). Установлено, что время тепловой ишемии более 45 минут в сочетании с длительной холодной ишемией приводит к тяжелому или необратимому повреждению трансплантата (Готье С.В., 2008; Totsuka E. et al., 2004). ИРП – это сложный мультифакторный процесс, имеющий в своей основе стадийность происходящих взаимодействий между клетками иммунной системы и целым рядом различных молекул. Результатом чего является развитие РДТ печени и снижение выживаемости реципиентов. Первая стадия повреждения печеночного трансплантата – ишемическая. Прекращение синтеза АТФ вызывает угнетение деятельности энергозависимой Na/K помпы, в результате чего в клетке нарушается баланс жидкости и ионов: происходит внутриклеточное накопление натрия и как следствие развивается отек клеток, нарастает локальный ацидоз, который приводит к повреждению клеточных структур и к нейтрофильной инфильтрации. Попадая в паренхиму, нейтрофилы осуществляют лизис клеточных мембран. Наибольшее повреждение паренхимы печени посредством нейтрофилов происходит во время реперфузии (Lentsch A. B. et al., 2000).

Вторая стадия повреждения печеночного трансплантата – реперфузионная, возникающая при пуске кровотока в трансплантате. Ведущую роль в нарушении микроциркуляторного русла при реперфузии играет дисбаланс вазоконстрикторов и вазодилататоров. Многочисленные данные показывают, что активация клеток Купффера, нейтрофилов и эндотелиальных клеток играет не менее важную роль в патогенезе ИРП, чем молекулярное звено. Оба звена патогенеза тесно связаны между собой, но при этом клеточные реакции более выражены на стадии реперфузии (Pober J.S., 1998; Fan C. et al., 1999). Несмотря на то, что пока еще не существует конкретного и общепризнанного определения «плохо функционирующего трансплантата» или «ранней дисфункции трансплантата», диапазон начального нарушения функции пересаженной печени может

варьировать от органной дисфункции различной степени с медленным восстановлением в раннем послеоперационном периоде до полного, стойкого и необратимого отсутствия функции, что определяется как первично не функционирующий трансплантат (ПНФТ). Для определения РДТ в ранних исследованиях в основном использовали уровни аминотрансфераз (Merion R.M. et al., 2006). В 2004 г. Цирульникова О.М. предложила оценивать ИРП по выраженности цитолиза, т. е. по максимальному уровню аминотрансфераз, зафиксированному в первые 48 часов после операции: более 3000 ЕД/л – тяжелое ишемическое повреждение; 1000–3000 ЕД/л – умеренное; до 1000 ЕД/л – минимальное (Williams J., 1990; Цирульникова О.М., 2004). Эти определения РДТ были связаны с худшей выживаемостью пациентов и трансплантатов и использовались более десяти последних лет. Значение билирубина больше 10 мг/дл. на 10-й день после операции было связано с 29,4% смертности (Biancofi ore G. et al., 2006). Другие определения РДТ, которые являлись вариацией ранее существующих, включавшие аминотрансферазы, билирубин, международное нормализованное отношение (МНО) и другие показатели, докладывались различными центрами (Nanashima A. et al., 2002; Tekin K. et al., 2004). Из работ посвященных проблеме ДПРК наиболее значимыми результаты исследования Нью-Йоркской группы здравоохранения, 2005 г. (Cholongitas E. et al., 2010), а также «Парижское соглашение о донорах с расширенными критериями», 2008 г. (Charlton M.R. et al., 2009). В этих исследованиях особое внимание отводилось значению ИРП, как фактору, ограничивающему расширение донорского пула.

Otthoff и соавт. в 2010 г. предложили унифицировать определение РДТ в эпоху MELD, используя комбинацию хорошо описанных клинических показателей, которые в целом отображают функцию трансплантата (повреждение, холестаз, коагулопатия) в первую неделю после трансплантации (Otthoff K.M. et al., 2010). На многоцентровом исследовании, включившем анализ 300 операций, обосновано новое определение, с использованием объективных посттрансплантационных критериев. Выбирались показатели, используемые всеми исследователями, объективные, легкодоступные, обладающие клинической корреляцией с выживаемостью трансплантатов и больных (Ben-Ari Z. et al., 2004; Biancofi ore G. et al., 2006). Исследователи определяли наличие РДТ, когда один или несколько из выбранных показателей были следующими: уровень билирубина  $>10$  мг/дл. на 7-й послеоперационный день, МНО  $>1,6$  на 7-й послеоперационный день, максимальные значения аминотрансфераз (АЛТ, АСТ)  $>2000$  МЕ/мл в течение первых 7 послеоперационных дней. Значения билирубина и МНО в течение первых 6 послеоперационных суток не учитывались, потому что они могут больше отображать тяжесть состояния реципиента на момент трансплантации, чем

истинно начальную функцию трансплантата. В то же время значения аминотрансфераз с 1-го по 7-й день после трансплантации, наоборот, характеризуют степень повреждения трансплантата. Использование значений билирубина и МНО на 7-й день минимизирует вклад предоперационно высоких значений билирубина и выраженной периоперационной коагулопатии. Как крайняя степень проявления РДТ в этом исследовании рассматривается и первично нефункционирующий трансплантат, который определяется критериями UNOS. Факторы риска, исследованные на связь с РДТ, включали: возраст донора, расу, причину смерти, рост, вес, тип донора (смерть мозга или асистолия), время ишемии (с момента наложения зажимов у донора до начала реперфузии у реципиента), а также возраст реципиента, расу, диагноз, баллы по MELD, статус по UNOS. Частота РДТ составила 23,2%. Возраст донора старше 45 лет и баллы по MELD оказались значительными факторами риска РДТ при многофакторном анализе. Был сделан вывод, что РДТ, установленная по предложенному определению, является основным предиктором потери трансплантата и смертности пациентов.

Таким образом, успех трансплантации печени напрямую зависит от качества печеночного трансплантата. Решение об использовании донорской печени может быть принято на основании данных всестороннего, в том числе лабораторного и инструментального исследования донора. Как показал анализ литературы, основной причиной сдерживающей число ОТП является дефицит донорских органов, а абсолютные критерии, четко указывающие на возможность или невозможность использования донорской печени для ее трансплантации, окончательно не разработаны.

## ГЛАВА II.

### ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Общая характеристика клинических наблюдений

##### 2.1.1. Характеристика доноров

Как потенциальные доноры печени нами рассматривались лица с различными необратимыми заболеваниями головного мозга, не имеющие абсолютных противопоказаний к изъятию органов и с установленным диагнозом - смерть головного мозга. Диагностика смерти мозга выполнялась комиссионно реаниматологом и неврологом донорского стационара, имеющими необходимый опыт и определённый стаж работы, установленный законом в соответствии с Приказом МЗ РФ и РАМН № 460 от 20.12.2001, вводящим в действие «Инструкцию по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга».

Соответственно задачам исследования материал был разделен на две части.

В период с января 2008 по декабрь 2012 год осуществлено 357 выездов в стационары Московской области в связи с наличием возможного донора. При этом у 153 (42,7%) потенциальных доноров изъят хотя бы один орган, т.е. они стали эффективными донорами. Этот материал послужил основой для формирования методологии и анализа результатов развития региональной программы мультиорганного донорства.

Вторую часть материала составили 212 эффективных доноров оцененные нами, за период исследования с 2004 по декабрь 2012 года, в контексте получения трансплантатов печени. Из них мужчин было 174 (82,0%), женщин 38 (17,9%). Возраст колебался от 18 до 71 года ( $39 \pm 13$ ,  $M \pm SD$ ).

Из 212 эффективных доноров в 139 (65,6%) случаях произведено изъятие печени с последующей трансплантацией (1 группа доноров). В двух из этих случаев, изъятие печени выполнено у асистолического донора при внезапной необратимой остановке сердечной деятельности во время динамического наблюдения в процедуре констатации смерти головного мозга, причем в одном случае для поддержания кровообращения была использована система ЭКМО, и в последующем было произведено изъятие печени и почек.

Среди 139 использованных доноров печени мужчин было 115, женщин – 24. Возраст доноров колебался от 18 лет до 71 года ( $37,7 \pm 13,7$ ,  $M \pm SD$ ).

70 (50,4 %) эффективных доноров были использованы в донорских стационарах Московской области, 62 (44,6%) доноров были предоставлены Московским Координационным Центром Органного донорства из стационаров г. Москвы, 7 доноров (5 %) были из других регионов (Санкт-Петербург, Казань, Уфа)

Причиной смерти доноров в 81 случае явилась черепно-мозговая травма (ЧМТ), что составило 58,3%, острые нарушения мозгового кровообращения различного генеза (ОНМК) – 55 (39,6%), опухоль головного мозга в одном случае, и в 2-х случаях вторичное (гипоксическое) повреждение головного мозга.

В 73 (34,4%) случаях от изъятия печени у потенциальных доноров мы отказались (2 группа доноров). Из них мужчин было 59 (80,8%), женщин 14 (19,2%). Возраст колебался от 19 до 67 лет ( $42,4 \pm 12,1$ ,  $M \pm SD$ ). Причиной смерти этой категории доноров являлась тяжелая ЧМТ – 53 случая (72,6%), ОНМК - 19 (26,0%), опухоль головного мозга - 1 (1,4%). Причинами отказа от использования трансплантата печени в большинстве случаев явились выраженная жировая дистрофия, оценку которой производили по данным УЗИ, визуального осмотра во время лапаротомии с последующим гистологическим подтверждением, а также наличие выраженных гемодинамических, электролитных и биохимических нарушений.

### **2.1.2. Характеристика реципиентов.**

Все полученные трансплантаты печени были пересажены 133 реципиентам (из них у 6 выполнены ретрансплантации) реципиентам в отделении трансплантации печени и почки ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И.Шумакова

В шести случаях (4%) была выполнена ретрансплантация: в одном в связи с тромбозом артерии трансплантата на 11 сутки, в 3-х - реципиентам с первично нефункционирующим трансплантатом (ПНФТ) на 2, 20 и 21 сутки, в 2-х случаях - в связи с возвратом заболевания в отдаленные сроки через 1,5 года и 5,5 лет. Для пяти реципиентов (3,8%) были использованы фрагменты трансплантатов печени (расширенная правая доля), полученные в результате деления печени для сплит-трансплантации.

Возраст реципиентов колебался от 12 лет до 71 года ( $41,8 \pm 12,9$ ). Их них мужчин было 58 (43,6 %), женщин 75 (56,4 %).

Показаниями к ОТП явились различные заболевания печени в терминальной стадии: первичный билиарный цирроз – 24 (18%), гепатит В - 14(11%), гепатит С – 33 (25%), аутоиммунный гепатит – 19 (14%), алкогольный цирроз - 16 (12%), гепатоцеллюлярный рак – 6 (5%), первичносклерозирующий холангит – 7 (5%), а также другие редко встречающиеся заболевания - 14 (11%). Из них: синдром (болезнь Бадда-Киари) -3

(2,26%), болезнь Вильсона-Коновалова – 3(2,26%), врожденный фиброз - 2 (1,5%), гамартома печени – 1 (0,75%), идиопатическая оксалурия – 1 (0,75%), муковисцидоз – 1 (0,75%), нейроэндокринная опухоль -1 (0,75%), поликистоз печени– 2 (1,5%)

## **2.2. Методы обследования и ведения потенциального донора**

Весь комплекс мероприятий, выполняемый при работе с потенциальным донором, производился в строгом соответствии с Законом Российской Федерации от 22 декабря 1992 года № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» (в ред. Федеральных Законов: от 20.06.2000г. № 91-ФЗ, от 16.10.2006г. №160-ФЗ, от 09.02.2007г. №15-ФЗ), приказом МЗ РФ и РАМН № 460 от 20.12.2001, вводящий в действие «Инструкцию по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга». Приказ зарегистрирован Министерством юстиции РФ - № 3170 от 17.01.2002, приказом МЗ РФ № 73 от 04.03.2003, зарегистрированный Минюстом РФ 04.04.2003, № 4379, вводящий в действие «Инструкцию по определению критериев и порядка определения момента смерти человека, прекращения реанимационных мероприятий», постановлением Правительства РФ от 20 сентября 2012 г. № 950 "Об утверждении правил определения момента смерти человека, в том числе критериев и процедуры установления смерти человека, правил прекращения реанимационных мероприятий и формы протокола установления смерти человека".

Работа с донором в условиях реанимационного отделения состояла из нескольких этапов:

- 1) оценка потенциального донора при первичном осмотре;
- 2) интенсивная терапия и мониторинг (кондиционирование);
- 3) дополнительные исследования;
- 4) повторная органоспецифическая оценка
- 4) координирование с трансплантационными центрами.
- 5) принятие решения об изъятии конкретных органов.
- 6) хирургическое вмешательство - эксплантация.

Первичную оценку состояния донора осуществляли на основании изучения данных, имеющихся в истории болезни, медицинского и социального анамнеза. При физикальном обследовании обращали внимание на соответствие физического возраста и возраста по паспорту, в случае неустановленной личности возраст определяли по внешним данным. Производили наружный осмотр для выявления признаков повреждений грудной клетки и живота, следов перенесенных операций. Патологию легких или костной травмы грудной клетки подтверждали или отвергали выполнением рентгенографии органов грудной

клетки. Изучали клинические и лабораторные параметры донора (гемодинамика – артериальное и центральное венозное давление, показатели газообмена, кислотно-основного состояния, биохимические показатели). Определяли антропометрические данные - вес, рост окружность грудной клетки на уровне мечевидного отростка и окружность живота на уровне пупка. Изучали показатели клинического развернутого анализа крови. Дополнительно при первичном осмотре и перед изъятием органов производили исследование биохимических показателей крови: общий билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, на аппарате Reflotron Plus “Roche Diagnostics” (Швейцария).

Производили обследование крови донора на инфекции (HBV, HCV, ВИЧ, сифилис) методом иммунохроматографического выявления антител и антигенов с помощью экспресс-тест систем (ООО “ФАКТОР-МЕД”, Россия) с последующим подтверждением результатов в сертифицированной лаборатории.

Абсолютными критериями непригодности потенциального донора для изъятия органов служили:

- 1) доказанная системная инфекция;
- 2) наличие злокачественных опухолей (кроме опухолей головного мозга);
- 3) специфические инфекционные заболевания (вирусный гепатит, сифилис, СПИД, туберкулез);
- 4) различные виды полиорганной недостаточности на фоне хронических заболеваний тяжелого течения;
- 5) длительный период гипотонии и асистолии.

Для непрерывной регистрации артериального давления катетеризировали лучевую артерию, центральную вену - для контроля центрального венозного давления (ЦВД) и проведения адекватной инфузионной терапии. Осуществляли непрерывный контроль ЭКГ, пульса, артериального давления, SPO<sub>2</sub>, температуры тела (портативными мониторами “Philips” IntelliVue MP5, Германия или монитором с дефибриллятором “ZOLL” M-series, США), почасового диуреза.

Интенсивная терапия и мониторинг включали наблюдение и коррекцию центральной гемодинамики, ритма сердца, насыщения артериальной крови кислородом, темпа диуреза, показателей КЩС, водно-электролитного баланса. При этом придерживались «правила 100», т.е. целевыми показателями кондиционирования являлись:

- АД систолическое - 100 мм.рт.ст.
- ЦВД - 100 мм.вод.ст.
- ЧСС - 100 уд\мин



- Диурез - 100 мл\час
- Гемоглобин - 100 г\л
- Ра O<sub>2</sub> - 100 мм.рт.ст.

Коррекция нарушений, характерных для состояния смерти мозга, включала два основных направления: а) стабилизация гемодинамики, коррекция водно-электролитного баланса; б) максимальная противоишемическая защита и компенсация энергодефицита внутренних органов. Для этого осуществляли инфузии альбумина, практически всегда использовали растворы гидроксипропилированных крахмалов (HAES, Волювен). Инотропную поддержку осуществляли с помощью шприцевых насосов – перфузоров (“B/Braun” Perfusior compact S, Германия) для точного расчета дозировки, стараясь не превышать следующих доз для различных препаратов: допамин не более 10 мкг/кг/мин, добутамин <15 мкг/кг/мин., адреналин <0,1 мкг/кг/мин., норадреналин- 200-400 нг/кг/мин.

Коррекцию водно-электролитного баланса, осуществляли введением необходимого объема растворов, не содержащих ионы Na<sup>+</sup>, для предотвращения или усугубления гипернатриемии (Калия-магния аспаргинат, 5% раствор глюкозы), достигая целевых показателей ЦВД под контролем диуреза. Для профилактики развития несахарного диабета при явлениях полиурии использовали интраназальное введение аналога антидиуретического гормона - «Пресайдекса» в дозе 10-40 мкг в один или несколько приемов. При наличии исходной гипернатриемии у донора (более 160 ммоль/л) – осуществляли промывание желудка через зонд до «чистой воды» с последующим введением 1-го литра воды в желудок с экспозицией на 30 мин., процедуру периодически повторяли. Параллельно с этим проводили внутривенную инфузию 0,45% раствора NaCl в объеме не менее 1000 мл до достижения эффекта.

Заместительную гормональную терапию осуществляли болюсным введением метилпреднизолона (15 мг/кг). Мониторировали уровень глюкозы крови (4,4-8,3 ммоль/л) и при необходимости корригировали введением инсулина. При признаках анемии (показателях гематокрита 25-28, и снижении гемоглобина ниже 70-80 г/л), с целью ее коррекции, производили введение 1-2 доз эритроцитарной взвеси. Температуру нормализовали с помощью термоодеяла «Warm Touch» фирмы Nellcor (США), грелок и инфузии подогретых растворов. Согревание проводили постепенно со скоростью не более 2<sup>0</sup>С в час во избежание расстройств гемодинамики и аритмий.

Газовый состав артериальной и венозной крови и электролиты в артериальной крови определяли не реже одного раза в час с помощью аппарата КЩС того стационара, где находился потенциальный донор, а при его отсутствии мобильным транспортным

аппаратом ABL-77 фирмы “Radiometer Copenhagen” (Дания), имеющимся в оснащении донорской службы.

Непрерывный мониторинг проводили для коррекции терапии на всех этапах ведения донора. Интенсивная терапия была направлена на защиту донорских органов от ишемического повреждения. Это достигалось поддержкой адекватной перфузии тканей и оптимальными параметрами искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Для обеспечения нормоволемии уровень центрального венозного давления (ЦВД) поддерживали на уровне не менее 10 см водного столба; избегая, при этом, выраженной гипervолемии, которая может приводить к отеку легких, повышению преднагрузки на сердце и, соответственно, к отеку печени.

### **2.3. Ультразвуковое исследование**

С целью дополнительной и органоспецифической диагностики выполняли УЗИ органов брюшной полости при помощи портативного ультразвукового сканера Vivid G, “General Electric” (США). Задачами этого исследования являлись определение размеров печени, состояния ее структуры и эхогенности, выявление признаков портальной гипертензии, оценки состояния поджелудочной железы и почек, исключение патологических скоплений и образований в брюшной полости. В ходе исследования производили измерение стандартных линейных размеров печени, особое внимание уделяли эхогенности ткани печени в оттенках серой шкалы, в обязательном порядке проводили ее сравнение с интенсивностью эхогенности правой почки на одинаковой глубине сканирования. При этом выделяли 3 степени эхогенности печени: одинаковая или сопоставимая с эхогенностью почки - расценивалась как нормальная; при заметном расхождении – умеренно повышенная; при ярко выраженном отличии в интенсивности – эхогенность печени расценивали как значительно повышенную. Полученные данные в последующем в комплексе с визуальной характеристикой печени после лапаротомии использовали для оценки предполагаемой степени стеатоза, и ретроспективно сопоставляли с данными гистологического исследования интраоперационной биопсии.

При предполагаемом изъятии сердца, специалистами функциональной диагностики, дополнительно выполнялись эхо-кардиография и электрокардиографическое исследование на аппарате ECG-9620M, “Nihon Konden” (Япония).

### **2.4. Определение доноров с расширенными критериями**

В качестве критериев «оптимального» или «стандартного» донора печени на момент принятия решения об эксплантации были приняты следующие:

- 1            Возраст  $\leq 50$  лет
- 2            Длительность ИВЛ  $< 5$  суток
- 3            Отсутствие периодов асистолии или гипотензии  $< 80/60$  более двух часов
- 4            Инотропная поддержка допамином  $\leq 10$  мкг/кг/мин
- 5            Вазопрессорная поддержка норадреналином  $\leq 500$  нг/кг/мин
- 6            Отсутствие необходимости использования 2-х вазопрессоров
- 7            Нормальные показатели билирубина, АСТ, АЛТ
- 8            Нормальная эхогенность печени по данным УЗИ
- 9            Значение натрия плазмы  $\leq 155$  ммоль/л

Доноры, не удовлетворяющие хотя бы одному из критериев, рассматривались как доноры печени с расширенными критериями (ДПРК).

Предварительное решение об изъятии печени строилось на совокупности результатов всех полученных данных и данных результатов дополнительных исследований.

## **2.5. Организация мультиорганной эксплантации.**

Оценка всех показателей донора, а также результатов интенсивной терапии, давали основание для принятия окончательного решения о возможности выполнения операции эксплантации органов. Время и план операции зависели от готовности и обеспеченности операционной, общей готовности всех хирургических бригад, участвующих в операции-эксплантации, готовности реципиента. Полная готовность к изъятию, по окончании процедуры констатации СМ и оформления протокола, и соблюдение всех правовых норм (получение разрешительных документов) - позволяла отдать команду для перевода потенциального донора в операционную для начала донорской операции. Труп-донора на переносном аппарате ИВЛ, реже на ручной вентиляции мешком Амбу, при продолжающейся инфузионной поддержке через центральный венозный катетер, транспортировался из реанимационного отделения в операционную. Наличие центрального венозного катетера у донора крайне важно для осуществления быстрой инфузии растворов и инотропной поддержки, особенно при нестабильной гемодинамике. Наблюдение за донором, поддержание гемодинамики и оксигенации во время транспортировки и во время операции эксплантации осуществлялось бригадой реаниматологов-анестезиологов центра трансплантации. Изъятие органов всегда выполняли в условиях операционной донорского стационара (т.е. дистанционно).

После осуществления лапаротомии производили ревизию органов брюшной полости и визуальную оценку печени, после чего принимали окончательное решение об использовании ее и других органов для трансплантации. Визуально оценивали размеры печени, ее цвет, эластичность, наличие и степень выраженности отека, состояние капсулы, наличие очаговых изменений, участков фиброза. При принятом решении о пригодности трансплантата по совокупности всех критериев выполнялась мультиорганная эксплантация по одной из разработанных нами методик, которые приведены как результаты собственных исследований в 4 главе.

Эксплантация является завершающим этапом донорского процесса осуществляемого в «донорском стационаре». Успешное выполнение операции у донора предполагает обязательное материально-техническое обеспечение операции. По протоколу при выезде на дистанционное изъятие донорской печени хирургическая бригада имела специальный набор инструментов, расходных материалов и консервирующих растворов.

При мультиорганной эксплантации при одновременной работе двух бригад (торакальной и абдоминальной) в операционной необходимо иметь два электрокоагулятора, позволяющим бригадам работать одновременно на различных режимах коагуляции, два автономных вакуумных отсоса, две стойки для перфузии органов, дополнительное освещение.

Протоколно производили эксцизионную биопсию печени донора до перфузии для ретроспективной оценки качества трансплантата. В сомнительных случаях, производили взятие биопсии для срочного гистологического исследования с целью уточнения степени стеатоза, результаты которого учитывались при принятии окончательного решения о пригодности печени донора для трансплантации.

## **2.6. Морфологическая оценка донорской печени**

Для морфологической оценки материала, биоптаты печени получали инцизионным методом – путем иссечения кусочков ткани скальпелем. Для срочной диагностики биоптатов с целью выявления жирового гепатоза применяли экспресс-метод исследования. Гистологические препараты получали из биоптатов методом замораживания на криостате LEICA CM 1850 UV, окрашивали Суданом (III, IV). Исследование проводили на микроскопе LEICA DMLA. Степень жирового гепатоза оценивалась по трехбалльной шкале (до 30% - легкая, свыше 30% до 50% - умеренная и более 50% - тяжелая). Кроме того, оценивали характер стеатоза:

Крупнокапельный макровезикулярный стеатоз

- единичная жировая вакуоль;

- по площади больше половины клетки;
- оттесняет ядро на периферию клетки.

Мелкокапельный макровезикулярный стеатоз

- единичная жировая вакуоль;
- по площади меньше половины клетки;
- не оттесняет ядро на периферию клетки.

Микровезикулярный стеатоз

- большое множество мелких жировых везикул
- распространены диффузно по всей цитоплазме клетки («вспененная цитоплазма»)

Микровезикулярный стеатоз не рассматривали как противопоказание для использования печени для трансплантации. Для макровезикулярного (крупнокапельного, мелкокапельного и смешанного) стеатоза устанавливали пороговое значение  $>50\%$  определяющее непригодность печени для трансплантации.

При срочном гистологическом исследовании ответ получали через 25-30 минут после доставки материала в морфологическую лабораторию. Срочная биопсия донорской печени выполнялась лишь в 3 случаях (4,1%), когда имелись расхождения в данных клиническо-инструментальной оценки и визуальной картине, а при визуальной оценке не представлялось возможным достоверно оценить трансплантат, а именно степень выраженности стеатоза.

Во всех случаях отказа от изъятия бралась биопсия печени, до начала «холодовой» перфузии, для проведения сравнительной ретроспективной морфологической оценки состояния печени донора. Для более детальной оценки гистологических изменений в биоптате печени (оценка степени белковой дистрофии, наличие микро и макроочаговых некрозов гепатоцитов, флебитов или венулитов, отсутствие и наличие воспалительных изменений паренхимы печени, степень выраженности склероза портальных трактов, стенки центральных вен) оставшуюся часть материала заливали в парафин, препараты изготавливали на микротоме LEICA RM 2145. Исследование проводили на микроскопе LEICA DMLA. Заключение получали в течение 1-2 суток.

## **2.7. Определение ранней дисфункции трансплантата (РДТ) и первично- нефункционирующего трансплантата (ПНФТ).**

Определение ранней дисфункции трансплантата проводили по критериям, предложенным Otthoff и соавт. в 2010 г.:

- 1 Уровень билирубина  $>170$  мкмоль/л на 7-й послеоперационный день
- 2 МНО  $>1,6$  на 7-й послеоперационный день

- 3 Максимальное значение аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) >2000 МЕ/мл в течение первых 7 послеоперационных дней.

ПНФТ определяли как трансплантат с тяжелой (необратимой) степенью РДТ, утраченный (ретрансплантация или смерть пациента) в раннем послеоперационном периоде (до 30 дней) по причинам, не связанным с хирургическими осложнениями (тромбозы, билиарные осложнения, кровотечения и др.) или острым отторжением.

## **2.8. Методы статистической обработки данных.**

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc. Tulsa, USA) и SPSS 8.0 (SPSS Inc. Chicago, USA). Значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

Для описания количественных признаков имеющих нормальное распределение использовали среднее арифметическое и стандартное отклонение. Для описания количественных признаков, распределение которых отличалось от нормального, использовали медиану, нижний и верхний квартили. Каждый признак проверяли на нормальность распределения.

Для сравнения количественных признаков распределенных нормально пользовались двухсторонним t-критерием Стьюдента, во всех остальных случаях пользовались непараметрическим критерием Mann-Whitney; качественные номинальные признаки сравнивали критерием  $\chi^2$ .

Выживаемость оценивалась методом Каплана-Майера с применением log-rank теста и при помощи регрессионной модели Кокса с пропорциональными рисками, величина относительного риска приведена с указанием 95% доверительного интервала.

Для оценки надежности диагностических тестов рассчитывали чувствительность, специфичность, прогностичность отрицательного результата, прогностичность положительного результата и диагностическое отношение шансов с указанием 95% доверительного интервала для каждого из параметров.

## ГЛАВА III.

### РАЗРАБОТКА МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММЫ МУЛЬТИОРГАННОГО ДОНОРСТВА В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

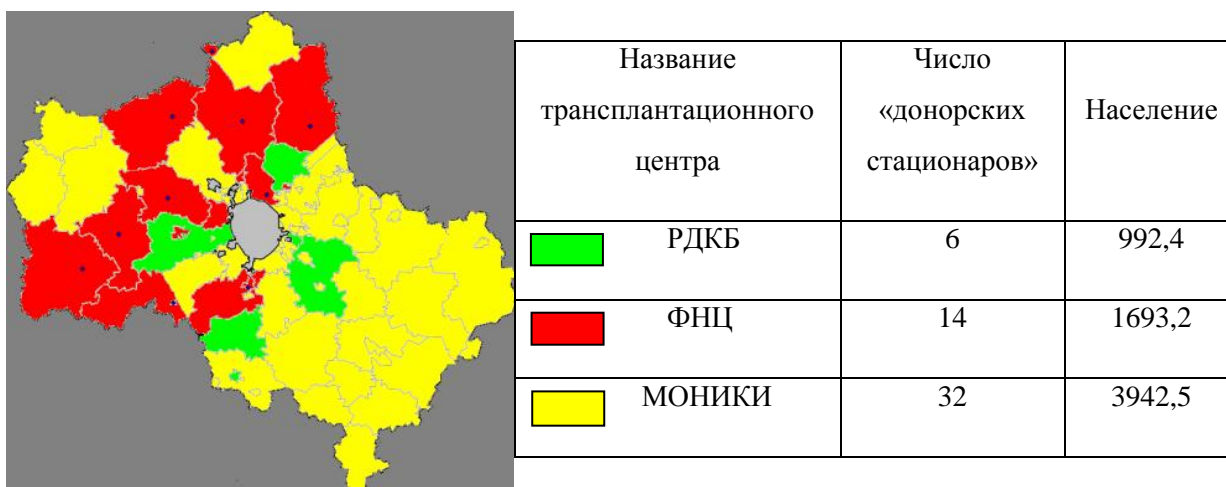
На протяжении ряда лет работа по органному донорству на территории Московской области (МО) была ограничена, имеющимся на тот момент приказом МЗ МО, разрешающим выполнять эксплантацию только почек, и только у асистолических доноров.

При имеющемся в стране дефиците донорских органов и при неуклонном увеличении числа пациентов нуждающихся в экстраренальной трансплантации, в том числе и жителей МО, и при наличии трансплантационных центров готовых выполнять мультиорганную трансплантацию это приводило к нерациональному использованию донорского ресурса в регионе.

Для выхода из сложившейся ситуации в 2007 году был создан «Координационный совет по организации органного донорства в МО», куда вошли представители трансплантационных центров: ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ), ГУ «Российская детская клиническая больница» Росздрава (РДКБ), ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И.Шумакова» МЗ РФ (ФНЦ). В соответствии с решением Координационного совета для проведения работы по органному донорству в МО были закреплены определенные центральные районные или городские больницы с соответствующими районами обслуживания населения, для РДКБ – 6 стационаров (992 тыс. населения) МОНИКИ – 32 больницы (3299 тыс. населения) и ФНЦ - 14 больниц (1693 тыс. населения), обозначенных как «донорские стационары» (Рисунок 1).

С 2007 года представители стационаров МО (реаниматологи, неврологи, администраторы) вошли в состав Межрегиональной общественной некоммерческой организации «Профессиональная медицинская ассоциация трансплантационных координаторов» (АТК). АТК была создана в 2006 году по инициативе реаниматологов и представителей донорских служб Московского и Санкт-Петербургского регионов. (Щербук Ю.А. и соавт., 2007).

**Рис. 1. Распределение донорских стационаров и территорий их обслуживания в соответствии с закреплением за донорскими центрами.**



Основными задачами АТК были определены:

- Реализация образовательных программ трансплантационных координаторов
- Создание принципов и стандартов профессиональной деятельности трансплантационных координаторов
- Информационная поддержка проблем трансплантологии
- Стремление к доступности пересадки органов населению России

Исходя из основных задач АТК, для продвижения принципов трансплантационной координации в регионах, было начато проведение образовательных программ среди медицинского сообщества по вопросам трансплантации и посмертного донорства.

Параллельно с этим, в 2008 году, по инициативе Отделения координации органного донорства ФНЦ (ОКОД) совместно с МОНИКИ, были внесены изменения в приказ по организации органного донорства на территории МО, где впервые была регламентирована работа по диагностике смерти мозга (СМ), и определены функциональные обязанности лиц, ответственных за организацию донорства в лечебных учреждениях МО, что соответствовало функциональным обязанностям трансплантационного координатора. Это создало предпосылку для начала выполнения мультиорганных эксплантаций на территории МО.

Одной из основных задач ОКОД, является обеспечение ФНЦ трансплантатами различных органов, соответственно объему трансплантационной помощи оказываемой в ФНЦ (трансплантация сердца, легких и сердечно-легочного комплекса, печени, поджелудочной железы, почек, кишечника), а, следовательно, и развитие мультиорганного донорства (МОД). Именно поэтому, на территории «донорских стационаров», закрепленных за ФНЦ, особое внимание стало уделяться вопросам



диагностики СМ, что позволило выполнять преимущественно мультиорганную эксплантацию, получать трансплантаты лучшего качества. Кроме того, констатация смерти человека на основании диагноза «смерть головного мозга» стала восприниматься персоналом многих ЛПУ как самостоятельная процедура, не связанная с вопросами донорства и трансплантации. В результате - постановка диагноза СМ осуществляется рутинно (в независимости от вопросов донорства) в трех стационарах МО.

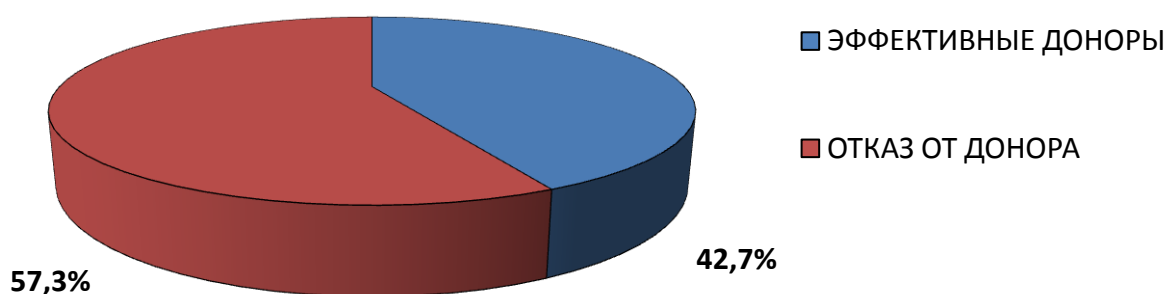
Одним из первых этапов развития программы МОД стали – поиск понимания со стороны персонала и руководителей лечебных учреждений в необходимости выполнения трансплантации, невозможной без развития донорских программ на их территории. Сотрудниками ОКОД ФНЦ были организованы встречи с представителями администрации районов, районных департаментов здравоохранения, региональных бюро судебно-медицинской экспертизы и прокуратуры по юридическим и организационным вопросам органного донорства. В «донорских стационарах» были почитаны лекции для медперсонала и руководства больниц по темам: «Юридические аспекты органного донорства», «Диагностика смерти мозга», «Организация мультиорганного донорства». Одним из основных в работе с персоналом стационаров являлось достижение понимания необходимости осуществления актов донорства и их законности, всеми участниками процесса (включая младший и средний медицинский персонал), выработка мотивации для выполнения этой работы в сочетании с наличием необходимого уровня знаний как юридического, медицинского, так и организационного характера. Следует отметить важность привлечения к образовательному этапу максимального количества участников из числа персонала лечебно-профилактических учреждений МО (ЛПУ), поскольку открытость и прозрачность данного вида деятельности служит одним из залогов успеха в развитии донорства в целом и в конкретном стационаре в частности. (Багненко С. Ф. с соавт., 2011; Погребниченко И. В. с соавт., 2012).

Специалисты ЛПУ МО были также включены в регулярную подготовку по правовым и организационным аспектам органного донорства, и основам трансплантационной координации, проводимую ежегодно в рамках школы АТК, в г. Санкт-Петербурге и МО. На школах АТК помимо юридических и организационных аспектов большое внимание уделяется вопросам ведения (кондиционирования) потенциального донора, что, безусловно, оказывает существенное влияние на качество получаемого донорского материала в последующем (<http://rosatco.org>). Правильный подход к ведению донора позволяет избежать таких неблагоприятных факторов, для донора печени в частности, как гипернатриемия, ишемическое повреждение трансплантата вследствие нестабильной гемодинамики или применения запредельных доз вазопрессоров и т.п. Интересно так же

отметить, что при проведении анкетирования участников школ АТК: 88,4% стали воспринимать посмертное донорство как обычную медицинскую практику, 69,8% опрошенных считают ведение донора работой персонала реанимации, у 44,2% реаниматологов с появлением в стационаре органного донорства изменился подход к лечению крайне тяжелых больных. На наш взгляд полученные при анкетировании данные показывают значимость проведения образовательных программ среди медицинского сообщества для развития донорских программ.

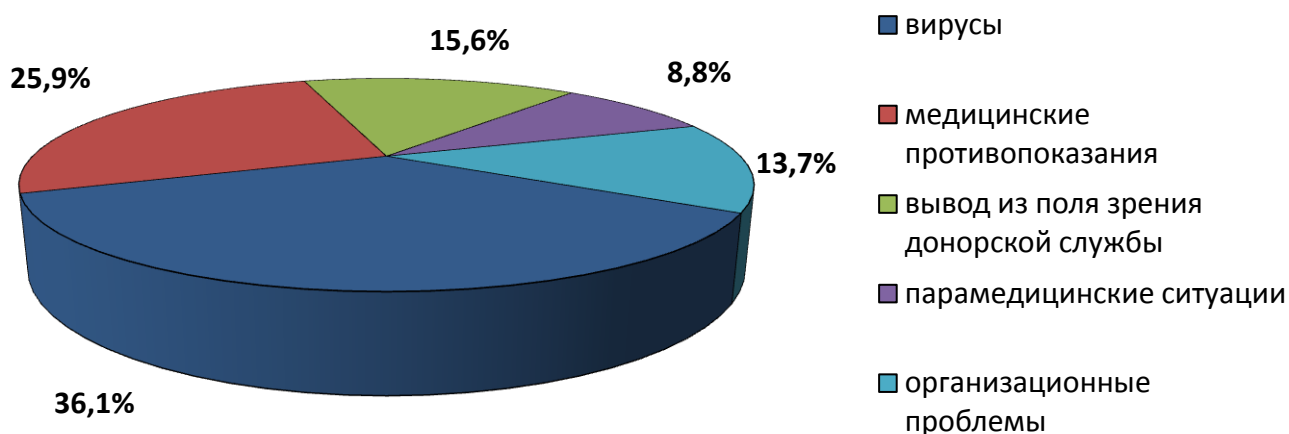
Наряду с этим проведено дооснащение службы донорства ФНЦ необходимым оборудованием и расходными материалами. Учитывая удаленность «донорских стационаров» (среднее время доезда составляет 2-3 часа), и определенные организационные трудности в районных больницах с вирусологическим обследованием, особенно в первые сутки поступления пациента, стационары были обеспечены быстрыми экспресс-тестами на ВИЧ, гепатиты и сифилис. Это позволило существенно уменьшить число неэффективных выездов, обусловленных наличием инфекций у потенциальных доноров. В связи с отсутствием в большинстве стационаров области аппаратов для определения кислотно-щелочного состояния (КЩС) – донорская служба ФНЦ была оснащена переносными анализаторами газового и электролитного состава крови, необходимыми при выполнении теста апноэтической оксигенации (разъединительный тест), в процедуре постановки диагноза СМ. В случае начала в стационаре процедуры констатации СМ – газовый анализатор предоставлялся в пользование персонала реанимации для возможности выполнения разъединительного теста. В перечень необходимого оборудования донорской службы был включен также электроэнцефалограф имеющийся далеко не во всех стационарах МО, но необходимый в некоторых случаях, определенных соответствующей инструкцией (приказ № 460 МЗ РФ), для подтверждения диагноза СМ.

**Рис. 2. Доля отказов и эффективных доноров.**



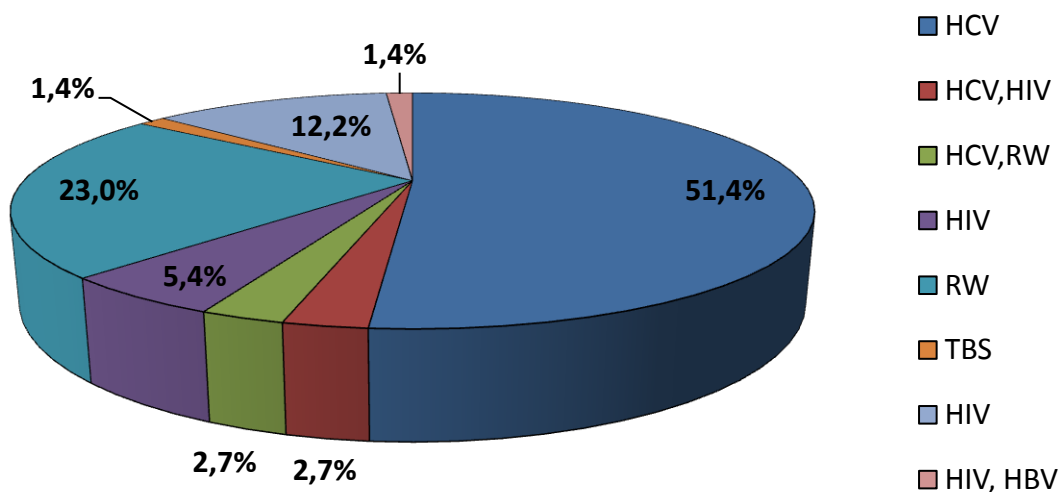
В период с января 2008 по декабрь 2012 год осуществлено 357 выездов в стационары МО в связи с наличием возможного донора. При этом у 153 (42,7%) потенциальных доноров изъят хотя бы один орган, т.е. они стали эффективными донорами (рисунок 2). В 204 (57,3%) случаях от использования донора пришлось отказаться по различным причинам (рисунок 3).

**Рис. 3. Причины отказов от использования возможных доноров. N=204.**



Среди причин отказа от использования возможного донора наибольшую долю (36,1%) составило выявление маркеров гепатитов С и В, сифилиса и ВИЧ. Причем, из них в 51,4% случаев отказ от использования донора был обусловлен наличием маркеров гепатита С (рисунок 4).

**Рис. 4. Структура вирусных заболеваний выявленных у потенциальных доноров.**



Существующий нормативный запрет в нашей стране на использование доноров, инфицированных вирусом гепатита С, существенно снижает количество эффективных доноров, в отличие от мировой практики использования данной категории потенциальных доноров, при отсутствии структурных и функциональных изменений в органах, для HCV-позитивных реципиентов.

Медицинские противопоказания для донорства оставили 25,9%, в них вошли те случаи, когда все органы по результатам комплексной оценки признаны не пригодными для трансплантации (терминальная полиорганная недостаточность, наличие тяжелых гнойно-септических осложнений) и изъятия не выполнялись. Парамедицинские ситуации послужили причиной отказов от донорства в 8,8 % случаев, они объединили в себе случаи необоснованных отказов администрации стационаров и судмедэкспертов, что в первую очередь было обусловлено недостаточным пониманием проблемы, особенно на этапах становления программы, а так же отказы родственников умершего от изъятия органов. Следует отметить, что в некоторых случаях, когда имелись неопределенные высказывания родственников потенциального донора в отношении волеизъявления по поводу изъятия органов или родственниками потенциального донора являлся медицинский персонал донорского стационара, в интересах последнего, и во избежание конфликтных ситуаций мы прибегали к практике «испрошенного согласия». Интересным является тот факт, что из 10 случаев общения с родственниками в 9 нами получено согласие на изъятие органов после смерти и оно произведено, а отказ только один.

Случаями вывода возможного донора и поля зрения донорской службы явились переводы пациентов в другие стационары Москвы и положительная динамика в ходе лечения и динамического наблюдения. Данные случаи составили 15,6% от общего числа вызовов. В 13,7% случаев причиной несостоявшегося донорства явилась смерть до прибытия донорской службы (смерть до приезда 2,5%), что обусловлено удаленностью донорских стационаров.

Проводимая образовательная и организационная работа на базах ФНЦ в МО, в сочетании с регулярным аудитом смертности в закрепленных стационарах привели: к началу осуществления эксплантаций в тех стационарах, где донорство ранее не осуществлялось вообще; возобновлению его в тех стационарах, где оно было раньше, но прекратилось несколько лет назад; и к постепенному увеличению общего числа случаев изъятий донорских органов в МО, и что очень важно к выполнению мультиорганной эксплантации у доноров с установленным диагнозом «смерть мозга».

В результате отмечен рост количества эффективных доноров полученных ОКОД ФНЦ из стационаров МО с двух в 2007 году до 34 в 2011 году. Также с 2008 года в

стационарах МО, закрепленных за ФНЦ, впервые стала выполняться диагностика смерти головного мозга и мультиорганная эксплантация. Диагноз СМ в 2008 году был установлен в 3 случаях, что составило 30% от общего количества эффективных доноров. В 2009 году процент изъятий при установленном диагнозе СМ составил 69% , а в 2010 - 84%. Мультиорганные эксплантации: в 2008 году выполнены в 25% случаев, в 2009 году в 56% случаев, и в 2010 году - 72% (Рисунок 10). Количество органов полученных от одного донора в связи с началом мультиорганной эксплантации увеличилось с 2,2 в 2008 году до 2,7 в 2009 году, и в 2010 году этот показатель достиг максимального значения и составил 3,3 (таблица 3).

**Таблица 3. Число доноров на 1 млн. населения и полученных органов от одного донора.**

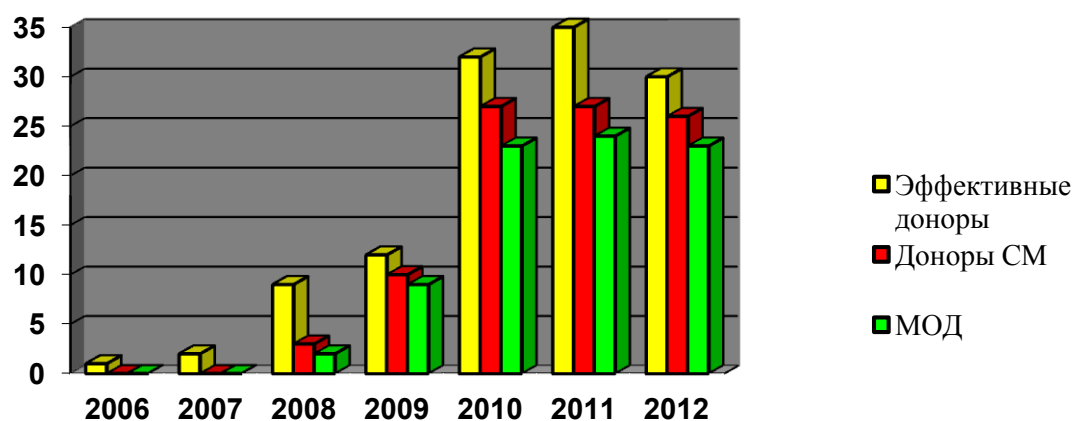
	2009	2010	2011	2012
Доноров на 1 млн.	7,5	20	21,9	19
Органов от 1 донора	2,7	3,3	3,2	3,0

По данным 2010 года число эффективных доноров в зоне деятельности ОКОД ФНЦ в МО составило 19,9 на 1 млн. населения. Данные 2011 года демонстрируют некоторое снижение темпов роста показателей донорства при сохранении их качественных показателей. Число эффективных доноров в 2011 года составило 34 случаев (20,1 на 1 млн.), изъятия у доноров с установленным диагнозом СМ выполнены в - 27 (79,4%) случаев, а мультиорганные изъятия в 24 (68,57%) случаев. Показатели 2012 года демонстрируют стабилизацию уровня посмертного донорства (рисунок 5) и соотношения доноров с диагнозом СМ и мультиорганной эксплантации (МОД), оно составило 87,7% и 76,7 соответственно (Таблица 4). Стабилизация уровня донорства не говорит о полном использовании донорского ресурса, а лишь об ограничении доступности его использования, что доказывает необходимость поиска новых путей и системных решении проблемы на административном и законодательном уровне.

**Таблица 4. Соотношение доноров с диагнозом СМ и мультиорганной эксплантации в % от общего числа эффективных доноров.**

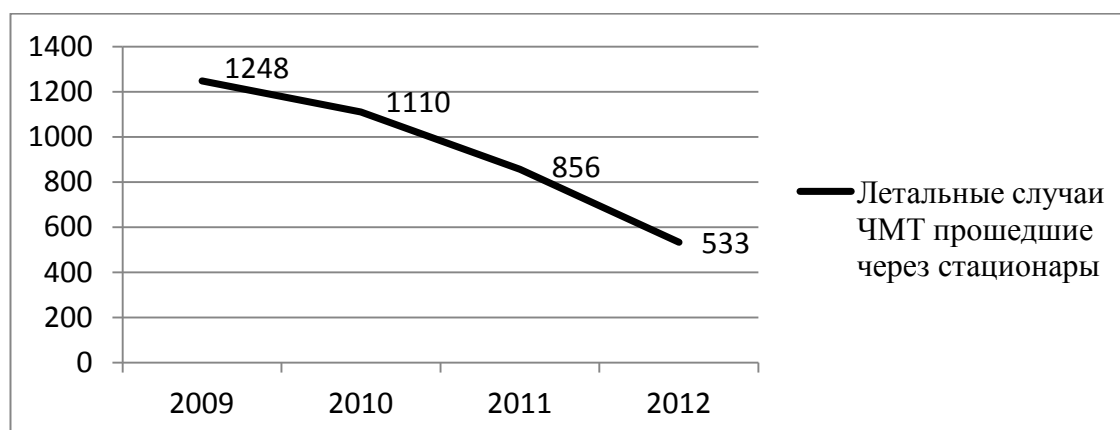
	2009	2010	2011	2012
Доноры с диагнозом СМ	83,3	84,4	71,1	87,7
Мультиорганная эксплантация	75	71,9	68,6	76,7

**Рис.5. Динамика экплантаций в МО**



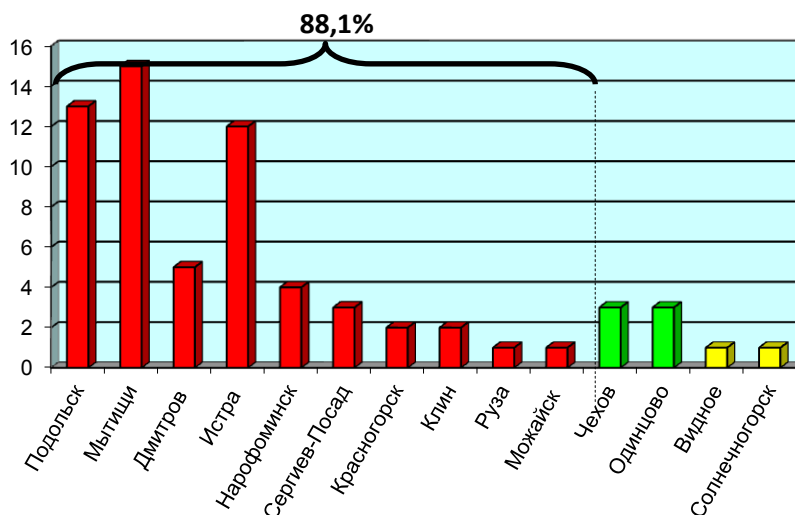
Значительные усилия были направлены на поиск взаимопонимания с Областной службой судебно-медицинской экспертизы (СМЭ) и Прокуратурой. Поскольку эти структуры играют не последнюю роль в обеспечении доступности донорского ресурса. Эта работа позволила в 2012 г. обновить устаревший приказ Бюро СМЭ МО, и этим снять ряд объективных и субъективных проблем в получении заключения судебно-медицинского эксперта о возможности или невозможности изъятия органов у трупа. В результате полностью исключены необоснованные отказы в изъятии со стороны судебно-медицинских экспертов и случаи неадекватной реакции следственных органов на извещение прокуратуры об изъятии органов, в случаях предполагаемого судебно-медицинского вскрытия. Это же позволило осуществлять донорский аудит среди умерших от черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и выявить объективные причины снижения уровня донорства в последние годы, связанные со значительным снижением числа случаев с летальным исходом от ЧМТ прошедшие через стационары МО (Рисунок 6).

**Рис. 6. Динамика летальности от ЧМТ в стационарах МО (по данным ежегодных отчетов Бюро СМЭ МО)**



Кроме того, было налажено взаимодействие между ведущими лечебными учреждениями, осуществляющими работу по органному донорству на территории МО. Так по совместному соглашению, в случае выявления атонической комы у пациентов, рассматриваемых по совокупности признаков как потенциальный донор и наличия возможности установления диагноза СМ, в стационарах, расположенных в зоне взаимодействия других трансплантационных центров приглашалась бригада ОКОД ФНЦ и изъятие выполнялось совместно. К сожалению, приходится отметить слабую заинтересованность центров занимающихся трансплантацией только почек в развитии мультиорганного донорства. Это обусловлено с одной стороны стереотипом выполнения, упрощенного изъятия почек (быстрая лапаротомия) у доноров с небьющимся сердцем, с другой стороны нежеланием заниматься продленными во времени процедурой диагностики СМ и отсутствием знаний и умений в вопросах кондиционирования донора и техники мультиорганной эксплантации. В МО, в период развития программы МОД, с 2008 по 2011 год, мультиорганные эксплантации в 88,1 % случаев выполнены на территории, закрепленной за ФНЦ, и только в 8 случаях при установленном диагнозе СМ мультиорганные эксплантации выполнены на сопредельных территориях, закрепленных за РДКБ и МОНИКИ, т.е. центров, ориентированных на трансплантацию только почки (Рисунок 7).

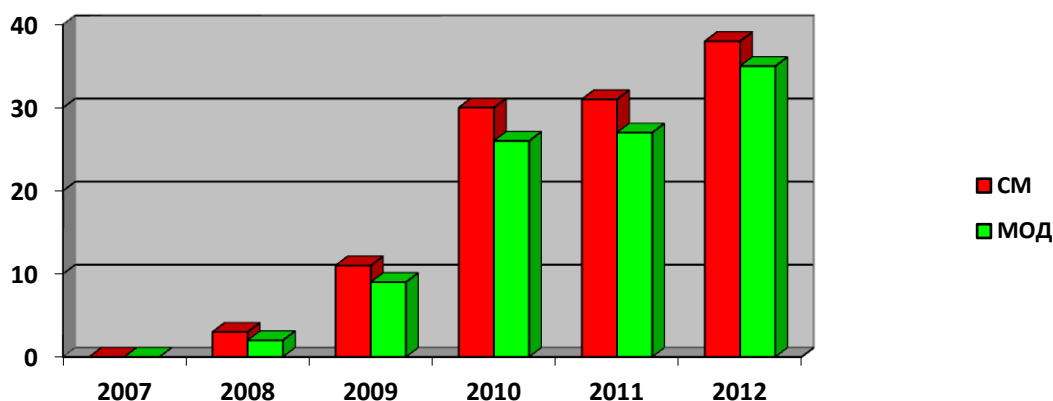
**Рис.7. Распределение мультиорганных эксплантаций на закрепленных территориях Московской области по состоянию на 2011 год.**



Однако в 2012 году, благодаря расширению территорий участвующих в образовательных программах, а так же пониманию проблемы новым руководством донорской службы МОНИКИ, принципы работы отделения донорства ФНЦ удалось распространить на большую территорию МО. В результате возросло число донорских

стационаров, включивших в свою практику диагностику СМ, что позволило увеличить число мультиорганных эксплантации на территории МО в целом (Рисунок 8).

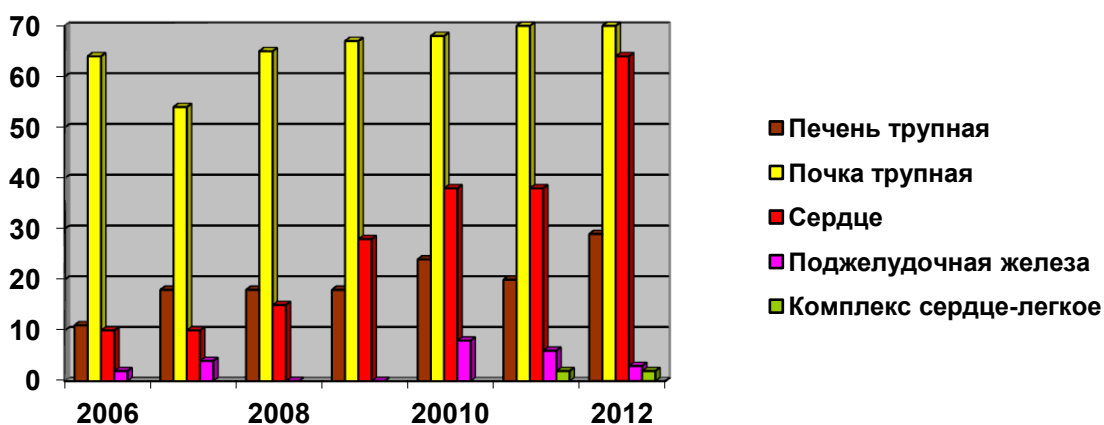
**Рис. 8. Динамика диагностики СМ и числа МОД в МО**



В 2012 году на территории МОНИКИ в 14 случаях был установлен диагноз СМ, что позволило выполнить 12 мультиорганных изъятий на этой территории, и благодаря этому осуществить в нашем центре: 10 - трансплантаций сердца, 8 - трансплантаций печени, 2 – поджелудочной железы и почки и 1 трансплантацию сердечно-легочного комплекса (СЛК).

В связи с развитием программы изменилась и структура источников получения ФНЦ трансплантатов. Если до 2007 года это преимущественно был Московский регион – Московский координационный центр органного донорства (МКЦОД), то в последующие годы наряду со снижением числа трансплантатов предоставленных МКЦОД постепенно нарастала доля трансплантатов, полученных ОКОД на территории МО. Что позволило не только не потерять темпа выполняемых трупных трансплантаций в ФНЦ, но и сохранить его. (Рисунок 9).

**Рис. 9. Динамика трансплантаций от посмертных доноров в ФНЦ.**

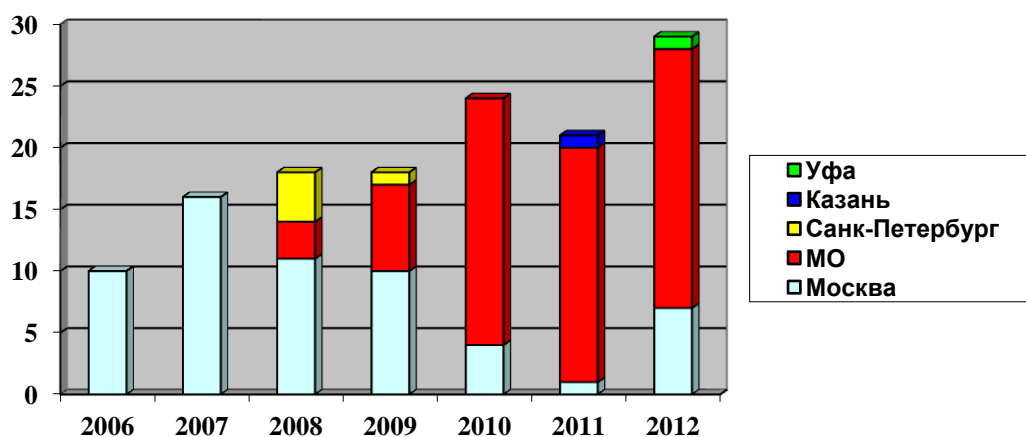




Динамика эксплантаций донорской печени ОКОД ФНЦ также демонстрирует изменение структуры источников ее получения. В последние годы, проблему организации трансплантации печени от посмертных доноров ФНЦ практически решает самостоятельно за счет «донорских стационаров» в МО, которые вносят стабильную и значимую долю в число выполняемых трансплантаций (Рисунок 10). При этом не отмечается тенденции к снижению числа трупных трансплантаций печени, при существенном улучшении непосредственных результатов выполняемых операций.

Открытие трансплантационных программ в различных регионах изначально начиналось с организации мультиорганного донорства на этих территориях. В связи с чем, в период формирования региональных программ трансплантации нами осуществлялись и удаленные дистанционные изъятия печени в этих регионах, таких как Санкт-Петербург, Казань, Уфа. Причем подобный опыт осуществления эксплантации в нашей стране имеет, только ФНЦ ТиИО им. В.И.Шумакова.

**Рис. 10. Источники получения трансплантатов печени**



Эти случаи не носили системного характера, но показали реальный существующий резерв получения трансплантатов из регионов, где возможно осуществление эксплантаций при установленном диагнозе СМ, но органы не используются по различным причинам, или, что чаще наблюдается в нашей стране, отсутствует экстраренальная трансплантация в регионе.

Следует отметить, что в отсутствие единой системы донорства и не отлаженной схеме транспортировки органов, при организации подобных эксплантаций, необходима четкая как внешняя, так и внутренняя (внутри центра) координация. Особенностью транспортировки в существующих условиях является то, что она осуществлялась обычными рейсовыми самолетами без предварительной договоренности с

авиаперевозчиками. Это почти всегда требовало продленного периода кондиционирования с учетом расписания регулярных рейсов. Для сохранения оптимальных сроков «холодовой» ишемии осуществление начала перфузии и эксплантации рассчитывалось под время возможного вылета. Операция на реципиенте начиналась только после посадки самолета в аэропорту Москвы, когда был очевиден факт доставки трансплантата и фактическое время его прибытия в центр трансплантации. Во всех случаях осуществления удаленных эксплантаций с последующей трансплантацией, благодаря четкой координации между бригадой осуществляющей эксплантацию и бригадой выполняющей операцию на реципиенте максимальное не превышало 9-и часов (минимальное время «холодовой» ишемии составило 6 ч.10 мин), что практически не отличается от времени ишемии при работе в регионе расположения трансплантационного центра.

**Таблица 5. Комбинации изъятий органов**

Комбинации изъятий	Число
Изолированно почки	51
Почки + <b>печень</b>	26
Сердце + <b>печень</b> +почки	26
Сердце и почки	28
Сердце+ <b>печень</b> + ПЖ +почки	13
Сердце	4
Сердце + почки + ПЖ	1
<b>Печень</b> +ПЖ+почки	1
СЛК + <b>печень</b> + почки	1
СЛК + <b>печень</b> +ПЖ + почки	1
СЛК + почки	1

Инициация и развитие программы МОД в Московской области в период с 2008 по 2012 включительно позволили осуществить 457 трансплантаций различных органов, из них: трансплантаций сердца - 72, печени - 68, почек - 298, интенсифицировать трансплантации поджелудочной железы (ПЖ) – 16 операций и начать осуществление трансплантации сердечно- легочного комплекса (СЛК) – 3.

Наиболее частыми сочетаниями изъятых органов при выполнении мультиорганных изъятий, за анализируемый период в стационарах Московской области, были комбинации: сердце-почки, сердце-печень-почки, печень-почки. (Таблица 5).

Таким образом, в период, охватываемый настоящим исследованием, на территории ОКОД ФНЦ в Московской области в среднем уровень посмертного донорства достиг 20 доноров на 1 млн. населения, а число органов, полученных от одного донора – более трех, что приближается к соответствующим показателям ряда Европейских стран и существенно превышает общероссийские показатели 3,4 - 3,3 – 2,9 донора на 1 млн. и 2,27 и 2,5 органа от одного донора, по данным национального регистра 2010 - 11 - 12 года (Готье С.В. и соавт., 2011; Готье С.В. соавт., 2012; Готье С.В. соавт., 2013).

Это позволяет рекомендовать достигнутые показатели как целевые для действующих и создающихся донорских программ в РФ. Распространение практики МОД на всю территорию МО приведет к трехкратному увеличению уровня посмертного донорства в регионе.

## ГЛАВА IV.

### ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТЕХНИКИ ЭКСПЛАНТАЦИИ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ.

#### 4.1. Операция на доноре в собственной модификации.

Перед началом эксплантации производили тщательную обработку операционного поля антисептиками от подбородка до средней трети бедер и изолировали операционное поле. Грудную и брюшную полости вскрывали широким срединным разрезом от яремной ямки до симфиза – стернолапаротомия. При работе только абдоминальной бригады иногда применяли крестообразную лапаротомию, чаще - широкую срединную лапаротомию с использованием ранорасширителя Бальфура. Кожу и подкожно-жировую клетчатку рассекали электроножом, все сосуды коагулировали, выполняя тщательный гемостаз. Рассечение грудины выполняли электостернотомом с обработкой краев воском. Если изъятие сердца и легких не планировалось, перикард не вскрывали. После лапаротомии выполняли ревизию брюшной полости. Дальнейшие манипуляции в брюшной полости зависели от нескольких условий – перечня донорских органов, подлежащих эксплантации, анатомических вариантов и стабильности гемодинамики донора в момент выполнения операции. Окончательное решение об изъятии печени и возможности использования ее для трансплантации реципиенту принимали только после визуальной ее оценки во время донорской операции. Оценивали размеры печени, окраску, консистенцию, наличие и выраженность отека, наличие фиброза, предполагаемую степень выраженности гепатоза, повторно оценивали окраску печени и ее консистенцию после проведения «холодовой перфузии».

При выявлении признаков отека трансплантата сразу начинали противоотечную терапию в/в введением раствора «Маннита» 150 мг/мл в объеме 200-400 мл., проводившуюся до момента начала холодной перфузии. Ревизовали желудочно-печеночную связку на предмет обнаружения дополнительной левой печеночной артерии, отходящей от левой желудочной артерии (ЛЖА). Пальпаторно исследовали печеночно-двенадцатиперстную связку на выявление дополнительной правой печеночной артерии, отходящей от верхней брыжеечной артерии (ВБА). Во всех случаях выполняли эксцизионную биопсию печени для ретроспективной оценки качества трансплантата, а в сомнительных случаях для срочного гистологического исследования. Гепатэктомия выполнялась с учетом вариантов кровоснабжения печени, избегая случайного повреждения дополнительных артерий печени, что может вызвать большие технические

сложности при выполнении реваскуляризации трансплантата и потребовать дополнительной реконструкции сосудов.

После ревизии и оценки анатомических вариантов приступали к мобилизации сосудов для их канюляции и последующей перфузии консервирующим раствором. После рассечения брюшины по ходу правого латерального канала кишечник отводили вверх и влево, мобилизуя 12-перстную кишку по Кохеру. Выделяли инфраренальный отдел аорты на протяжении 5-6 см выше бифуркации до уровня пересечения с левой почечной веной, а в случае изъятия поджелудочной железы до уровня верхней брыжеечной артерии, с ее выделением и взятием на держалки. Выделяли нижнюю брыжеечную артерию (НБА) и перевязывали ее. На этом же уровне препарировали и брали на держалку нижнюю полую вену (НПВ) для ее канюляции в последующем с целью создания оттока крови и перфузата. Под аорту проводили две толстые держалки (тесма), стараясь не повредить поясничные ее ветви. Далее электроножом пересекали серповидную и левую треугольную связки печени. Острым путем рассекали левую венечную связку. Для удобства работы на этом этапе рассекали диафрагму вправо и влево по реберным дугам, расширяя операционное поле и доступ для хорошей визуализации. Рассекали печеночно-желудочную связку, вскрывая малый сальник с сохранением добавочной левой печеночной артерии от ЛЖА при ее наличии. Далее смещали пищевод и желудок влево, отводили мобилизованную левую долю печени вправо, коагулятором рассекали ножки диафрагмы над аортой. Для предупреждения повреждения пищевода, при выполнении этой манипуляции, очень важен контроль его положения, что существенно облегчается наличием зонда в желудке. Выделяли аорту под диафрагмой и с помощью диссектора проводили тесму или толстую лигатуру под нее над чревным стволом.

Далее приступали к диссекции элементов печеночно-двенадцатиперстной связки, для чего рассекали ее передний листок справа налево по верхнему краю двенадцатиперстной кишки.

Общий желчный проток обходили диссектором максимально близко к 12-перстной кишке, избегая при этом его скелетирования и не беря на держалку. Широко вскрывали желчный пузырь в области дна электроножом и промывали его 200-400 мл физиологического раствора до «чистых промывных вод» с удалением последних с помощью отсоса. После дистальной перевязки пересекали холедох, вводили в него ретроградно тонкую пластиковую канюлю и промывали 100-200 мл физиологического раствора, не создавая высокого давления во внутривенечных желчных протоках.

После пресечения протока выделяли желудочно-двенадцатиперстную артерию (ЖДА), ее перевязывали и пересекали с оставлением культи длиной не менее одного

сантиметра. Сохранение культи ЖДА связано с возможностью ее использования при сосудистой реконструкции в дальнейшем. При предполагаемом изъятии поджелудочной железы препаровка общей печеночной артерии (ОПА) осуществлялась очень аккуратно до уровня селезеночной артерии с целью визуализации и сохранения средне-панкреатической артерии, часто отходящей на этом участке. При ее обнаружении дальнейшая диссекция прекращалась. Если таковая отсутствовала - осуществлялась препаровка ОПА до выделения места отхождения селезеночной артерии.

Пересечение ЖДА и диссекция ОПА позволяли обнажить переднюю стенку воротной вены. Тупым и острым путем препарировали ткани вокруг и позади воротной вены для выделения дополнительной правой печеночной артерии в случае ее наличия. При этом оценивался ход дополнительной правой печеночной артерии и ее соотношение с головкой поджелудочной железы.

После одномоментного выполнения срединной стернолапаротомии совместно с торакальной бригадой, на этапе мобилизации предполагаемых к изъятию органов, - работа хирургических бригад в целом независима. В то же время, команда на введение гепарина свидетельствует об общей готовности к выполнению канюляции магистральных сосудов и согласованном начале проведения «холодовой» перфузии органов консервирующим раствором. Для защиты органов брюшной полости перфузию осуществляли только через канюлю, установленную в аорту. С 2007 года канюляция верхней брыжеечной вены и перфузия через систему воротной вены нами не производилась, что позволило не только сократить время эксплантации и объема используемого консервирующего раствора, но и, никак не сказалось на качестве получаемых трансплантатов и непосредственных результатах операции трансплантации печени и поджелудочной железы.

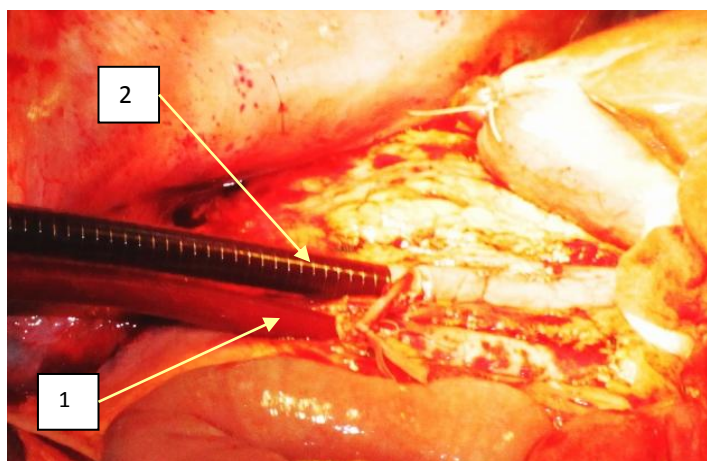
Сверху, в поддиафрагмальном пространстве, лигатура (раннее подведенная под аорту) подготавливается к перевязке. Одновременно с этим, хирургической бригадой, выполняющей эксплантацию органов грудной клетки, устанавливается кардиоплегическая канюля для остановки и консервации сердца, а в случае одновременного изъятия легких или сердечно-легочного комплекса – канюля в общий ствол легочной артерии. Таким образом, канюляция восходящего и абдоминального отделов аорты и ствола легочной артерии позволяет проводить одновременную перфузию всех органов грудной и брюшной полости, подлежащих эксплантации.

Проведение перфузии консервирующим раствором и обеспечение надежной холодовой защиты органов является кульминационным моментом любой органной эксплантации, качество выполнения которой определяет не только функцию пересаженного органа после операции, но и в значительной степени успех трансплантации

в целом. В то же время, обеспечение беспрепятственного оттока консервирующего раствора и крови является необходимым правилом для достижения оптимальных условий проводимой перфузии, а соответственно и качества защиты трансплантата. Поэтому представляется полезным представить собственный протокол холодной перфузии абдоминальных органов (печени, поджелудочной железы, почек) консервирующим раствором и взаимодействия хирургических бригад, участвующих в мультиорганной эксплантации.

После введения 25-40 тыс. ед. гепарина производили канюляцию брюшной аорты на участке – между нижней брыжеечной артерией и бифуркацией с перевязкой дистального участка аорты. Далее канюлировали нижнюю полую вену армированной канюлей диаметром не менее 40Fr для обеспечения оттока крови и перфузата (Рисунок 11). Канюлю соединяли магистралью соответствующего диаметра с емкостью для сбора крови и оттекающего перфузата, расположенной на 1 м ниже уровня операционного стола.

**Рис. 11. Канюляция аорты и НПВ**



1. Канюля в аорте
2. Канюля в НПВ для оттока

Декомпрессия правых отделов сердца, достигаемая посредством дренирования НПВ на уровне инфраренального отдела, достаточна, чтобы не вскрывать последнюю в полости перикарда, так как использование канюли крупного диаметра обеспечивает адекватный отток не только кардиopleгического раствора из правых отделов сердца, но и перфузата собираемого от органов брюшной полости. Для декомпрессии и дренирования левых отделов сердца широко вскрываются легочные вены. После достижения декомпрессии системы большого и малого кругов кровообращения, одномоментно пережимаются восходящий и поддиафрагмальный отдел брюшной аорты с немедленным началом холодной перфузии органов грудной и брюшной полости. Во всех наблюдениях использовали официальный раствор “Кустодиол” (НТК), поставляемый в 5-литровых пластиковых пакетах (фирма Франц Кёллер Хеми ГмБХ, Германия) и магистралей (T.U.R. / Arthroscopy Set - “BICAKSILAR”, Нидерланды).

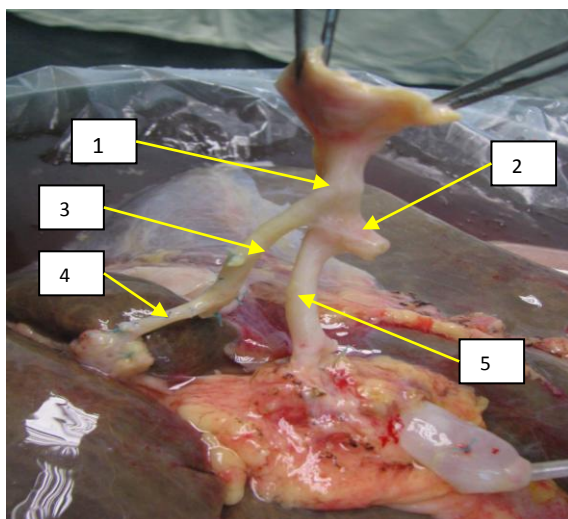
Отток перфузирующей жидкости, минуя брюшную полость, и минимизация количества перфузата, попадающего в грудную клетку, позволяют обеспечить качественную наружную холодовую защиту изымаемых органов ледяной крошкой, которая на время перфузии засыпается в необходимом количестве в перикардальную, плевральные и брюшную полости, полностью покрывая эксплантируемые органы.

Данная методика применена нами в 69 случаях без потерь качества полученных трансплантатов, что позволило оптимизировать операцию мультиорганной эксплантации, обеспечивая надежную холодовую защиту органов для трансплантации.

В период перфузии абдоминального комплекса (15-20 мин) никаких манипуляций в брюшной полости не производили, кроме дополнительного промывания желчного пузыря и желчного протока холодным физиологическим, а затем консервирующим раствором через тонкую канюлю. Объем охлажденного до 4<sup>0</sup>С консервирующего раствора составлял не менее 10-15 литров, в зависимости от антропометрических показателей донора (200 мл/кг). Мешки с консервирующим раствором вешались на специальную стойку, позволяющую установить их на необходимую высоту (не менее 1,5-2 метров от уровня аорты). Это позволяло обеспечить необходимую скорость перфузии (600-800 мл в минуту) и давление в аорте (70-80 мм.рт.ст). Эксплантируемые органы местно охлаждали стерильным льдом. Кардио-бригада в это время осуществляла эксплантацию торакальных органов.

Далее рассекали ножки диафрагмы, иссекали сегмент аорты с чревным стволом, сохраняя левую желудочную артерию и ее дополнительную ветвь к левой доле при ее наличии во избежание дополнительной сосудистой экстракорпоральной реконструкции на back-table (Рисунок 12).

**Рис. 12. Сохраненная дополнительная левая печеночная артерия, отходящая от левой желудочной.**



1. Чревный ствол
2. Селезеночная артерия
3. Левая желудочная артерия
4. Дополнительная левая печеночная артерия
5. Общая печеночная артерия

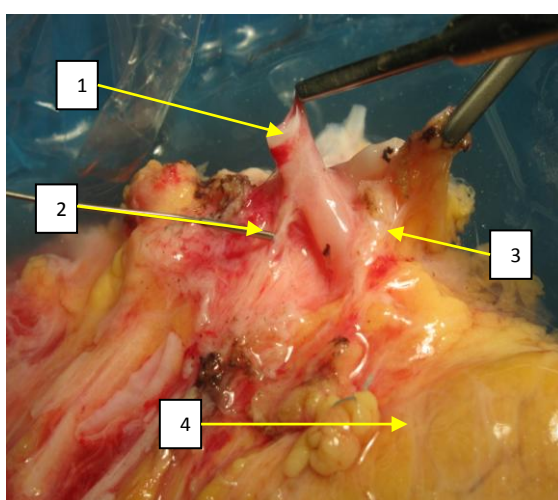


## 4.2. Комбинированное изъятие печени и поджелудочной железы

В случаях изъятия поджелудочной железы осуществлялась прецизионная препаровка ОПА в проксимальном направлении до уровня селезеночной артерии с целью визуализации и сохранения средне-панкреатической артерии. Отсекали селезеночную артерию (СА) максимально близко к чревному стволу, а при наличии средне-панкреатической артерии диссекция ОПА прекращалась, последняя пересекалась дистальнее места отхождения средне-панкреатической артерии, а чревный ствол с селезеночной артерией иссекался в последующем вместе с поджелудочной железой (Рисунок 13). Таким образом, печеночная артерия укорачивалась (Рисунок 14). Это позволяло упростить этап сосудистой реконструкции при трансплантации поджелудочной железы. Далее пересекалась воротная вена на 5-7 см выше поджелудочной железы. Если железа не использовалась, она пересекалась для освобождения воротной вены на максимальную длину с пересечением на уровне верхней брыжеечной и селезеночной вен. При наличии добавочной правой ПА от ВБА, последнюю иссекали вместе с брыжеечной артерией и чревным стволом на одной аортальной площадке (Рисунок 15).

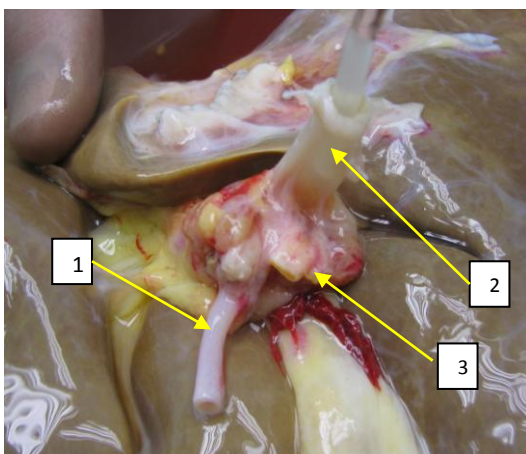
При использовании поджелудочной железы для трансплантации и наличии добавочной правой печеночной артерия она пересекалась выше головки с последующей реконструкцией на back-table.

**Рис. 13. Пересеченная печеночная артерия выше отхождения средне-панкреатической артерии (трансплантат поджелудочной железы).**



1. Общая печеночная артерия
2. Средне-панкреатическая артерия
3. Селезеночная артерия
4. Ткань поджелудочной железы

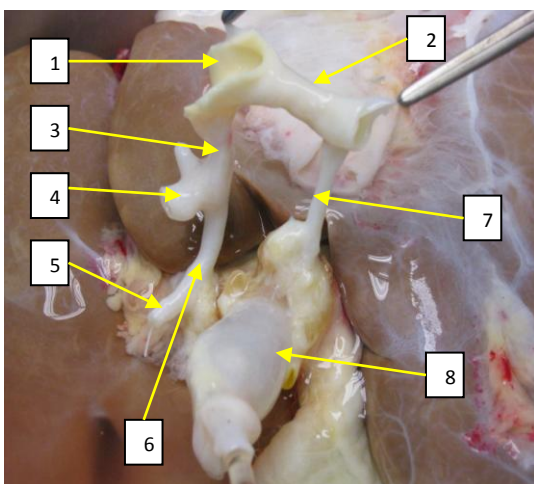
**Рис. 14. Укороченная общая печеночная артерия трансплантата печени при наличии средне-панкреатической артерии.**



1. Общая печеночная артерия
2. Воротная вена
3. Холедох

На завершающем этапе удаления печени диафрагму иссекали вместе с НПВ, не отделяя от печени. Печень смещали кверху и ножницами через диафрагму справа, проходя через середину правого надпочечника, доходили до НПВ под печенью. Выделив правую и левую почечные вены, НПВ пересекли сразу над ними. Печень извлекали из брюшной полости и погружали в пластиковый пакет с консервантом - во второй пакет со льдом. Третий пакет был страховочным. Во всех случаях обязательно дополнительно иссекали сегменты подвздошной артерии и вены для использования их в случае необходимости при сосудистой реконструкции. Погрузив трансплантат в транспортный контейнер со льдом, орган транспортировали к месту проведения операции у реципиента. Транспортировка осуществлялась в изотермических контейнерах Campingaz Isotherm "Isetime®" (Франция) с хладоэлементами.

**Рис 15. Добавочная правая печеночная артерия, отходящая от ВБА, иссеченная на одной аортальной площадке с чревным стволом.**



1. Площадка аорты
2. Верхняя брыжеечная артерия
3. Чревный ствол
4. Селезеночная артерия
5. Культия желудочно-двенадцатиперстной артерии
6. Общая печеночная артерия
7. Добавочная правая печеночная артерия.
8. Воротная вена

Техника эксплантации А.Варански, подробно описанная в обзоре литературы, отдает первенство в эксплантации абдоминальных органов, панкреато-дуоденальному комплексу. Эта методика использована нами при одновременной эксплантации печени и поджелудочной железы только в 2-х случаях.

В отличие от техники А.Варански, мы используем описанную нами технику эксплантации печени, с последующим изъятием поджелудочной железы, почек и кишечника. После разделения сосудов печени и поджелудочной железы и извлечения трансплантата печени производится окончательная мобилизация поджелудочной железы вместе с селезенкой, отсекается верхняя брыжеечная артерия, при помощи сшивающих аппаратов отсекается двенадцатиперстная кишка и панкреато-дуоденальный комплекс удаляется. Дальнейшее извлечение почек не представляет никаких сложностей и осуществляется по общепринятым методикам отдельно или единым блоком.

Применяемая нами техника позволяет осуществить изъятие поджелудочной железы без ущерба для последней, при аккуратном манипулировании в брюшной полости и прецизионном выделении общей печеночной артерии до уровня селезеночной артерии. На наш взгляд применяемая нами методика сокращает время изъятия (до 30 мин), позволяет произвести изъятие печени до пересечения 12-перстной кишки, неизбежно производимое при эксплантации панкреато-дуоденального комплекса а, следовательно, и возможное инфицирование. Таким образом, нами выполнено 17 комбинированных эксплантаций печени и панкреато-дуоденального комплекса. Во всех случаях дефектов донорского этапа, связанных с техникой изъятия, не отмечено. Из 17 выполненных трансплантаций панкреато-дуоденального комплекса в ФНЦ 16 были успешными.

#### **4.3. Быстрая техника эксплантации.**

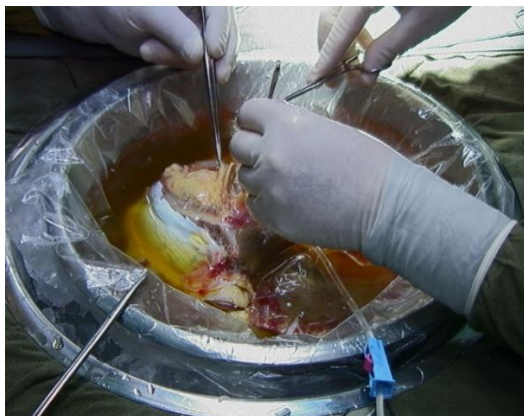
Быстрая техника использована в 4 наблюдениях. Данная техника использовалась только при крайне нестабильной гемодинамике донора (2 случая), и у двух доноров с остановкой сердечной деятельности на операционном столе во время изъятия. Основным в данной ситуации становится максимально быстрая канюляция магистральных сосудов, а именно аорты, и начало холодной перфузии с целью максимального снижения времени первичной тепловой ишемии. И только после начала холодной перфузии проводились действия, направленные на выделение трансплантатов и их структур. Все хирургические манипуляции выполнялись максимально быстро в бескровном поле, повторяя главные этапы стандартной техники. Желчный пузырь вскрывали и промывали холодным физиологическим раствором сразу после начала холодной перфузии, а затем консервирующим раствором.

#### **4.4. Экстракорпоральная подготовка трансплантата печени и артериальные реконструкции на back-table.**

Back-table (подготовка трансплантата на специальном столе в трансплантационном центре параллельно с операцией на реципиенте) – достаточно важный раздел донорского этапа подготовки трансплантата, выполнение которого во многом определяет качество трансплантата и течение операции трансплантации.

После извлечения из транспортного контейнера, пакет с трансплантатом в консервирующем растворе погружали в таз, с ледяной шугой, вмонтированный в специальный стол, где и осуществляли все дальнейшие действия (Рисунок 16). Температура во время выполнения этого этапа поддерживалась в режиме 4<sup>0</sup>С путем периодического добавления стерильного льда в таз, для предотвращения смешивания с консервирующим раствором

**Рис. 16. Общий вид back-table**



В воротную вену устанавливалась канюля, через которую постоянно капельно, с высоты не более 1-го метра от поверхности стола, подавался охлажденный консервирующий раствор (Рисунок 17).

**Рис. 17. Канюля для перфузии в воротной вене.**

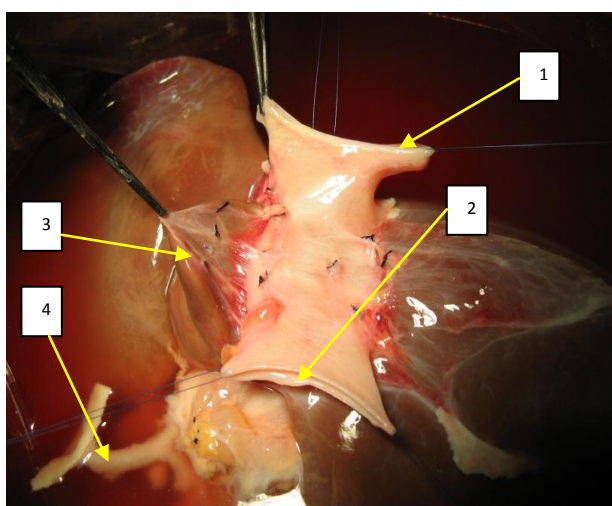


Объем перфузии через воротную вену составлял от 2 до 5 литров и зависел от продолжительности этапа. Время выполнения работы на back-table составляло от 30 мин.

до 1,5 часов и зависело от необходимости выполнения сосудистой реконструкции и ее вида. В ходе обработки трансплантата, обнаруживаемые дефекты и венозные ветви прошивали и лигировали. Холедох оставляли неизменным во избежание его скелетирования. Желчный пузырь на back-table не удаляли и во всех случаях холецистэктомию производили уже после реконструкции желчных путей у реципиента. Печень осматривали на предмет целостности паренхимы. Фиксируя площадку аорты держалками из пролена, начинали наиболее ответственный этап работы на общей печеночной артерии. Осуществляли препаровку артерии в направлении ворот печени с перевязкой мелких ветвей, удаляли излишки ткани, лимфатические узлы с обязательной перевязкой для исключения подтекания лимфы в последующем. Артерию выделяли только до желудочно-двенадцатиперстной артерии с целью предотвращения повреждения ветвей, питающих холедох и спазма собственно печеночной артерии. Введение консерванта в артерию под давлением шприцом (200 - 350 мл) давало возможность подтвердить герметичность сосудов и произвести дополнительную отмывку трансплантата.

Затем производили препарирование подпеченочного отдела НПВ с задней поверхности по направлению снизу-вверх, выделяя и лигируя правую надпочечниковую вену, и удаляли надпочечник. Удаляли клетчатку с поверхности НПВ, перевязывая и прошивая мелкие притоки и дефекты. После удаления остатков диафрагмы от надпеченочного отдела НПВ, прошивали и перевязывали устья диафрагмальных вен (Рисунок 18).

**Рис. 18. Подготовка НПВ.**



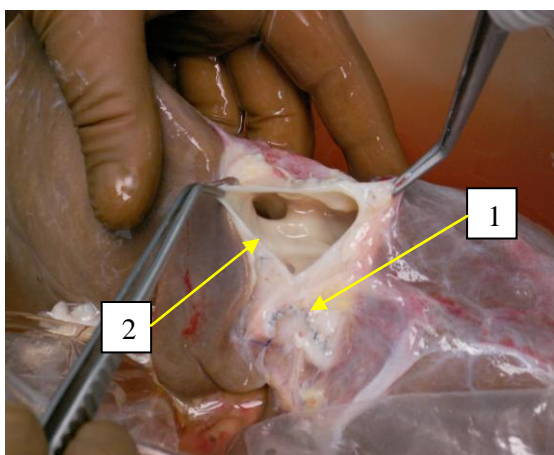
1. Надпеченочный отдел НПВ
2. Подпеченочный отдел НПВ
3. I сегмент печени
4. Чревный ствол с площадкой аорты

Герметичность НПВ проверяли путем наполнения ее консервантом через канюлю в воротной вене. При этом накладывали зажимы на надпеченочный и подпеченочный отдел НПВ, дожидаясь хорошего наполнения полой вены. Данный маневр позволял выявить



мелкие дефекты и подтекание консерванта из них (это устранялось дополнительным прошиванием Prolene 6/0), кроме того способствовало более качественному отмыванию трансплантата. В случаях предполагаемого наложения кава-кавального анастомоза «бок в бок» на реципиентском этапе освобождали заднюю поверхность НПВ от I-го сегмента, выполняли ушивание проксимального и дистального концов НПВ. После этого рассекали заднюю стенку НПВ трансплантата, таким образом, чтобы сформировать окно для наложения анастомоза с НПВ реципиента, обеспечивающего адекватный отток из печеночных вен (Рисунок 19).

**Рис. 19. Подготовка НПВ трансплантата для наложения кава-кавального анастомоза «бок в бок».**



1. Ушитый дистальный конец НПВ
2. Рассеченная задняя стенка НПВ (окно для анастомоза)

Далее дополнительно промывали желчные пути и желчный пузырь охлажденным консервирующим раствором. Закончив обработку трансплантата, печень оставляли в консервирующем растворе до момента ее извлечения для имплантации. В подавляющем большинстве случаев, благодаря четко отработанной координации между донорской и трансплантационной бригадами, трансплантат практически сразу передавался на этап реваскуляризации, поскольку гепатэктомия к этому моменту уже была завершена.

Следует отметить, что при проведении ортотопической трансплантации печени могут потребоваться реконструктивные вмешательства на сосудах, необходимость которых диктуется не только анатомическими особенностями донора, но и реципиента, а также техническими особенностями выполнения трансплантации. С этой целью дополнительно готовятся фрагменты вены и артерии донора, которые также доставляются в консервирующем растворе вместе с органом. В качестве дополнительных сосудистых кондуитов используются подвздошно-бедренные артериальные и венозные сегменты, которые по длине и диаметру вполне удовлетворяют потребностям, возникающим во время проведения операции (Рисунок 20, 21).

**Рис. 20. Подготовка подвздошно-бедренного артериального сегмента.**



**Рис. 21. Сосудистый конduit, анастомозированный с инфраренальным отделом аорты реципента.**



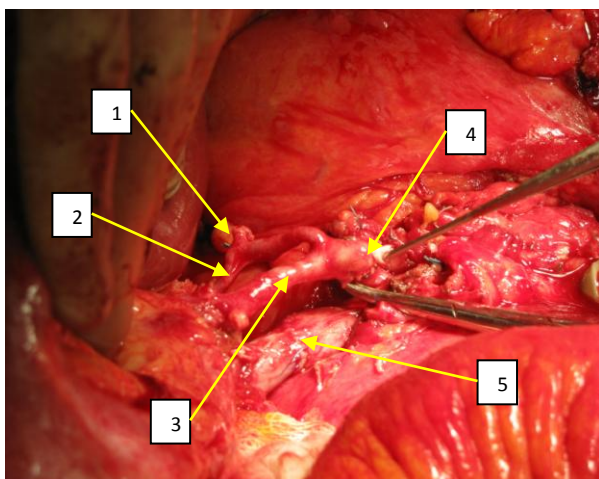
Необходимость в проведении экстракорпоральной реконструкции сосудов донорской печени возникает, при кровоснабжении ее из различных сосудистых бассейнов, когда имеются основные или дополнительные правая или левая печеночные артерии, отходящие от левой желудочной артерии (ЛЖА), верхней брыжеечной артерии (ВБА) или, что бывает реже, от других отделов аорты и ее ветвей.

При наличии дополнительных артерий трансплантата, отходящих от ЛЖА или ВБА, необходимо предварительно выполнить реконструкцию с формированием общего ствола. Наиболее надежным способом артериальной реваскуляризации при ОТП является анастомозирование общей печеночной артерии трансплантата с общей печеночной артерией реципиента конец в конец. Никакого вмешательства не требуется при сохранности левой дополнительной печеночной артерии, отходящей от ЛЖА, кроме перевязки основного ствола кровоснабжающего желудок (Рисунок 22).

Более сложным является реконструкция правой дополнительной печеночной артерии, где всегда требуется использование дополнительного анастомоза. Группой

Starzl's из Питсбурга была предложена оригинальная “fold-over” – методика для случаев отхождения правой печеночной артерии от верхней брыжеечной артерии: Устье чревного ствола и ВБА сшиваются между собой, а дистальный конец ВБА анастомозируется с артерией реципиента. Иногда такую реконструкцию выполняют без использования

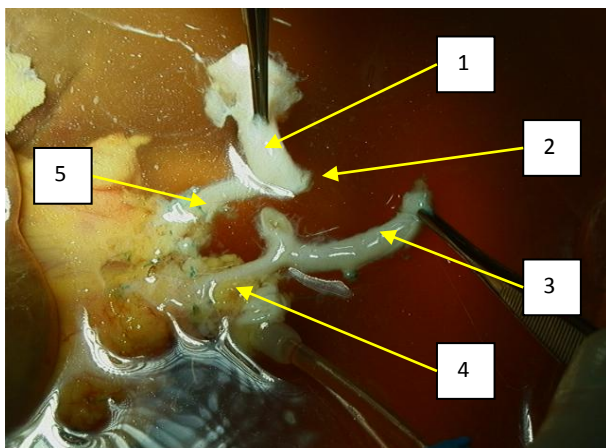
**Рис. 22. Сохраненная добавочная левая печеночная артерия**



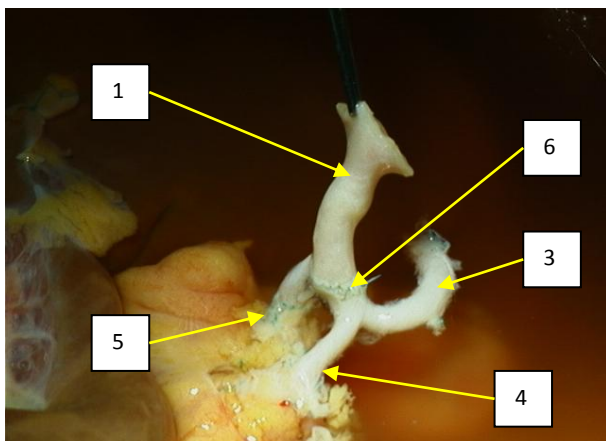
1. Культия ЛЖА
2. Дополнительная левая артерия
3. Основной ствол ОПА донора
4. Анастомоз ОПА донора и реципиента
5. Анастомоз воротной вены

**Рис. 23. Реконструкция при кровоснабжении правой доли из бассейна ВБА.**

А. Подготовленные сосуды.      Б. Вид после реконструкции.



- А.
1. Чревный ствол
  2. Селезеночная артерия
  3. ВБА
  4. Дополнительная правая ПА
  5. Общая печеночная артерия
  6. Анастомоз



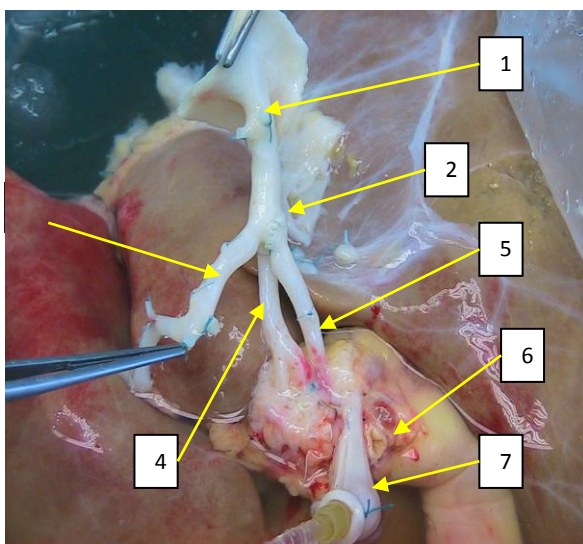
Б.



площадки аорты. На наш взгляд наиболее предпочтителен прямой анастомоз между культей селезеночной артерии и дополнительной правой печеночной артерией. Или культей селезеночной и верхней брыжеечной артерией (Рисунок 23). Следует отметить, что в этих случаях необходимо следить, чтобы выполнение анастомоза не повлекло за собой перекрута сосудов после восстановления кровотока. При достаточно большом диаметре желудочно-двенадцатиперстной артерии и малом диаметре дополнительной печеночной артерии может применяться анастомоз между культей желудочно-двенадцатиперстной артерии и правой дополнительной печеночной артерией. Образуется достаточно короткая реконструированная артерия, которая меньше всего подвержена перекруту. При соответствующем диаметре анастомоз выполняли с культей селезеночной артерии (Рисунок 24).

В клинической практике, при выполнении гепатэктомии у донора дополнительная ветвь к левой доле печени от ЛЖА имела в 18 наблюдениях. Во всех случаях она была сохранена во время донорского этапа, что позволило избежать реконструкции артериального русла во время трансплантации.

**Рис. 24. Вид реконструкции на «back-table». Анастомоз дополнительной правой печеночной артерии с культей селезеночной артерии при сохраненной левой ветви от ЛЖА.**



1. Чревный ствол с площадкой аорты
2. Культя селезеночной артерии
3. Дополнительная левая печеночная артерия
4. Основная печеночная артерия
5. Дополнительная правая артерия
6. Холедох донорской печени
7. Воротная вена

С учетом анатомических вариантов кровоснабжения печени нами выполнено в 11 реконструктивных вмешательств на сосудах, общий смысл которых сводился к объединению двух источников кровоснабжения печени в один. В этих наблюдениях правая доля печени кровоснабжалась из бассейна ВБА, что потребовало реконструкции сосудистого русла на «back-table», - был сформирован единый артериальный ствол путем

анастомозирования дополнительной правой артерии или ВБА с селезеночной артерией (5 случаев) или желудочно-двенадцатиперстной артерией (6 случаев). Ни в одном наблюдении ранних и отдаленных тромбозов отмечено не было.

#### **4.5. Разделение трансплантата печени для двух реципиентов (сплит-трансплантация).**

Более сложным является формирование двух трансплантатов из одной донорской печени. Эту методику применяли для получения 2-х трансплантатов печени от одного умершего донора: левый латеральный сектор трансплантата (сегменты 2 и 3), соответствующий по размеру для трансплантации педиатрическим реципиентам, и правый фрагмент трансплантата (сегменты 1 и 4-8), соответствующий трансплантации у взрослых реципиентов.

**Рис. 25. Разделение печени донора *in situ*.**

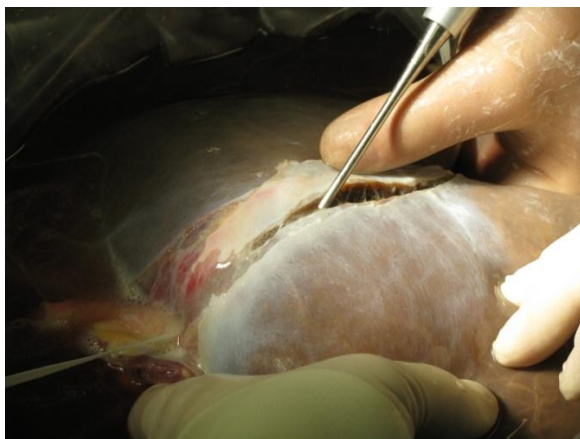


Первая split-трансплантация в России произведена в 2008 году (Готье С.В. и соавт., 2008). В последующем в нашем центре разделение трансплантата печени произведено в пяти случаях. Использовались только гемодинамически стабильные доноры, в возрасте до 40 лет при хорошем исходном качестве трансплантата – отсутствие гепатоза, отека, выраженных фиброзных изменений (Рисунок 25). Все трансплантаты расширенной правой доли печени были успешно пересажены в клинике института и вошли в последующий анализ.

В выполнении данной процедуры важная роль отводится координатору, который осуществляет руководство различными хирургическими бригадами, ответственными за изъятие различных органов. После стандартной подготовки брюшной аорты и НПВ к канюляции и пересечения связок печени разделение органа “*in situ*” (3 наблюдения)

начинали с изоляции левой печеночной артерии. Особое внимание обращали на 4-й сегмент с артериальной ветвью. Далее идентифицировали и выделяли правую печеночную артерию. Освобождали левую ветвь v. porta. Ветви v. porta, идущие к 4-му сегменту, лигировали и пересекали в правой умбиликальной фиссуре. Внепеченочную часть левой печеночной вены изолировали. Линию рассечения паренхимы печени намечали с помощью электрокоагулятора и проводили на 1 см выше левого желчного протока в умбиликальной фиссуре и поперечно на 1 см справа от ligamentum falciformis. Первый разрез печени производили электроножом. Область левых ворот и желчный проток (протоки) пересекали остро. Далее паренхиму печени осторожно разделяли с использованием электрокоагуляции, легирования и прошивания сосудистых и протоковых структур печени. После проведения вышеуказанных манипуляций левый латеральный сектор (2-й, 3-й сегменты) и правый фрагмент печени (1, 4-8-й сегменты), были разделены, но каждый сохранял собственное кровообращение. Производили стандартную для мультиорганного изъятия перфузию по аортальной канюле 10-15 литрами «Кустодиола». После окончания перфузии левую печеночную артерию, левую ветвь воротной вены пересекали, а левую печеночную вену отсекали непосредственно от НПВ. Левый печеночный проток промывали консервантом, после чего левый латеральный сектор погружали в пакеты с холодным консервантом для транспортировки. Правый фрагмент печени удаляли, как было описано выше. При подготовке его на “back-table” помимо обычных манипуляций ушивали дефект НПВ в области отсеченной левой печеночной вены, дефект воротной вены, перевязывали левую печеночную артерию и ушивали пересеченные желчные протоки.

**Рис. 26. Начало диссекции трансплантата «ex-situ» с использованием ультразвукового диссектора.**



В двух случаях разделение долей печени производили ex situ из-за отсутствия возможности выполнения данной манипуляции в донорском стационаре.

При выполнении разделения трансплантата печени “ex situ”, изъятие целой донорской печени осуществлялось стандартно. Саму процедуру разделения производили на “back-table” после обычной обработки в условиях контролируемой гипотермии с использованием ультразвукового диссектора ”Sonosa” и биполярного коагуляционного пинцета (Рисунок 26-28).

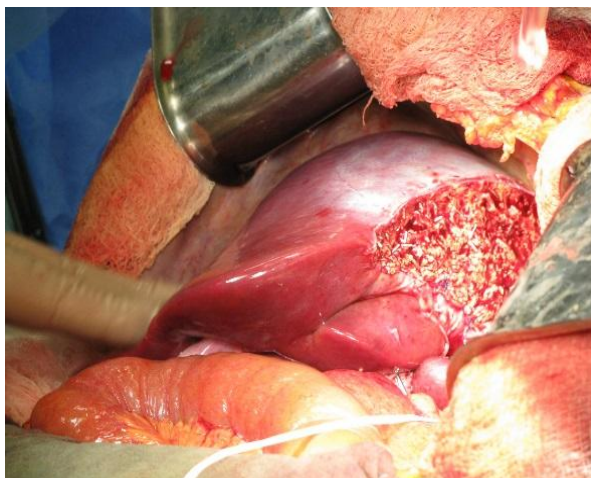
**Рис. 27. Клипирование и коагуляция сосудистых структур.**



**Рис 28. Окончательный вид фрагментов печени после разделения.**



**Рис. 29. Вид правого фрагмента печени после реперфузии.**



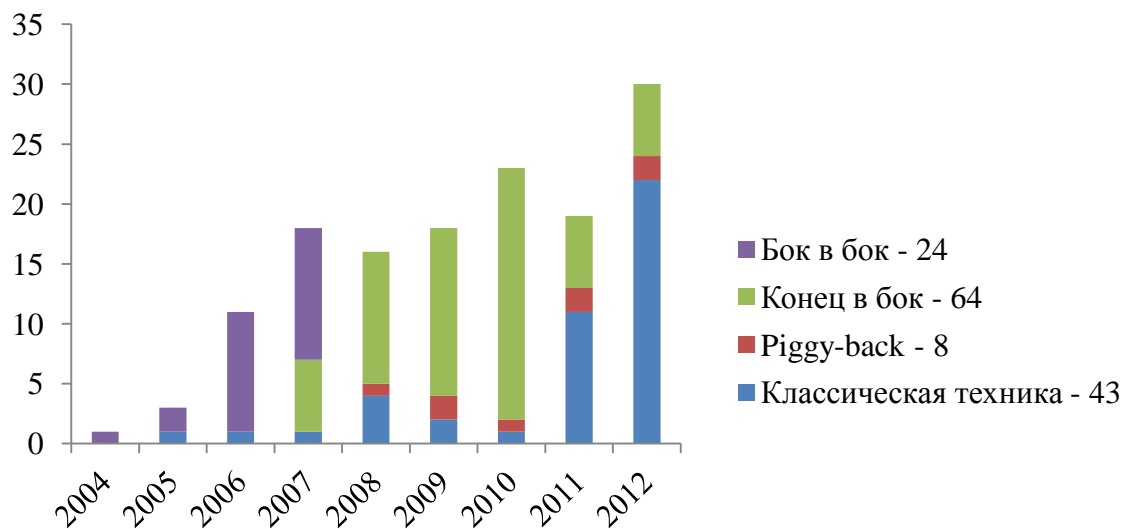
Выбор исходно хорошего качества донорской печени для сплит-трансплантации обуславливал хорошую реперфузию (Рисунок 29) и начальную функцию трансплантата.

#### 4.5. Особенности операции у реципиента.

Хирургическое вмешательство у реципиента выполняли по принятым в клинике центра методикам. Все операции выполнены без использования вено-венозного обхода.

Варианты применявшихся методик восстановления кавального кровотока представлены на рисунке 30.

**Рис 30. Варианты восстановления кавального кровотока.**



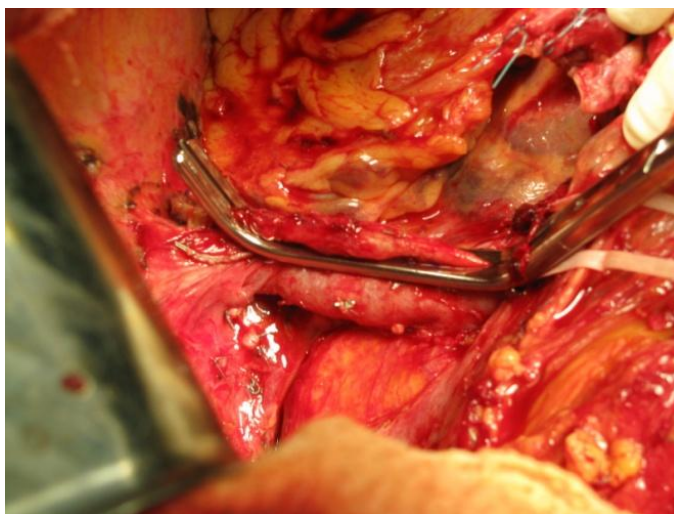
В нашем центре используется четкий алгоритм координации действий донорской и реципиентской бригад. Выбор реципиента и его подготовка к оперативному вмешательству производится только после поступления информации о доноре и получения результатов его первичной оценки. Причем результаты первичной оценки иногда могут определять выбор того или иного реципиента. После лапаротомии у донора и результатов визуальной оценки трансплантата, дающих возможность принять решение о пригодности последнего для трансплантации, реципиент сразу подается в операционную. И только после получения положительной оценки донорской печени после холодной перфузии выполняли лапаротомию у реципиента.

Таким образом, к моменту доставки органа в операционную гепатэктомия была в стадии завершения, чем достигалось максимальное сокращение времени холодной ишемии. Заключительные этапы гепатэктомии (пересечение сосудов) выполнялись только после завершения экстракорпоральной подготовки трансплантата. Подготовка НПВ донорской печени выполнялась соответственно решению оперирующего хирурга о выборе техники имплантации, т.е. кавальной реконструкции (Корнилов М.Н., 2010).



**Формирование кавального анастомоза по типу «бок в бок» (кава-кавальная техника ОПП).** Подготовка печеночного трансплантата выполнялась бригадой хирургов, выполнявшей эксплантацию печени. К моменту начала имплантации надпеченочный отдел НПВ донорской печени укорачивали до уровня впадения печеночных вен и ушивали непрерывным швом (Prolene 4/0). Подпеченочный отдел НПВ ушивался ниже места впадения первой крупной вены, дренирующей хвостатую долю. По задней стенке донорской НПВ производили продольную венотомию длиной около 6 см вплоть до устьев печеночных вен, что необходимо для создания адекватного венозного оттока из трансплантата.

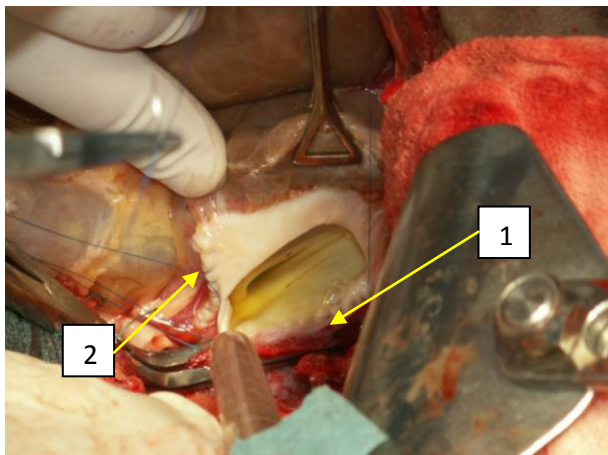
**Рис. 31. Боковое отжатие передней стенки НПВ.**



После удаления печени реципиента с сохранением его НПВ и ушиванием печёночных вен, при помощи зажима Сатинского, производили продольное боковое отжатие передней стенки НПВ реципиента (Рисунок 31), достаточное для выполнения венотомии протяженностью до 6 см и последующего наложения анастомоза, а с другой стороны - позволяющее сохранить кровоток по ней. Трансплантат помещали в правое поддиафрагмальное пространство с отведением левой доли вправо. Правую губу анастомоза сшивали изнутри сверху вниз непрерывным выворачивающим швом с переходом на левую губу (Рисунок 32). Затем непрерывный шов накладывали на левую губу анастомоза сверху вниз (Рисунок 33). Зажим на нижней полой вене приоткрывали во время наложения шва на переднюю губу анастомоза воротной вены. Этим маневром достигается ретроградная реперфузия трансплантата и полное восстановление венозного возврата к сердцу из системы НПВ еще до завершения портального анастомоза. Полностью боковой зажим с НПВ реципиента снимали по завершении портального анастомоза с восстановлением портального кровотока. Дальнейшие этапы операции не

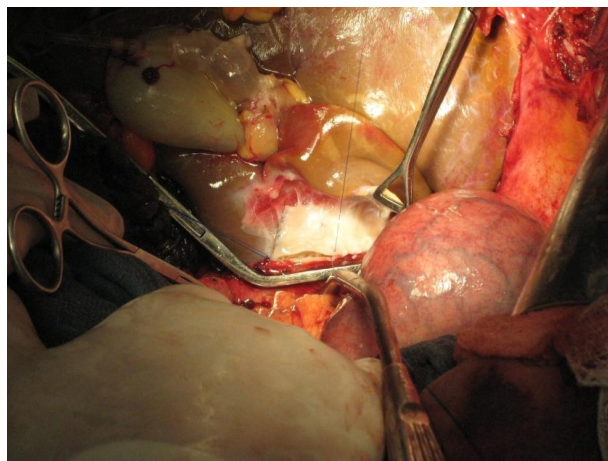
отличались от общепринятой методики ОТП: восстановление артериального кровоснабжения и желчеотведения.

**Рис. 32. Наложение кава-кавального анастомоза «бок в бок».**



1. Правая губа анастомоза
2. Ушитый дистальный конец НПВ трансплантата

**Рис. 33. Ушивание левой губы кава-кавального анастомоза «бок в бок».**



**Формирование кавального анастомоза по типу «конец в бок».** При экстракорпоральной подготовке трансплантата не выполняли ушивание концов НПВ. Выполнялся анастомоз по типу «конец в бок» - проксимальный конец донорской вены в бок НПВ реципиента. При помощи зажима типа Сатинского производилось продольное, боковое отжатие передней стенки НПВ реципиента, как и при анастомозировании «бок в бок», достаточное для рассечения вены и формирования анастомоза. Заднюю стенку надпеченочного отдела НПВ донорской печени пересекали продольно посередине в каудальном направлении соответственно размеру окна в НПВ реципиента. Формирование анастомоза «конец в бок» может быть выполнено и на пережатой нижней полой вене реципиента.

Трансплантат помещали в правое поддиафрагмальное пространство с отведением левой доли вправо. После наложения первого шва и завязывания его в верхнем углу

анастомоза на нижний угол анастомоза накладывали держалку, не завязывая ее. Выполняли формирование анастомоза. Дистальный конец НПВ трансплантата ушивался после восстановления кровотока по воротной вене и заполнения печени кровью. Полностью зажим с НПВ снимали по завершении портального анастомоза с восстановлением портального кровотока.

**Методика Piggy-back** схожа с вышеописанными тем, что предполагает сохранение НПВ реципиента и наложение одного кава-кавального анастомоза. Он накладывается между надпеченочным отделом НПВ донорской печени и розеткой, сформированной из пересеченных печеночных вен реципиента.

С точки зрения защиты функциональной полноценности трансплантата все три методики имеют одно преимущество - сокращение периода вторичной тепловой ишемии до 20-30 мин., за счет наложения только двух анастомозов – кавального и портального перед реперфузией, что имеет существенное значение для профилактики ИРП и РДТ.

С другой стороны, выполнение гепатэктомии у реципиента с сохранением НПВ удлиняет время операции на 1-1,5 час, и может сопровождаться дополнительной кровопотерей, а самое главное - удлиняет время холодовой ишемии трансплантата, если он уже доставлен в операционную и готов к имплантации. Именно с целью сокращения периода холодовой ишемии, как критичного фактора, в последние годы мы выполняли трансплантацию по классической методике, т.е. гепатэктомию с резекцией НПВ и наложение двух кава-кавальных анастомозов “конец в конец”. Время вторичной тепловой ишемии при этом редко превышало 40 мин.

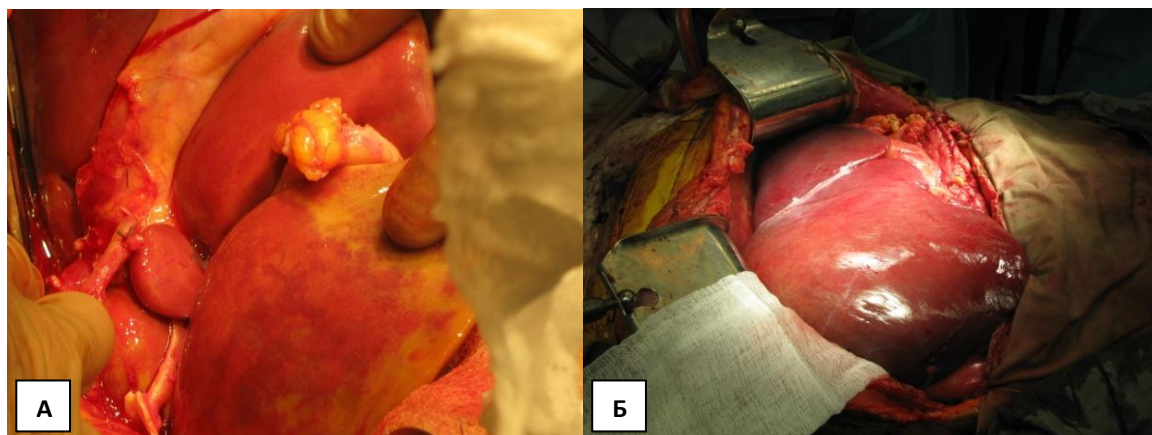
Освоение различных и внедрение новых методик выполнения оперативного вмешательства позволяет ситуационно выбрать оптимальную тактику при выполнении ОТП у конкретного реципиента и влиять на периоперационные параметры трансплантации печени, за счет упрощения процедуры восстановления кровотока, уменьшения числа формируемых анастомозов, и таким образом существенно снизить время вторичной тепловой и холодовой ишемии.

Качество трансплантата и начальную функцию предварительно оценивали после полного восстановления кровотока в трансплантате. Критериями являлись равномерность окрашивания трансплантата во время реперфузии. Неравномерное раскрашивание, часто сопровождающееся отеком трансплантата, свидетельствовало, скорее всего, о наличии значимых ИРП трансплантата, равномерное и интенсивное окрашивание, не сопровождающееся отеком трансплантата во время реперфузии, свидетельствовало о хорошем качестве последнего (Рисунок № 34).



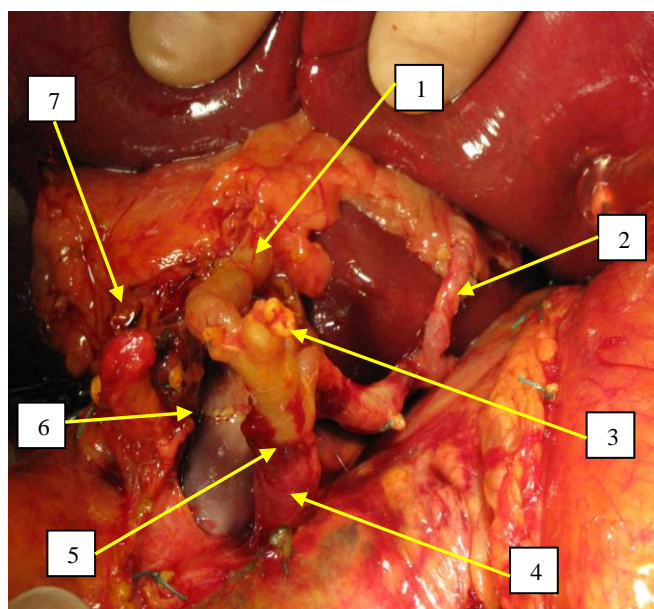
**Рис. № 34. Окрашивание трансплантата при запуске кровотока.**

А – неравномерное окрашивание при наличии выраженных ишемических/реперфузионных повреждений (стеатоз донорской печени).  
Б – нормальная окраска трансплантата после реперфузии.



О начальной функции также судили по наличию или отсутствию желчи во время операции. Появления желчи из желчного протока донорской печени к моменту окончания наложения артериального анастомоза и запуска артериального кровотока рассматривалось признаком удовлетворительной начальной функции (Рисунок 35).

**Рис. 35. Появление желчи из желчного протока к моменту окончания наложения артериального анастомоза.**



1. ОПА реципиента
2. Добавочная ветвь в левой доле от ЛЖА
3. Культия селезеночной артерии донорской печени
4. ОПА донорской печени
5. Артериальный анастомоз
6. Анастомоз воротной вены
7. Желчный проток с выделением желчи

## ГЛАВА V.

### КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ДОНОРСКОЙ ПЕЧЕНИ:

#### АЛГОРИТМ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ.

##### 5.1. Алгоритм комплексной оценки донорской печени.

В этой части исследования проведено ретроспективное сравнение донорских органов, которые были пересажены - «использованные» (139), и тех, которые на различных этапах оценки были признаны непригодными для трансплантации – «неиспользованные» (73).

Органоспецифическая оценка донорской печени и принятие решения о возможности или невозможности ее использования для трансплантации осуществлялись на различных этапах: до изъятия – при первичной оценке донора и в динамике по результатам кондиционирования; во время эксплантации и по результатам перфузии на основании алгоритма оценки трансплантата печени, разработанного нами в ходе исследования и представленного на рисунке 36.

**Рис. 36. Алгоритм комплексной поэтапной оценки печени донора.**

#### **I. До изъятия**

1. Анамнез, осмотр, оценка гемодинамики и лабораторных данных
2. Данные ультразвукового исследования – оценка эхогенности печени
3. Биохимические показатели (билирубин, печеночные ферменты, электролиты – Na) и их динамика в процессе кондиционирования

#### **II. Во время эксплантации**

1. Визуальная оценка (цвет, эластичность, наличие отека, состояние других органов брюшной полости)
2. Биопсия печени до перфузии для ретроспективной оценки по протоколу.  
В сомнительных случаях срочное исследование.

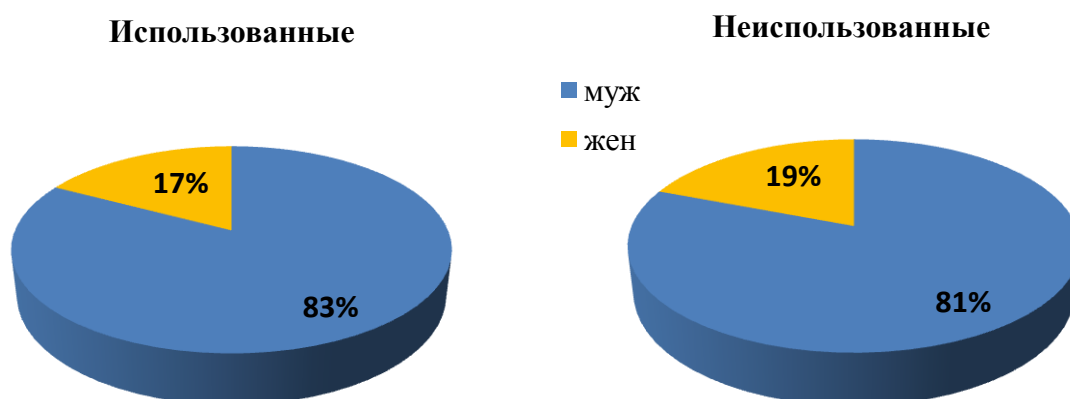
#### **III. На этапе перфузии**

3. Оценка по результатам холодной перфузии (изменение цвета, равномерность окрашивания, плотность после полного отмывания от крови)

## 5.2. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика использованных и неиспользованных доноров.

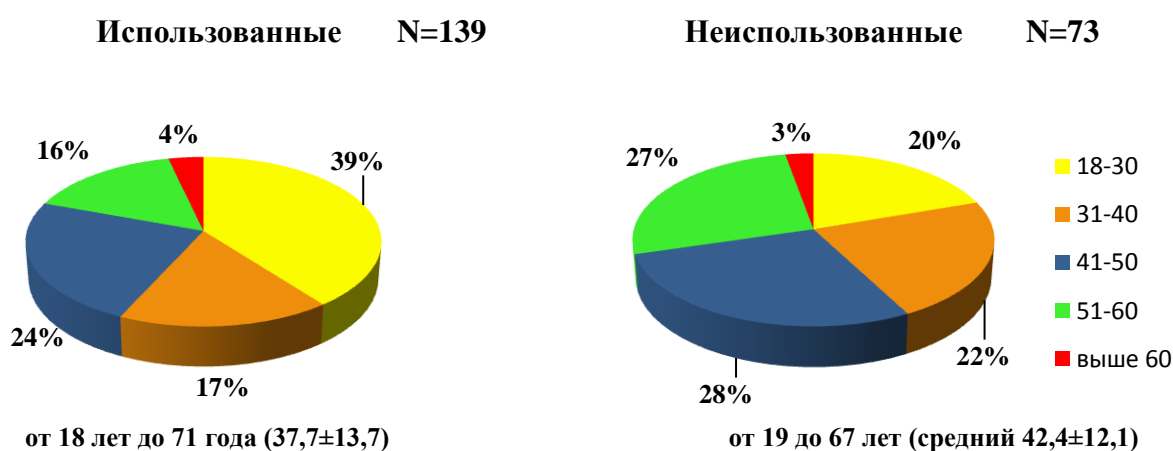
Группы использованных и неиспользованных доноров по полу не отличались (Рисунок 37), в обеих группах в равной степени преобладали доноры мужского пола.

**Рис. 37. Пол в группах использованных и неиспользованных доноров.**

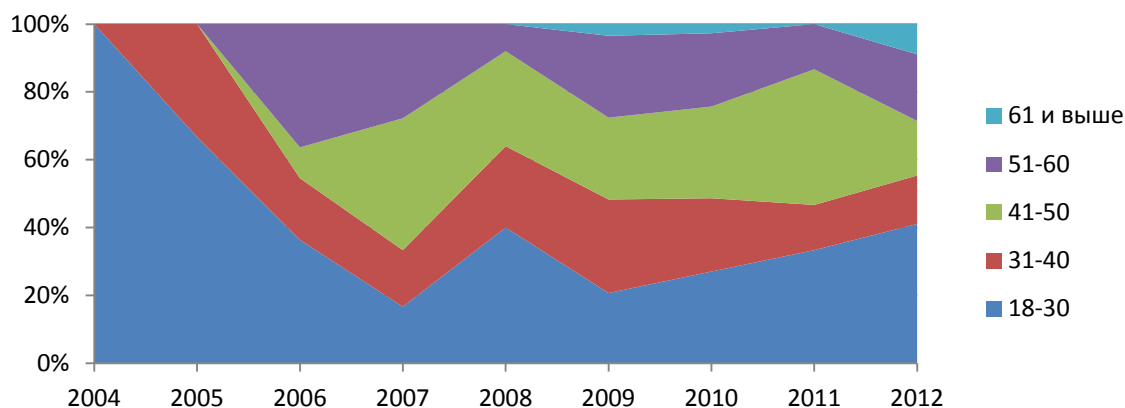


Значимых различий по возрасту в анализируемых категориях не было (Рисунок 38). Однако изменения в распределении доноров по возрасту за период исследования показывают, что в начале программы рассматривались преимущественно потенциальные доноры молодого возраста и с набором опыта в последние годы стали рассматриваться все возрастные категории потенциальных доноров (Рисунок 39).

**Рис. 38. Возраст доноров в группах использованных и неиспользованных доноров**

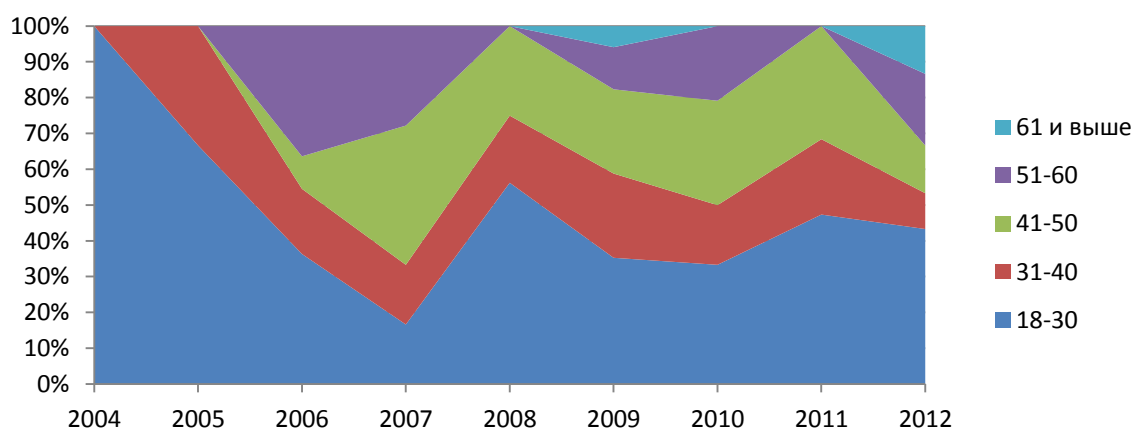


**Рис. 39. Динамика распределения потенциальных доноров по возрасту.**



Распределение эффективных доноров печени по возрасту в сравнении с динамикой распределения по возрасту потенциальных доноров печени демонстрирует те же тенденции (Рисунок 40).

**Рис.40. Динамика распределения доноров печени по возрасту.**

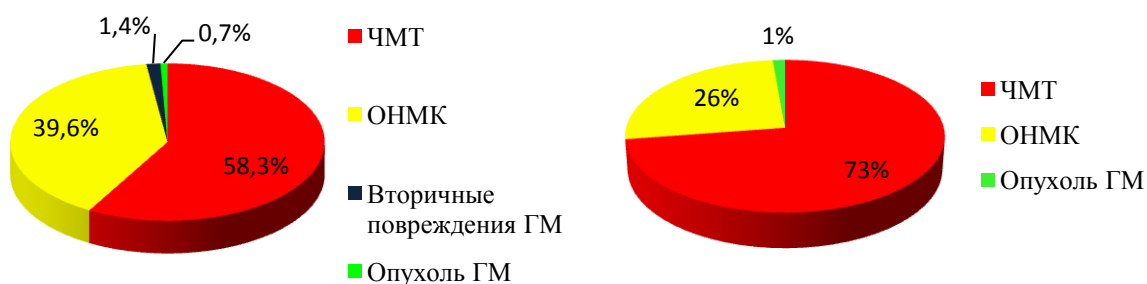


Достоверных различий в причинах смерти, при сравнении групп использованных и неиспользованных доноров не выявлено (Рисунок 41).

**Рис. 41. Причины смерти доноров.**

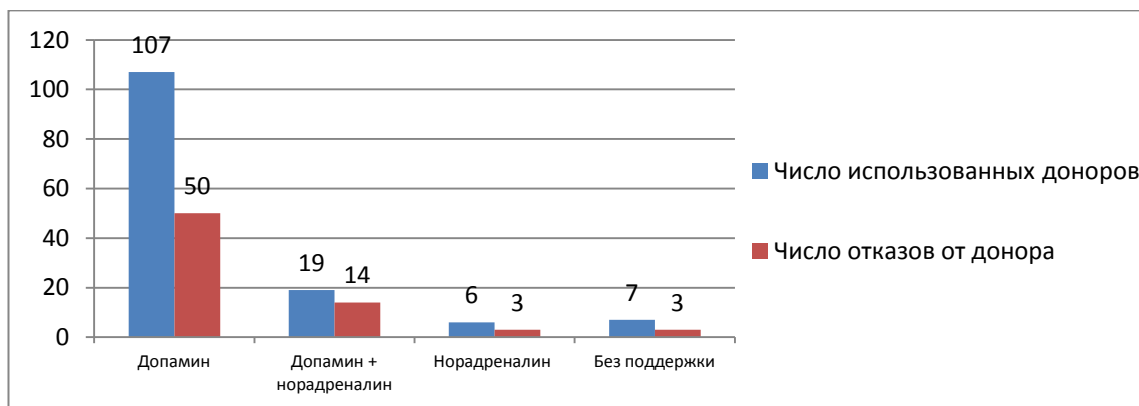
**Использованные N=139**

**Неиспользованные N=73**



По характеру вазопрессорной поддержки и уровню дозировки допамина значимых различий между группами не было (Рисунок 42,43).

**Рис. 42. Вазопрессорная поддержка у доноров.**

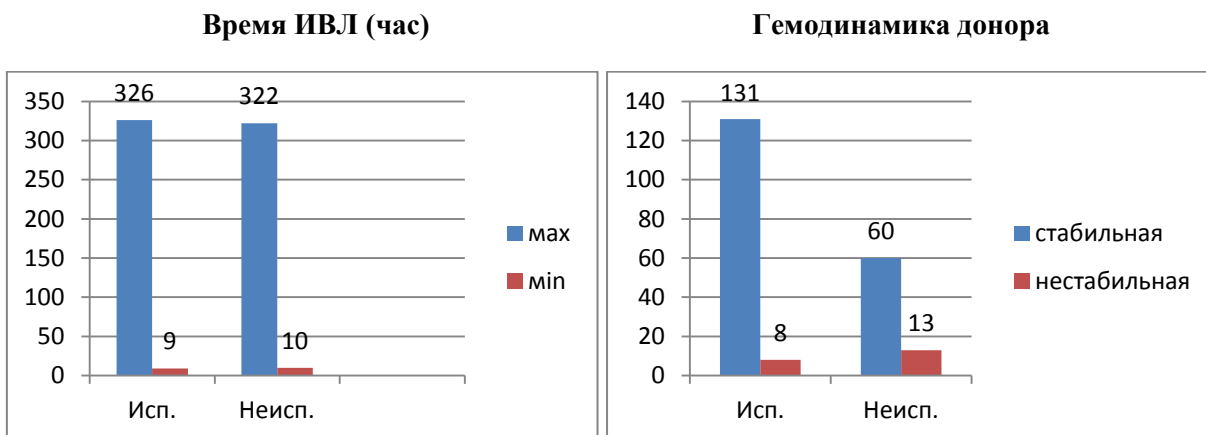


**Рис.43. Дозировки допамина в группах использованных и неиспользованных доноров**



Также не отмечено различий между исследуемыми группами по длительности ИВЛ и гемодинамике (Рисунок 44).

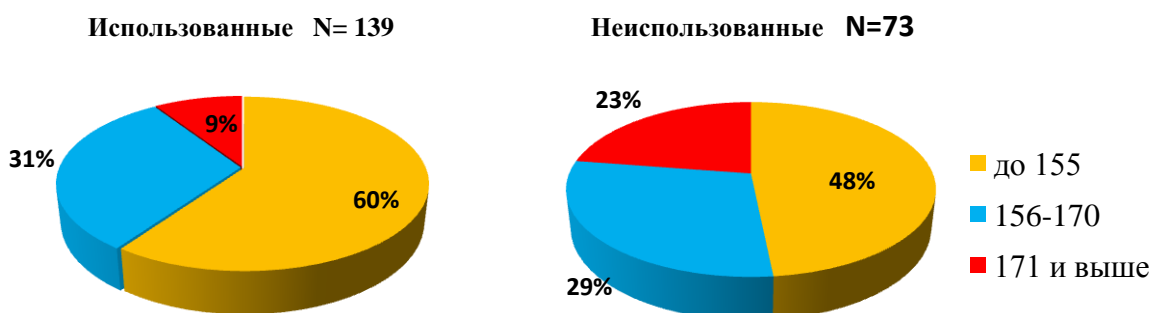
**Рис. 44 Гемодинамика и длительность ИВЛ в группах использованных и неиспользованных доноров.**



Статистически достоверно в группе неиспользованных доноров отмечается большая доля доноров с уровнем натрия более 170 ммоль/л (Рисунок 45). У этих доноров именно уровень натрия стал основной причиной отказа от использования печени донора. Однако снижение натрия в процессе кондиционирования служило поводом для выполнения лапаротомии и визуальной оценки трансплантата.

С другой стороны для трансплантации печень была изъята у 12 доноров с уровнем натрия выше 170. В одном из этих наблюдений был получен ПНФТ от донора с уровнем Na – 200 ммоль/л. У остальных 11 доноров уровень натрия не превышал 180 ммоль/л и только в трех наблюдениях имела место обратимая РДТ. Это позволяет нам говорить о возможности, в исключительных случаях, при отсутствии других факторов риска использовать такие трансплантаты.

**Рис. 45. Содержание Na<sup>+</sup> в сыворотке крови (ммоль/л).**



**Таблица 6. Параметры групп доноров на первом этапе оценки.**

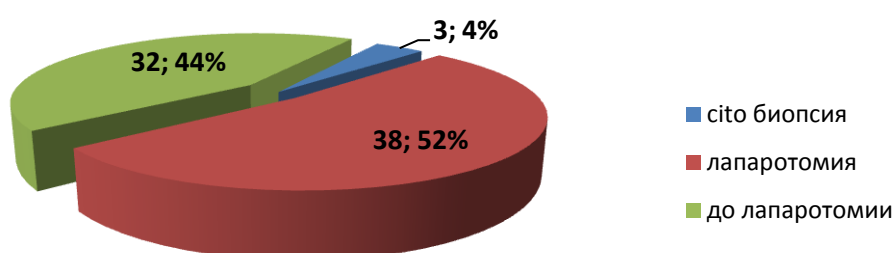
Параметр	Использованные доноры (n = 139)	Неиспользованные доноры (n = 73)	p (хи-квадрат)
Возраст > 50 лет	20,3%	31,0%	0,1706
Нахождение в ОРИТ > 120 часов	7,9%	15,7%	0,0829
АСТ > 40	52,9%	65,4%	0,1285
АЛТ > 40	36,9%	56,6%	0,0154
Общий билирубин > 20	17,6%	24,5%	0,2804
Допамин > 10 мкг/кг/мин	25,0%	33,8%	0,1832
<b>Na &gt; 170 мкмоль/л</b>	<b>8,6%</b>	<b>23,2%</b>	<b>0,0075</b>

Таким образом, группы использованных и неиспользованных доноров оказались вполне сопоставимыми по исходным клиничко-лабораторным параметрам на первом этапе оценки, за исключением уровня натрия (таблица 6).

### 5.3. Причины отказа от трансплантации печени.

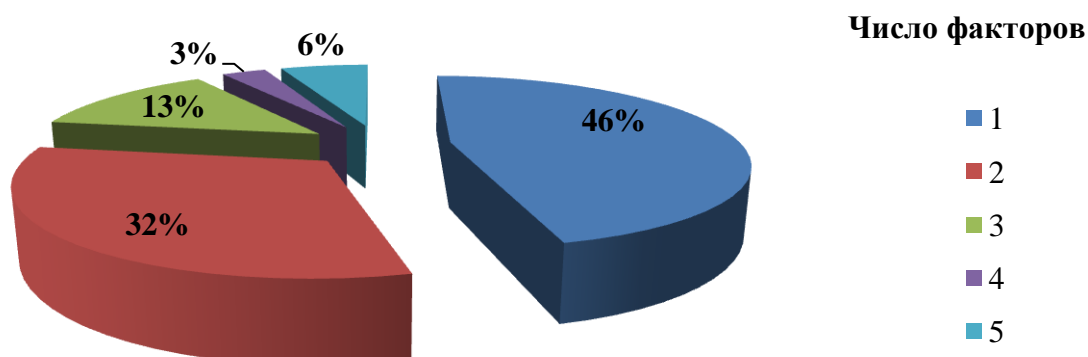
По результатам оценки донора до лапаротомии в 32 случаях (43,8%) наблюдений было принято решение об отказе от эксплантации и трансплантации печени (Рисунок 46).

Рис. 46. Этапы отказа от донора печени (N=73).



Причинами отказа до лапаротомии являлось наличие четко установленного алкоголизма в анамнезе - 10 (31,3%), данные УЗИ - 23 (71,9%), крайне нестабильная гемодинамика и превышение доз вазопрессоров - 24 (75,0%), выраженная гипернатриемия более 170 ммоль/л 14 (43,8%). Наиболее часто отмечалось сочетание двух или трех факторов риска исключающих изъятие печени (Рисунок 47).

Рис. 47. Сочетания факторов риска при отказе от использования донорской печени до лапаротомии (N=32).



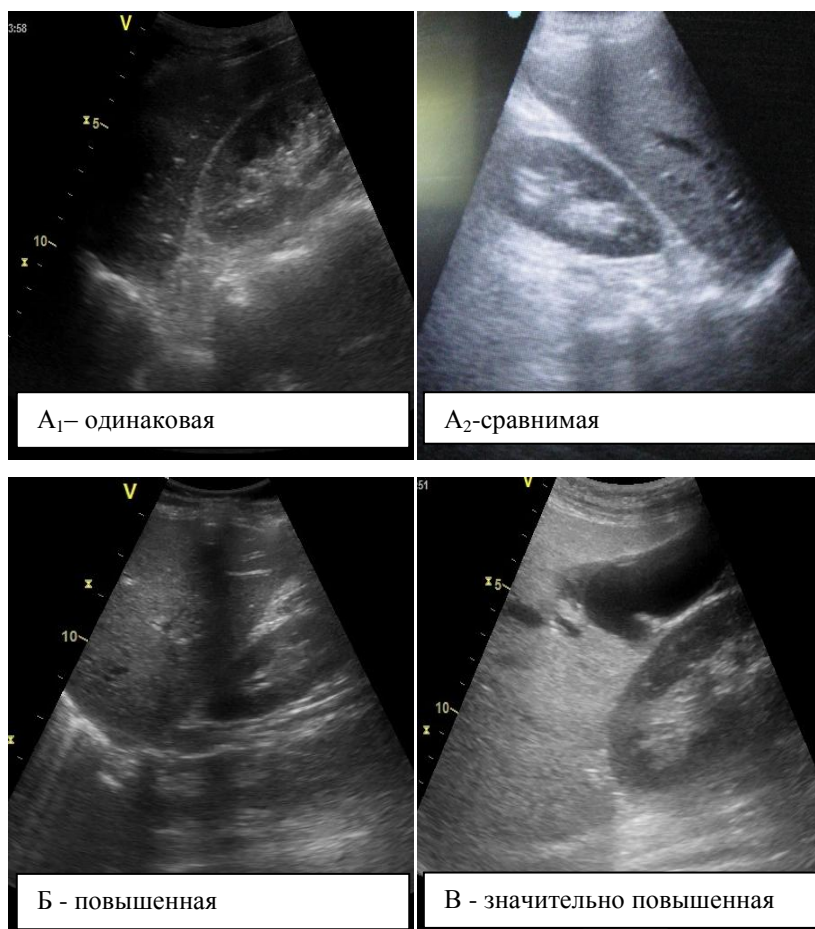
При отказе от использования печени до начала донорской операции немедленно прекращали процесс выбора и подготовки реципиента и организации операции

трансплантации. Такой подход считаем оправданным с точки зрения экономии материальных и трудовых затрат, а также исключения психологической травмы для потенциального реципиента. В правильности такого подхода убеждает и тот факт, что во всех случаях непригодность печени для трансплантации была визуально подтверждена при изъятии почек и последующим гистологическим исследованием.

#### **5.4. Диагностическая ценность ультразвуковой, визуальной и комплексной оценки степени стеатоза. Клинико-морфологические корреляции.**

Как отмечалось выше, основной причиной отказа от изъятия донорской печени для трансплантации еще до лапаротомии была ее оценка как непригодной вследствие выраженного/предельного стеатоза (более 50 %), предполагаемого по данным УЗИ, выполненного специально подготовленным специалистом из центра трансплантации (Рисунок 48).

**Рис. 48. Сравнение эхогенности паренхимы печени и почки на одинаковой глубине сканирования.**





При оценке данных ультразвукового исследования выделяли 3 степени эхогенности печени, которую сопоставляли ретроспективно с данными гистологического исследования. Одинаковая или сопоставимая эхогенность печени с эхогенностью почки (А) расценивалась как нормальная, и предполагала стеатоз от 0 до 30%. При заметном расхождении – умеренно повышенная (Б) – предполагаемый стеатоз оценивался около 50%. Это требовало необходимость дополнительной визуальной оценки, в том числе и на этапе холодной перфузии, с учетом других факторов риска в исходных параметрах донора. При значительном повышении эхогенности печени (В) - «белая печень», предполагали наличие тотального или субтотального гепатоза – свыше 50% - 100%, что чаще всего являлось причиной отказа от трансплантации до лапаротомии. В этой ситуации визуальная оценка имеет смысл лишь при отсутствии других факторов риска и наличии ургентного реципиента. При этом желательна и морфологическая оценка степени стеатоза по результатам срочной биопсии.

Важно повторить, что во всех 23-х случаях отказа от изъятия печени на основании данных УЗИ, при последующем изъятии почек, печень донора была признана непригодной для использования по визуальной оценке.

По данным визуальной оценки было 38 отказов (52,1%). В этих случаях имелось выраженное патологическое изменение окраски печени, неравномерность ее окраски, в том числе и после перфузии, выраженный отек и уплотнение, закругленные края, наличие других патологических изменений в брюшной полости. Так в трех случаях отказа от изъятия абдоминального комплекса причинами в 2-х случаях явился геморрагический панкреонекроз и в одном онкологический процесс в брюшной полости.

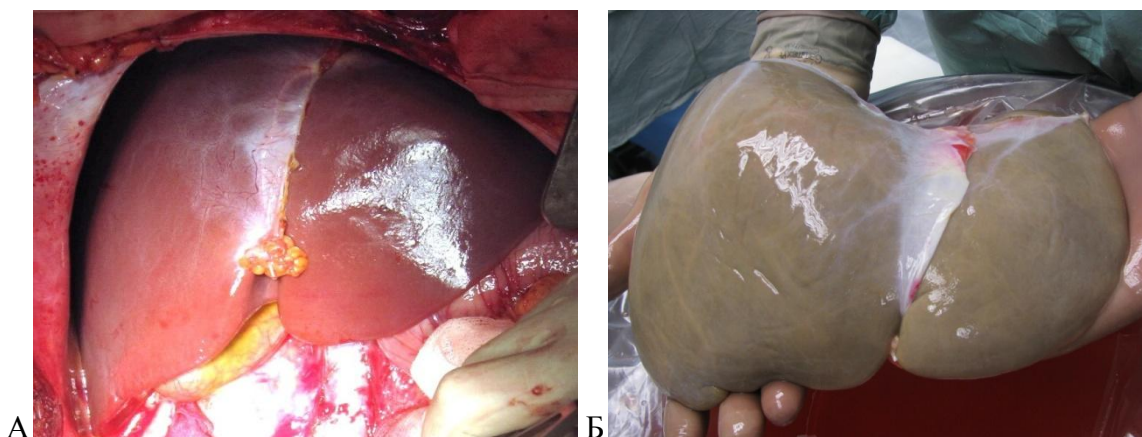
Необходимо сказать, что оценка этих данных может зависеть, как от подготовленности и опыта врача выполняющего ультразвуковое исследование, так и хирурга выполняющего изъятие печени и осуществляющего визуальную оценку. Определенные коррективы может вносить освещенность операционного поля, поскольку трансплантация печени выполняется при различном освещении, соответствующим условиям оснащения донорского стационара. Так в 3-х случаях, что составило 4 % от всех отказов, имело место расхождение удовлетворительных данных первичной оценки параметров донора и данных ультразвуковой оценки печени с данными визуальной оценки, причем визуальная оценка не позволяла уверенно оценить превышение порогового значения стеатоза (>50%). В этих случаях было принято решение о продолжении трансплантации и выполнении срочной биопсии печени донора с окончательным решением о возможности ее трансплантации по результатам гистологического исследования. Во всех трех случаях

при гистологическом исследовании степень макровезикулярного (крупнокапельного) стеатоза оказалась существенно выше 50%, что послужило причиной отказа от использования изъятых трансплантатов. Однако, в большинстве случаев, как будет показано ниже, данные ультразвуковой и визуальной оценки совпадали, и коррелировали с данными ретроспективного гистологического исследования. Сравнительный анализ визуальной и морфологической оценки крайне важен для накопления практического опыта хирургов, выполняющих эксплантацию донорской печени.

Печень без сомнения пригодная для трансплантации (трансплантат хорошего качества) при визуальной оценке имеет равномерно темно-вишневый оттенок, ровную, блестящую капсулу. Обе доли имеют острый край (отсутствие отека), при пальпации мягко-эластичную консистенцию. Проведение по ее поверхности пальцем или легкое надавливание не оставляет желтоватого следа или вдавлений (Рисунок 49А). Срез печени, при взятии эксцизионной биопсии (по нашему протоколу берется «до перфузии»), светло-коричневого оттенка.

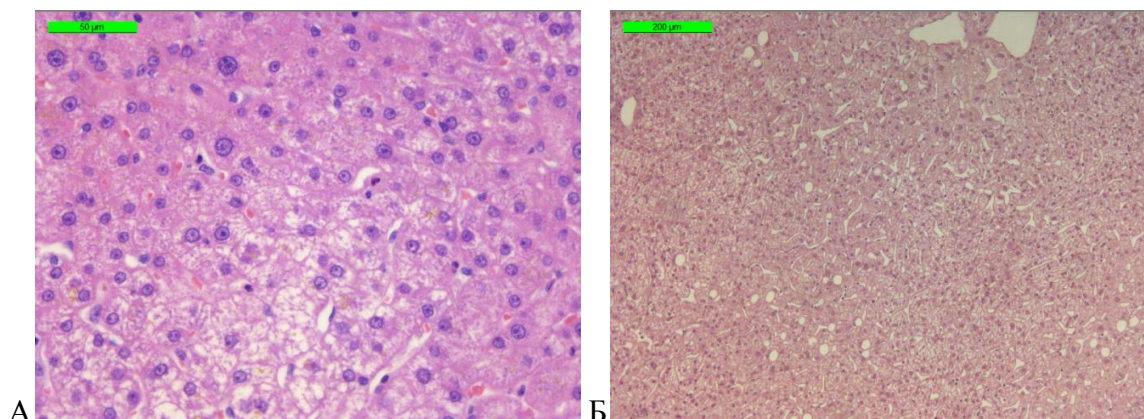
После проведения холодной перфузии печень донора приобретает бледно-бежевый со слабо выраженным коричневатым оттенком цвет (цвет «крем-брюле»), имеет мягко-эластичную консистенцию, обе доли имеют острый край. Поверхность ровная, блестящая. (Рисунок 49Б).

**Рис. 49. Визуальная картина трансплантата хорошего качества. А – до перфузии, Б - после перфузии. Предполагаемый стеатоз не более 30%.**



При ретроспективном гистологическом исследовании стеатоз в препаратах таких пересаженных органов отсутствовал или не превышал 15% (Рисунок50).

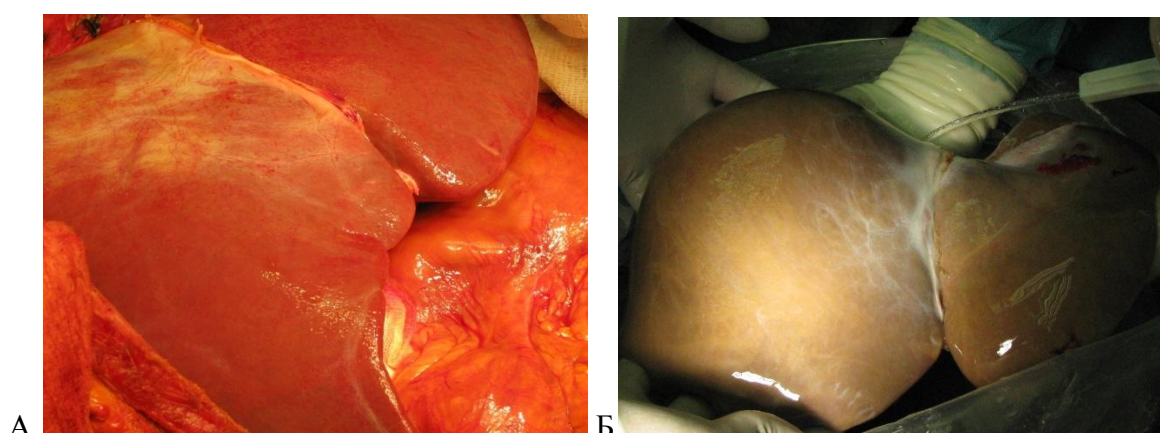
**Рис. 50. Гистологический препарат печени того же донора. Окраска эозином и гематоксилином. А – стеатоз отсутствует (Об. 40), Б – стеатоз до 15% (Об. 10)**



Печень пригодная для трансплантации (удовлетворительного качества) имеет темно-розоватый оттенок, консистенция мягко-эластичная или несколько уплотнена. Обе доли имеют острый край. Может отмечаться умеренный отек, выражающийся в округлости краев. После проведения противоотечной терапии в процессе подготовки к канюляции и мобилизации, края печени заостряются, консистенция становится мягче. При надавливании пальцем остается слегка желтоватый след (Рисунок 51). Срез коричнево-желтого оттенка.

После перфузии консервирующим раствором донорская печень приобретает бежевый цвет с легким желтоватым оттенком, мягко-эластичной консистенции, обе доли имеют острый край. Предполагаемая степень стеатоза не должна превышать 50%.

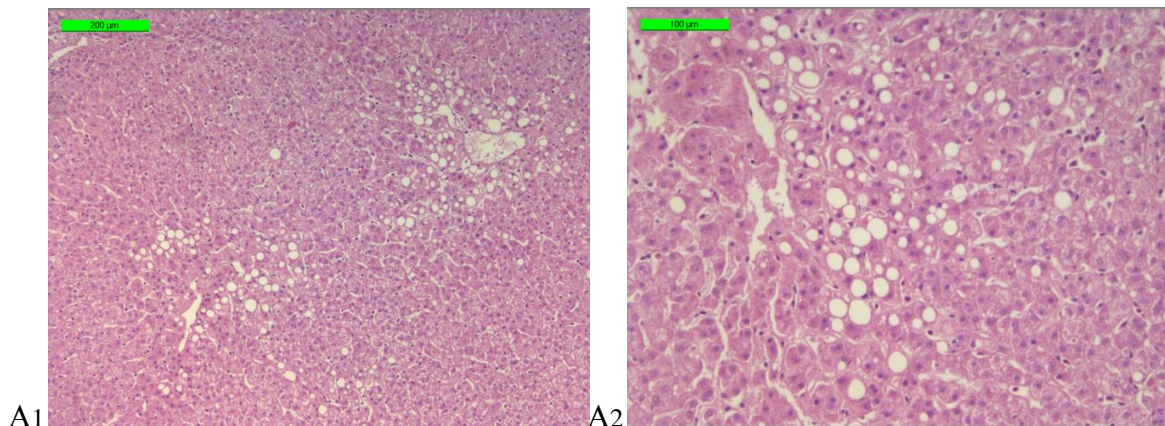
**Рис. 51. Визуальная картина трансплантата удовлетворительного качества. А – до перфузии, Б - после перфузии. Предполагаемый стеатоз – не более 50%.**





При ретроспективном гистологическом исследовании таких трансплантатов стеатоз в препарате никогда не превышал 40 % (рисунок 52).

**Рис. 52. Гистологический препарат печени донора (стеатоз 30%) при различном увеличении. А1 – Об. 10, А2 – Об. 20. Окраска эозином и гематоксилином.**

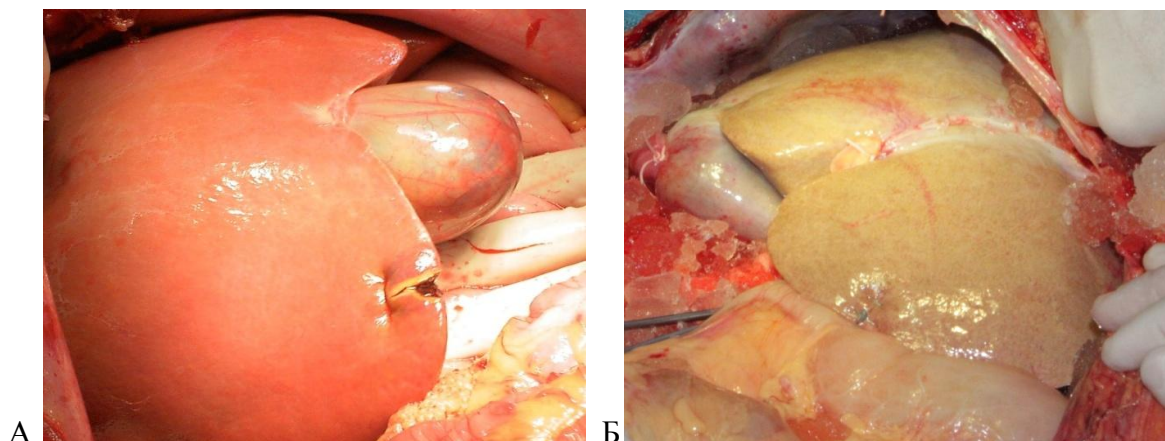


Непригодная для трансплантации печень имеет отчетливо розовый (Рисунок 53А) или желтый с розоватым оттенком цвет, однако край обеих долей может быть как острый, так закругленный, особенно правой доли. Консистенция - от плотной до «каменной». При надавливании пальцем остается отчетливый желтоватый след, так же может оставаться сохраняющееся некоторое время вдавление. На срезе (при взятии биопсии) желтого цвета.

После перфузии печень приобретает бледно-бежевый или желтый цвет, может отмечаться неоднородность окраски с крапчатостью («свиная кожа») (Рисунок 53 Б). Консистенция после перфузии остается плотной.

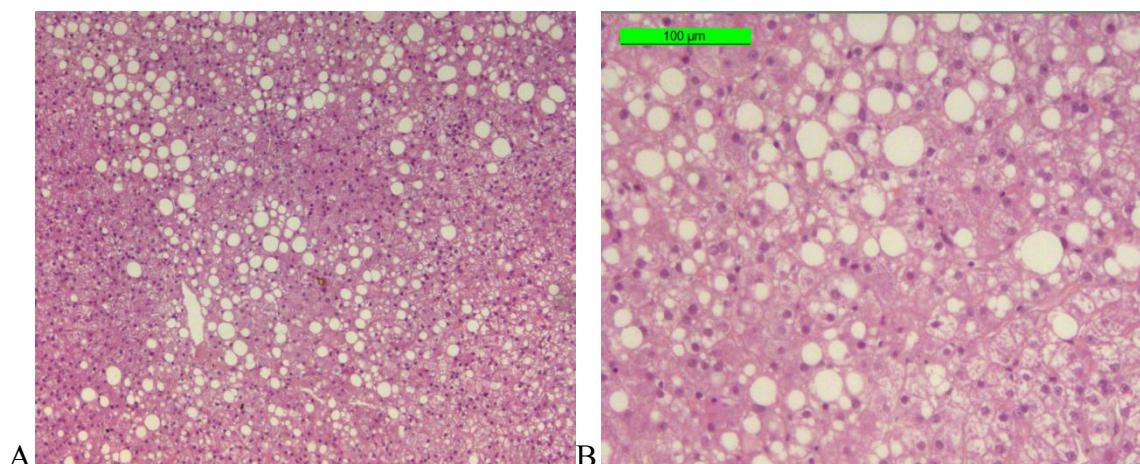
**Рис. 53 Визуальная картина донорской печени, признанной непригодной для трансплантации. Предполагаемый макровезикулярный стеатоз - более 50%.**

**А – до перфузии, Б - после перфузии.**



**Рис. 54. Гистологический препарат печени того же донора, стеатоз 60-70%.**

**А – Об. 10, В – Об. 20. Окраска эозином и гематоксилином.**

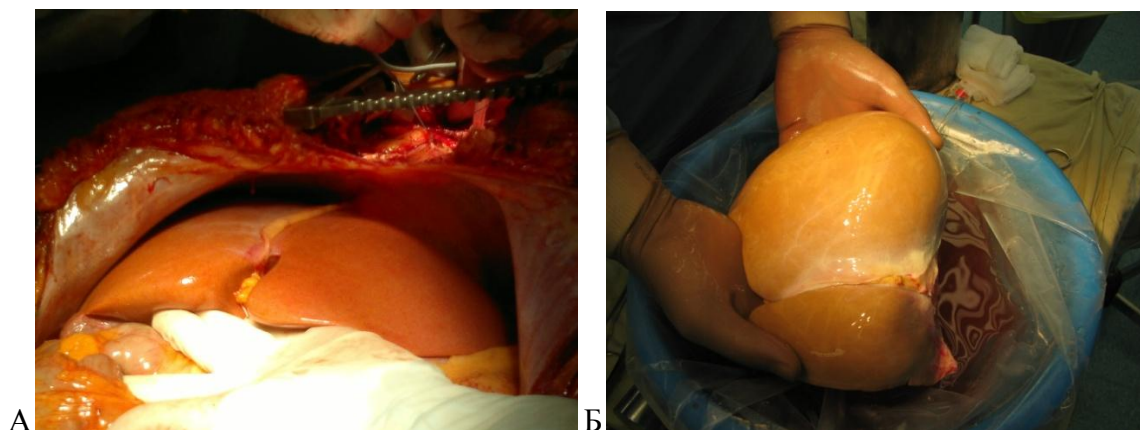


При гистологическом исследовании трансплантатов, имеющих неудовлетворительную визуальную оценку, в препаратах отмечается смешанный макровезикулярный стеатоз с преобладанием крупнокапельного более 50 % (Рисунок 54А, Б).

Необходимо, к сожалению, отметить, что трансплантат, изображенный на рисунке 55Б, с крупнокапельным стеатозом 100% (Рисунок 56) попал в группу «использованных». Трансплантат был передан из другого учреждения для выполнения urgentной ре-трансплантации. При этом оценка донора и визуальная оценка трансплантата производилась донорской бригадой не нашего центра - трансплантат получил хорошую оценку и был признан пригодным. Мы смогли оценить визуальную картину лишь при экстракорпоральной подготовке трансплантата, когда гепатэктомия у реципиента уже состоялась. Результат выполненной ре-трансплантации – ПНФТ с летальным исходом.

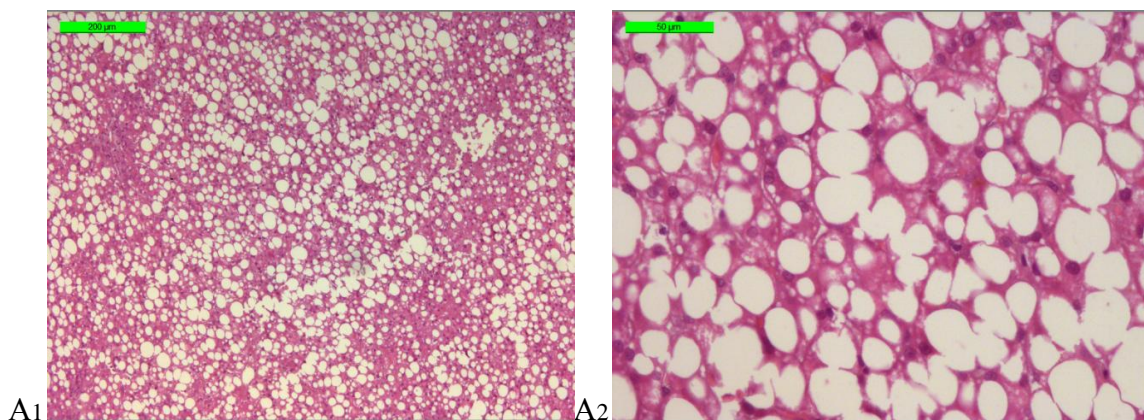
**Рис.55. Визуальная картина абсолютно непригодного трансплантата.**

**Визуальная оценка стеатоза - 100%. А – до перфузии, Б - после перфузии.**



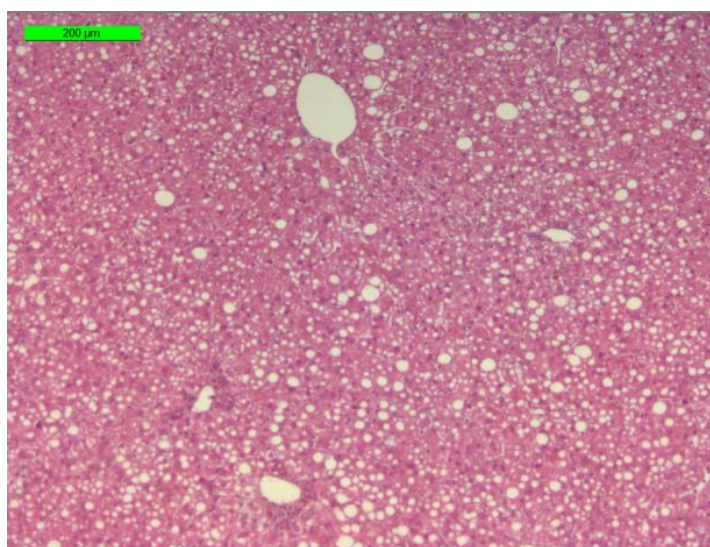


**Рис. 56. Гистологический препарат печени того же донора, на различном увеличении, А1 – Об.10, А2 – Об. 40. Окраска эозином и гематоксилином. Макровезикулярный крупнокапельный стеатоз 100%.**

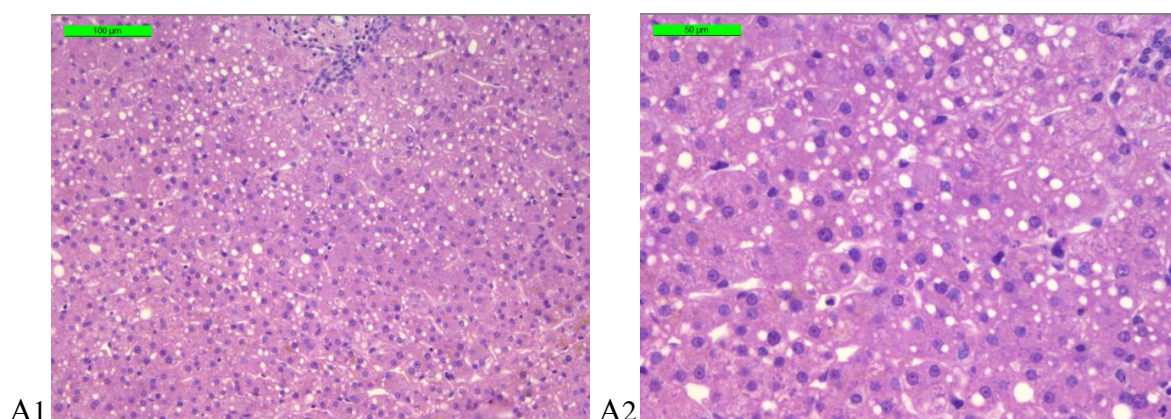


При морфологической оценке стеатоза в первую очередь обращается внимание именно на макровезикулярный стеатоз. В трех трансплантатах печени, использованных для трансплантации, имелся субтотальный микровезикулярный стеатоз, подтвержденный ретроспективно гистологическим исследованием (рисунок 57, 58). Визуально трансплантаты были признаны как пригодные для трансплантации, т.е. получили удовлетворительную оценку, имели розоватую окраску, консистенция была мягко-эластичная, или несколько уплотнена. Края левой доли острые - правой сглажены.

**Рис. 57. Гистологический препарат печени донора, микровезикулярный стеатоз 90%. Окраска эозином и гематоксилином (Об.10).**



**Рис.58. Гистологический препарат печени донора, микровезикулярный стеатоз 100%. Окраска эозином и гематоксилином. А1 - Об.10, А2 – Об.40.**



В послеоперационном периоде все трансплантаты с микровезикулярным стеатозом демонстрировали обратимую РДТ с благополучным исходом.

### **Клинико-морфологические корреляции.**

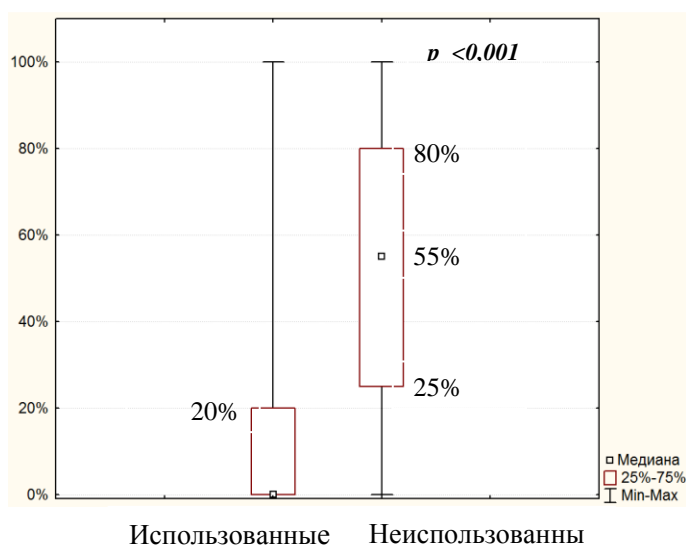
В группе несостоявшихся доноров печени по тяжести структурных изменений в препаратах печени доноров преобладали выраженная крупнокапельная жировая дистрофия (50% -100% площади паренхимы), крупные очаги некроза гепатоцитов, активный гепатит (низкой и умеренной степени выраженности по классификации Knodell), часто в сочетании с фиброзом. Напротив, в группе выполненных пересадок степень крупнокапельного стеатоза не превышала 50%(за исключением одного наблюдения, описанного выше), отмечались признаки белковой дистрофии различной степени выраженности, в портальных треугольниках незначительная лимфоидно-клеточная инфильтрация, количество и объем некрозов гепатоцитов соответствовал средне и среднетяжелой степени ишемических повреждений.

При сравнении степени стеатоза в группах использованных и неиспользованных печеней донора были получены следующие данные (Таблица 7).

**Таблица 7. Степень стеатоза при гистологическом исследовании**

Параметр	Использованные доноры (n=139)	Неиспользованные доноры (n=73)	p (Манн-Уитни)
Медиана	0%	55%	< 0,0001
25 процентиль	0%	25%	
75 процентиль	20%	80%	
Максимум	100%	100%	
Минимум	0%	0%	

**Рис. 59. Стеатоз в группах использованных и неиспользованных донорских органов.**



Медиана степени стеатоза составила 0% (интерквартильный размах 0-20%) в группе использованных и 55% (интерквартильный размах 25-80%) в группе неиспользованных печеней донора. Полученные различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 59).

**Таблица 8. Сопоставление информативности ультразвуковой, визуальной и комплексной (УЗИ и визуальной) оценки с данными гистологических исследований.**

Параметр оценки теста	УЗИ (стеатоз $\geq 50\%$ ) N - 82		Визуальная оценка (стеатоз $\geq 50\%$ ) N - 55		УЗИ и визуальная оценка (стеатоз $\geq 50\%$ ) N - 46	
	Значение	95% ДИ	Значение	43,7% - 97,0%	Значение	95% ДИ
Чувствительность	57,7%	39,0% - 74,5%	80,0%	87,1% - 99,6%	83,3%	43,7% - 97,0%
Специфичность	96,4%	87,9% - 99,0%	88,9%	4,657 - 238,572	97,5%	87,1% - 99,6%
Отношение правдоподобия для положительного результата	16,154	3,983 - 65,518	7,200	0,029 - 1,024	33,333	4,657 - 238,572
Отношение правдоподобия для отрицательного результата	0,439	0,279 - 0,689	0,225	10,475 - 3630,000	0,171	0,029 - 1,024
Диагностическое отношение шансов	36,818	7,348 - 184,486	32,0	5,3 - 194,9	195,000	10,475 - 3630,000



Для определения значимости и информативности ультразвуковой и визуальной оценки отдельно и в комплексе был проведен статистический анализ доступных данных в группах использованных и неиспользованных доноров. Результаты ультразвуковой и клинической оценки сопоставлялись с данными ретроспективного гистологического исследования. В качестве порогового значения стеатоза был выбран уровень макровезикулярного  $\geq 50\%$  (Таблица 8).

#### **Комментарии к таблице.**

Для определения статистической информативности рассчитаны следующие параметры:

**Чувствительность** – доля доноров со стеатозом выше заданного уровня, которые точно идентифицированы с помощью того или иного метода.

**Специфичность** – доля доноров со стеатозом ниже заданного уровня, которые точно идентифицированы с помощью того или иного метода.

**Отношение правдоподобия для положительного результата** – отражает во сколько раз при положительном результате визуальной оценки вероятность, что стеатоз выше заданного значения, чем ниже.

**Отношение правдоподобия для отрицательного результата** – отражает во сколько раз при отрицательном результате визуальной оценки вероятность, что стеатоз выше заданного значения, чем ниже.

**Диагностическое отношение шансов** – показывает отношение шанса иметь стеатоз выше заданной границы к шансу иметь стеатоз ниже заданной границы при положительном результате использования того или иного метода. Если 95% доверительный интервал для диагностического отношения шансов включает в себя 1, то такой тест не имеет диагностического значения.

Таким образом, было установлено, что комплексная экспертная оценка печени потенциального донора (включающая ультразвуковую и визуальную оценку) позволяет с высокой степенью точности (чувствительность - 83,3%, специфичность – 97,5%) отказаться от использования трансплантатов с выраженным макровезикулярным стеатозом (более 50%), что подтверждается данными ретроспективного гистологического исследования. Срочное гистологическое исследование биоптата донорской печени не требуется в большинстве случаев.

## ГЛАВА VI.

### ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ДОНОРА НА НАЧАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ТРАНСПЛАНТАТА

#### 6.1. Ранняя дисфункция трансплантата и исходы трансплантации.

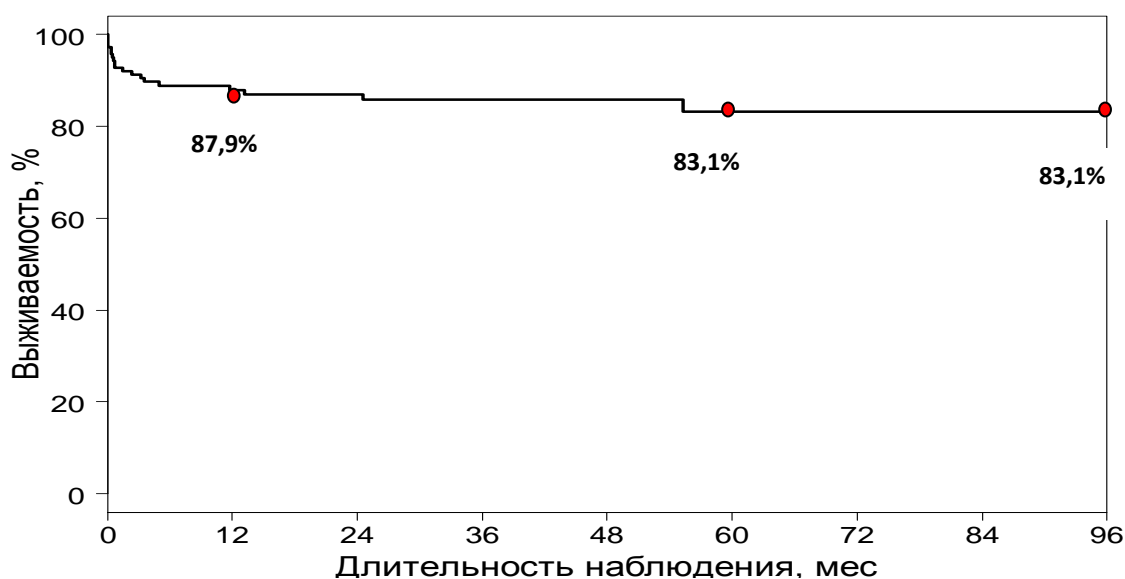
В раннем послеоперационном периоде (до 42 дней после трансплантации) умерло 12 больных (9,0%), из них 5 в связи с наличием ПНФТ и 3 после ретрансплантации по поводу ПНФТ.

В одном случае ретрансплантации также имел место ПНФТ, в двух других смерть наступила в результате прогрессирования сепсиса на фоне удовлетворительной начальной функции второго трансплантата. Это было связано с поздним выполнением ретрансплантации на 20 и 21 сутки. Частота ПНФТ составила 6,5 % (9 из 139 трансплантатов). Таким образом, в структуре причин послеоперационной летальности ПНФТ занимает основное место - 66,7%.

У 4 остальных умерших больных также имела место РДТ, а причинами смерти стали кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, острое нарушение мозгового кровообращения, респираторный дистресс-синдром взрослых и молниеносный сепсис.

В отдаленном периоде в сроки от 3 мес. до 4,5 лет по различным причинам умерло еще 7 больных. Выживаемость больных представлена на рисунке 60.

**Рис. 60. Выживаемость пациентов после ОТП.**

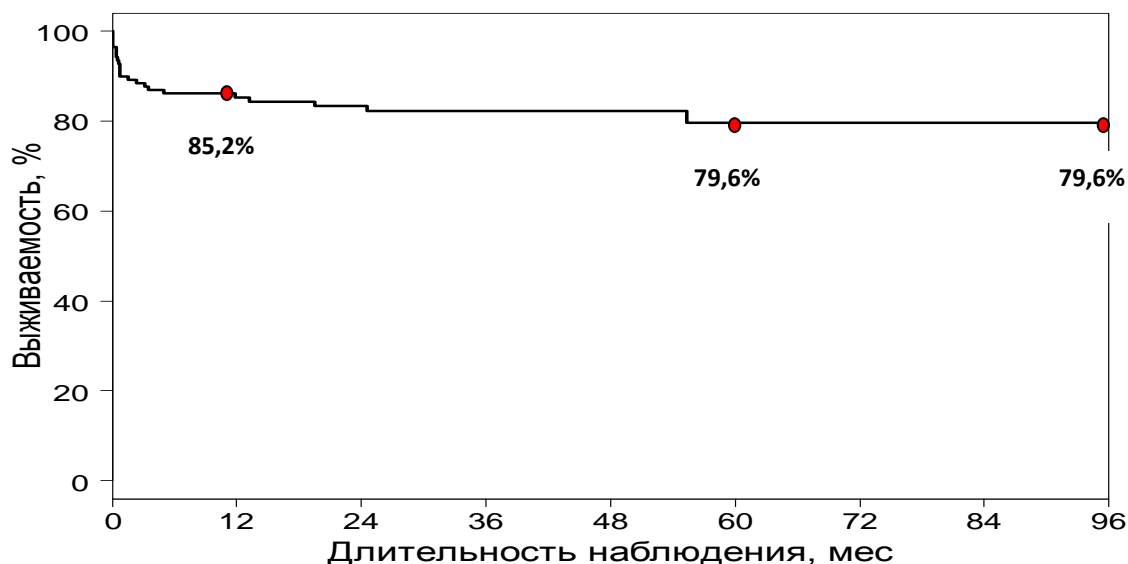


Всего за анализируемый период (96 месяцев) произошло 19 смертей.

- 1-летняя выживаемость составила 87,9% (95% ДИ: 82,5-93,7)
- 5-летняя выживаемость - 83,1% (95% ДИ: 75,6-91,4)
- Максимальная выживаемость (96,2 месяца) - 83,1% (95% ДИ: 75,6-91,4)

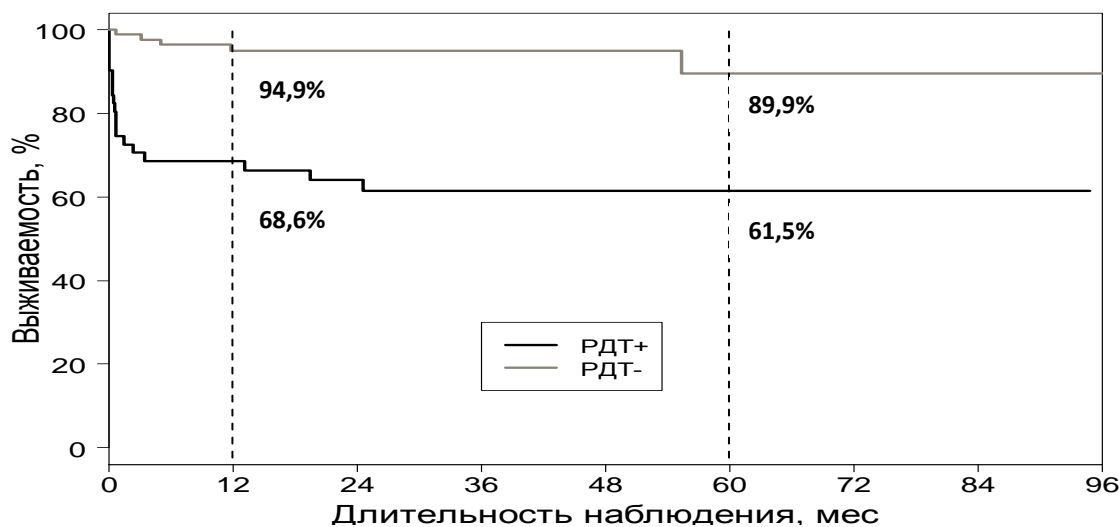
За анализируемый период произошло 25 событий потери трансплантата (смерть реципиента или ретрансплантация). Выживаемость трансплантатов представлена на рисунке 61.

**Рис.61. Выживаемость трансплантатов.**



- 1-летняя выживаемость трансплантатов составила 85,2% (95% ДИ: 79,4-91,4)
- 5-летняя выживаемость - 79,6% (95% ДИ: 71,8-88,2)
- Максимальная выживаемость - (96,2 месяца) - 79,6% (95% ДИ: 71,8-88,2)

**Рис. 62. Выживаемость трансплантатов в зависимости от развития РДТ.**



Ранняя дисфункция трансплантата (включая случаи ПНФТ) имела место в 51 наблюдении (36,7%) и статистически достоверно влияла на его выживаемость ( $p < 0,0005$ ) (Рисунок 62, Таблица 9).

**Таблица 9. Выживаемость трансплантатов в группах с РДТ и без РДТ.**

Группа	n	Потери	1-летняя	2-летняя	5-летняя	8-летняя
С ранней дисфункцией	51	19	68,6% (95% ДИ 57,0-82,6)	64,0% (95% ДИ 52,0-78,9)	61,5% (95% ДИ 49,2-76,9)	61,5% (95% ДИ 49,2-76,9)
Без ранней дисфункции	88	6	94,9% (95% ДИ 90,1-99,9)	94,9% (95% ДИ 90,1-99,9)	89,6% (95% ДИ 79,2-100)	89,6% (95% ДИ 79,2-100)
p			<0,0005	<0,0005	<0,0005	<0,0005

За весь период наблюдения в группе РДТ наблюдения было утрачено 38,3% трансплантатов, тогда как в контрольной группе только 6,8% ( $p < 0,05$ ). На основании полученных данных мы можем прийти к заключению, что РДТ является достоверным независимым предиктором неблагоприятного исхода трансплантации, особенно в раннем послеоперационном периоде. На фоне РДТ риск потери трансплантата увеличивается в 5,6 раза.

### **6.2. Предикторы ранней дисфункции трансплантата.**

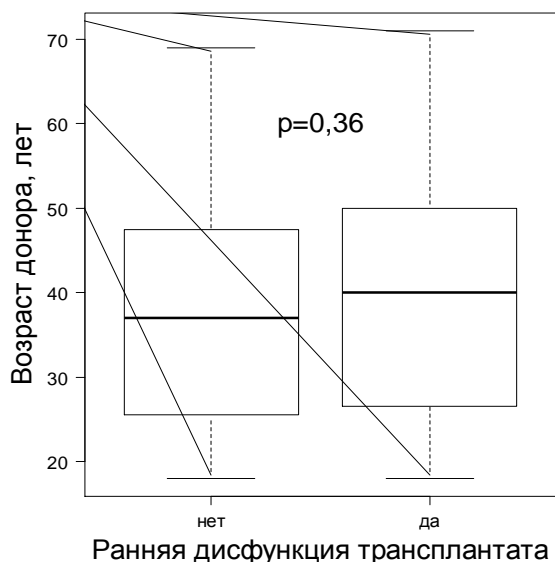
В связи с установленным фактом выраженного отрицательного влияния РДТ на непосредственные исходы трансплантации в попытке определить возможные предикторы РДТ нами было проведено сравнение некоторых донорских характеристик в группах пациентов с РДТ и без РДТ:

- Возраст донора (Рисунок 63)
- Длительность нахождения в ОРИТ (Рисунок 64)
- Длительность ИВЛ (Рисунок 65)
- Уровень билирубина (Рисунок 66)
- Уровень АСТ (Рисунок 67)
- Уровень АЛТ (Рисунок 68)
- Уровень натрия (Рисунок 69)
- Длительность холодовой ишемии (Рисунок 70)

Ни по одному из перечисленных показателей достоверных различий между группами обнаружено не было. Только в отношении времени холодовой ишемии была выявлена отчетливая тенденция влияния на развитие РДТ ( $p=0,07$ ) (Рисунок 70).

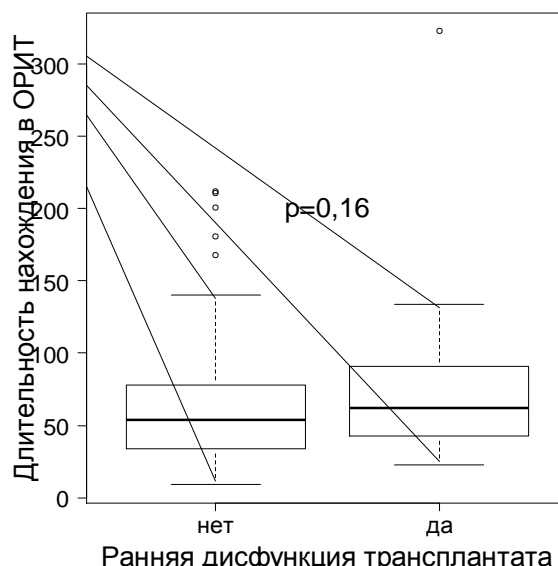
**Рис. 63. Возраст донора**

Возраст всех использованных доноров находился в пределах от 18 до 71 года.



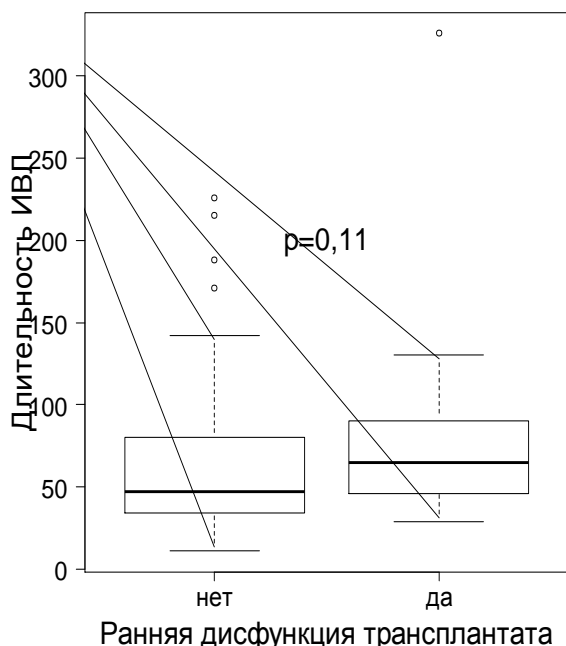
**Рис. 64. Длительность нахождения в ОРИТ**

Длительность нахождения в ОРИТ для всех использованных доноров находилась в пределах от 9 до 323 часов.



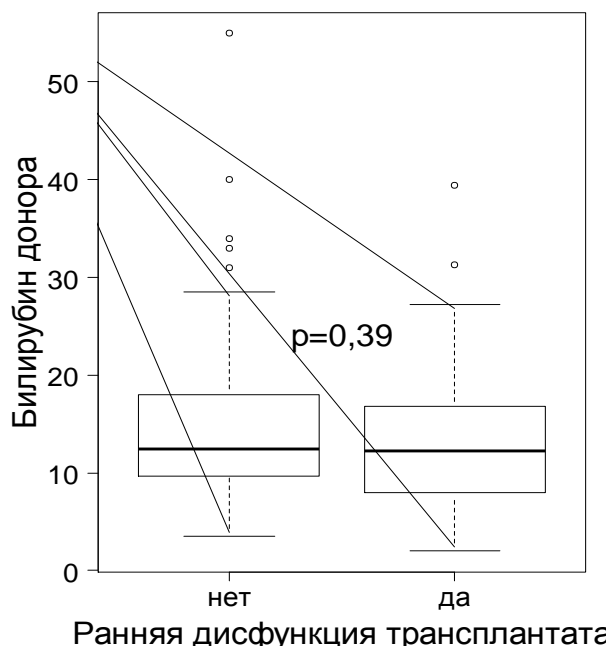
**Рис. 65. Длительность ИВЛ у донора**

Длительность ИВЛ для всех использованных доноров находилась в пределах от 11 до 326 часов.



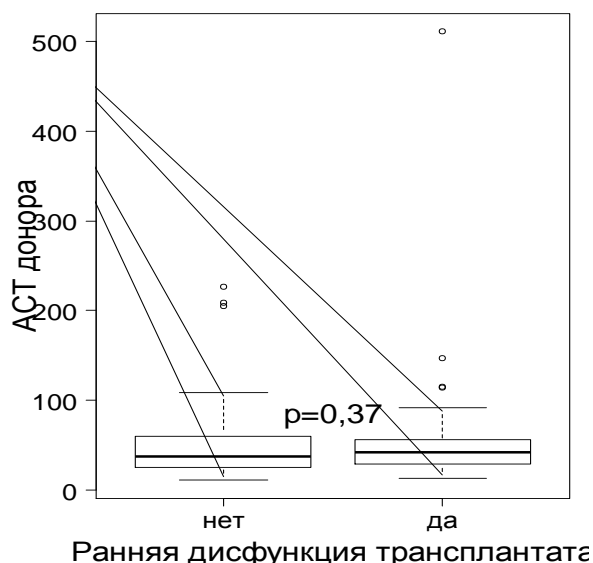
**Рис. 66. Билирубин донора**

Уровень билирубина для всех использованных доноров находился в пределах от 2 до 55 мкмоль/л.



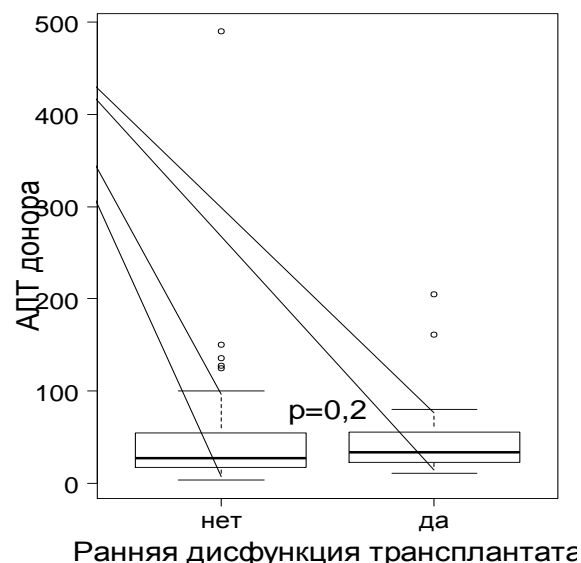
**Рис. 67. АСТ донора**

Уровень АСТ для всех использованных доноров находился в пределах от 11 до 511 Ед/мл.



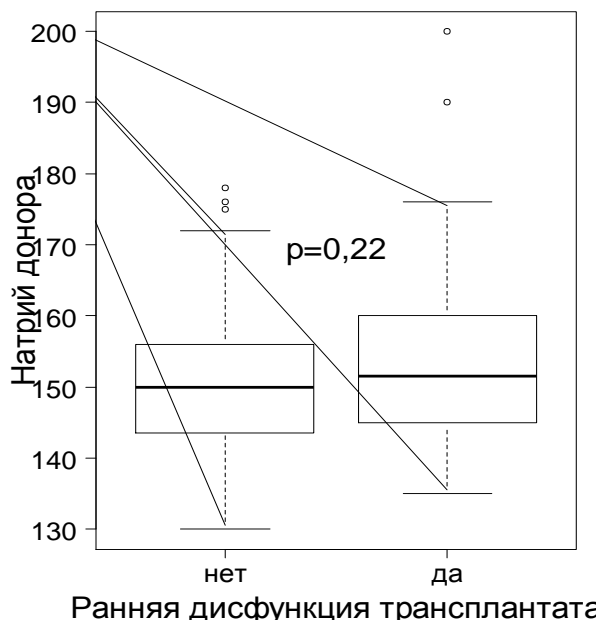
**Рис. 68. АЛТ донора**

Уровень АЛТ для всех использованных доноров находился в пределах от 3,4 до 390 Ед/мл.



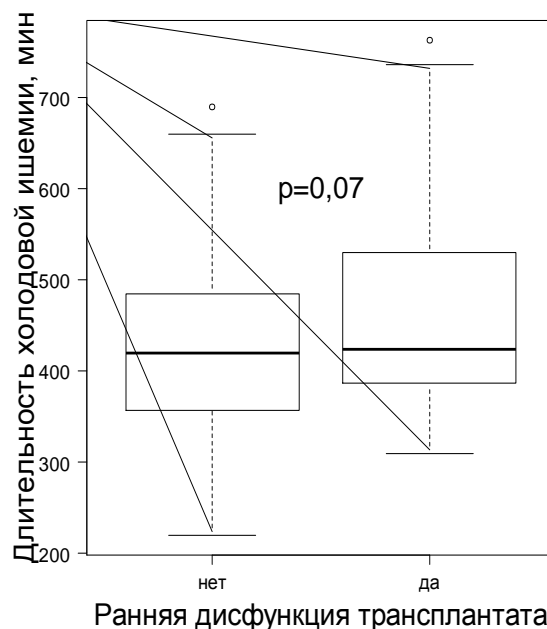
**Рис. 69. Натрий донора**

Уровень натрия для всех использованных доноров находился в пределах от 130 до 200 ммоль/л.



**Рис.70. Длительность холодовой ишемии**

Длительность холодовой ишемии для всех использованных доноров находилась в пределах от 220 до 763 минут.



При проведении однофакторного анализа использовали следующие донорские факторы: возраст донора, длительность ИВЛ, уровень натрия, степень стеатоза донорской печени при ретроспективном гистологическом исследовании, длительность холодовой ишемии (Таблица. 10).

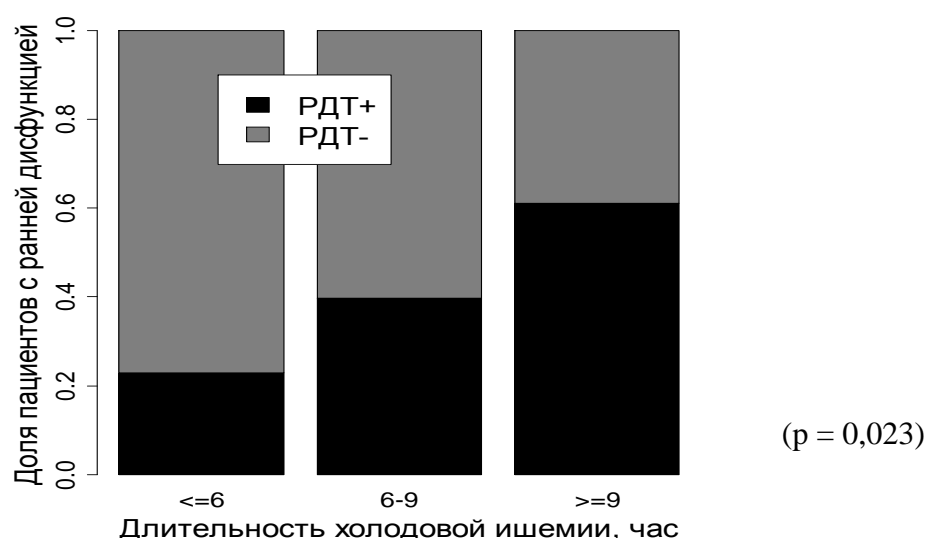
**Таблица 10. Результаты однофакторного анализа.**

Фактор	Граница	Отношение шансов развития РДТ	95% доверительный интервал	p
Возраст донора	50 лет	1,87	0,83 – 4,24	0,13
Длительность ИВЛ	120 часов	1,10	0,90 – 1,36	0,36
Уровень натрия	155 мкмоль/л	1,78	0,84 – 3,76	0,13
Степень стеатоза	20%	2,48	0,86 – 7,39	0,09
<b>Время холодовой ишемии</b>	<b>Каждый дополнительный час</b>	<b>1,3</b>	<b>1,05 – 1,63</b>	<b>&lt;0,05</b>

Было установлено, что отношение шансов развития ранней дисфункции трансплантата статистически значимо не зависило от возраста донора, длительности ИВЛ, уровня натрия и степени стеатоза. При этом следует оговориться, что для трансплантации использовались доноры с допустимым (т.е. после кондиционирования) уровнем натрия не более 170 ммоль/л, за исключением 12 наблюдений, а ультразвуковая и визуальная оценка стеатоза не превышала 50%. Единственным значимым фактором явилась продолжительность холодовой ишемии.

Далее, все трансплантаты были условно разделены на три группы в зависимости от продолжительности холодовой ишемии: не более 6 часов, от 6 до 9 часов и более 9 часов. Было установлено, что частота РДТ в первой группе (холодовая ишемия не более 6 часов) составила 22,9%, во второй группе (6-9 часов) – 39,7%, а при длительности холодовой ишемии более 9 часов – 61,1% (Рисунок 71).

**Рис. 71. Частота развития РДТ в зависимости от продолжительности холодовой ишемии трансплантата.**



Частота РДТ была статистически значимо выше в группе реципиентов, получивших трансплантаты с продолжительностью холодовой ишемии более 9 часов по сравнению с реципиентами, у которых срок консервации донорского органа не превысил 6 часов.

**Таблица 11. Некоторые сведения о параметрах доноров первично нефункционирующих трансплантатов.**

Реципиент	Холодовая ишемия, час	Возраст донора, лет	Причина смерти донора	Длительность нахождения в ОРИТ, час	АЛТ	АСТ	Билирубин	Na	Визуальная оценка стеатоза, %	Стеатоз по гистологии, %	Остановка сердца
Б.	6,0	<b>52</b>	ОНМК	35	-	-	3,9	-	-	-	нет
С.	7,5	<b>54</b>	ЧМТ	89	38	6	10,0	<b>156</b>	-	-	нет
Я.	7,0	48	ОНМК	96	<b>64</b>	<b>56</b>	18,0	<b>160</b>	-	-	нет
Ба.	<b>12,3</b>	27	ЧМТ	30	21	<b>75</b>	25,4	149	30	0	нет
Х.	6,9	31	ЧМТ	43	48	50	15,6	<b>200</b>	0	-	нет
И.1	6,4	<b>54</b>	ОНМК	113	-	-	14,0	<b>157</b>	30	-	нет
И.2	5,3	21	ЧМТ	55	34	14	6,0	135	<b>100</b>	<b>100</b>	нет
С.	8,0	<b>56</b>	ОНМК	64	<b>48</b>	<b>45</b>	11,6	140	0	0	да
К.	<b>8,6</b>	22	<b>Утопление</b>	29	<b>205</b>	<b>511</b>	7,0	140	0	0	да

Некоторые сведения обо всех наблюдениях ПНФТ представлены в таблице 11. Во всех 9 приведенных наблюдениях ПНФТ и его развитие можно связать с известными донорскими факторами (выделены красным). Однако подобные отклонения наблюдались



и у доноров, трансплантация печени от которых не сопровождалась развитием РДТ, или РДТ была обратимой. Определенно, в случае реципиента «Ба» решающим фактором стала массивная кровопотеря и пролонгированное время холодовой ишемии, в случае реципиента «Х» – запредельная гипернатриемия у донора, а в случае реципиента «И.2» - 100% стеатоз донорской печени. Для реципиента «С» - изъятие печени производилось в условиях ЭКМО, а для реципиента «К» – после длительного периода асфиксии и сердечно- легочной реанимации у донора. Исходно указанные реципиенты находились в крайне тяжелом состоянии (3 из них в ОРИТ), что в некоторой степени оправдывает использование в этих случаях маргинальных трансплантатов.

Таким образом, проведенный анализ не выявил достоверного влияния какого-либо отдельного исходного донорского фактора на развитие РДТ. При этом к категории стандартного донора (см. раздел материалы и методы) могут быть отнесены только 33 (24%) доноров, использованных для трансплантации печени. Остальные 106 (76%) доноров имели одно или несколько клинико-лабораторных отклонений, позволяющих отнести их к категории ДПРК. Частота РДТ в группе, получившей трансплантат от стандартного донора, составила 21,2%, а от ДПРК 40,6% ( $p = 0,0431$ , различия достоверны), а частота ПНФТ составила 0,0% и 8,5%, соответственно ( $p = 0,0835$ , различия недостоверны)(Таблица 12).

**Таблица 12. Частота РДТ и ПНФТ в категориях стандартных доноров и доноров печени с расширенными критериями.**

Параметр	Стандартные доноры (n=33)	ДПРК (n = 106)	p (хи-квадрат)
<b>РДТ</b>	<b>7 (21,2 %)</b>	<b>44 (40,6 %)</b>	<b>0,0431</b>
ПНФТ	0 (0,0 %)	9 (8,5 %)	0,0835

Полученные данные со всей очевидностью свидетельствуют, что расширение донорских критериев сказывается отрицательно на частоте развития РДТ. В большинстве случаев РДТ обратима. Но риск развития ПНФТ определяется в равной степени как донорскими, так и реципиентскими факторами (исходная тяжесть состояния реципиента, оценка по MELD, объем кровопотери и кровезамещения, время тепловой ишемии и др.), которые требуют дальнейшего изучения в многофакторном анализе.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ортопическая трансплантация печени (ОТП) – это единственный эффективный способ лечения многочисленных заболеваний печени в терминальной стадии. Число пациентов, ожидающих трансплантацию печени, продолжает возрастать при отсутствии какого-либо увеличения количества подходящих для пересадки органов. Также прослеживается тенденция увеличения смертности и исключения пациентов из листа ожидания в связи с осложнениями. За последние годы использование доноров с расширенными критериями для трансплантации печени обусловлено критической нехваткой донорских органов, и по данным литературы, их использование постепенно становится рутинной практикой, приносящей удовлетворительные результаты. При этом допустимые границы расширения донорских критериев пока не определены. Особенно актуальна эта тема для отечественной медицинской практики, поскольку, за исключением отдельных регионов, уровень посмертного донорства по России в целом можно характеризовать как крайне низкий - 2,9 донора на млн. населения страны в 2012 (Готье С.В. и соавт., 2013). Это позволяет говорить о том, что дефицит донорских органов носит искусственный характер, то есть не определяется полным использованием имеющегося донорского пула (Feng S. et al., 2010).

Однако, на примере отдельной территории Московской области с населением 1,7 млн. чел., где в период 2008-2012 гг. (в рамках программы развития мультиорганного донорства) нами проводились комплексные мероприятия административного, организационного и образовательного характера, была внедрена система трансплантационной координации. В результате удалось продемонстрировать возможность использования до 20 посмертных доноров на млн. населения в год, с частотой постановки диагноза смерти мозга до 90%. Эти показатели вполне соответствуют среднеевропейским и создают реальные условия для мультиорганного донорства и стабильного функционирования программ трансплантации торакальных органов, печени, поджелудочной железы и почки. Так, например, в 2010 г доля мультиорганных доноров составила 72 %, а количество органов, пересаженных от одного донора - 3,3.

Проводимая образовательная и организационная работа на базах ФНЦ в Московской области, в сочетании с регулярным аудитом смертности в закрепленных стационарах привели: к началу осуществления эксплантаций в тех стационарах, где донорство ранее не осуществлялось вообще; возобновлению его в тех стационарах, где оно было раньше, но прекратилось несколько лет назад; и к постепенному увеличению общего числа случаев

изъятий донорских органов, и что очень важно к выполнению мультиорганных эксплантаций у доноров с установленным диагнозом «смерть мозга».

В результате наметился рост количества эффективных доноров, полученных ОКОД ФНЦ из стационаров МО с двух в 2007 году до 34 в 2011 году. Также с 2008 года в стационарах МО, закрепленных за ФНЦ, впервые стала выполняться диагностика смерти головного мозга и мультиорганный эксплантация. Диагноз СМ в 2008 году был установлен в 3 случаях, что составило 30% от общего количества эффективных доноров. В 2009 году процент изъятий при установленном диагнозе СМ составил 69%, а в 2010 - 84%. Мультиорганные эксплантации: в 2008 году выполнены в 25% случаев, в 2009 году в 56% случаев, и в 2012 году – 76,7% . Количество органов, полученных от одного донора, в связи с началом мультиорганных эксплантаций увеличилось с 2,2 в 2008 году до 3,3 в 2010 году.

В то же время за весь период реализации программы МОД в московской области осуществлено 357 выездов в стационары МО в связи с наличием возможного донора. При этом у 153 (**42,7%**) потенциальных доноров изъят хотя бы один орган, т.е. они **стали эффективными донорами**. В 204 (57,3%) случаях от использования донора пришлось отказаться по различным причинам. Среди причин отказа от использования возможного донора наибольшую долю (36,1%) составило выявление маркеров гепатитов С и В, сифилиса и ВИЧ. Причем, из них в 51,4% случаев отказ от использования донора был обусловлен наличием маркеров гепатита С.

При трансплантации печени от HCV «+» доноров HCV «+» реципиентам, это не приводит к снижению выживаемости трансплантата и пациента в сравнении с трансплантацией печени от HCV «-» донора HCV «+» реципиенту (Mulligan D.C. et al., 1995; Ghobrial R.M. et al., 2001; Velidedeoglu E., et al., 2002). Аналогичная ситуация существует и с маркерами сифилиса. Во всех странах мира, положительная серология к возбудителю сифилиса у донора не является противопоказанием к изъятию и последующей трансплантации донорских органов. Кроме того, ряд клиник дополнительно назначает стандартный курс антибактериального лечения реципиентам, получившим органы от доноров с положительной серологией на сифилис (Gibel L.J. et al., 1987; Caballero F. et.al., 1998; Ko W.J. et al., 1998). В нашем исследовании отказы от возможного донора по причине наличия положительной серологии к возбудителю сифилиса составили 23%.

Стабилизация уровня донорства не говорит о полном использовании донорского ресурса, а лишь об ограничении доступности его использования, что доказывает

необходимость поиска новых путей и системных решений проблемы на административном и законодательном уровне.

По результатам нашего исследования, принятие установленных расширенных критериев пригодности печени для трансплантации уже сейчас делает допустимым ее использование от 60 % эффективных доноров. Эта цифра определена в период 2008-2012гг., когда из 180 эффективных доноров, использованных ОКОД ФНЦ, только 107 (59,4%) стали донорами трансплантатов печени. Для сравнения в некоторых развитых странах этот показатель составляет: Германия - 89,4%, Бельгия – 86,2%, США- 75,0%, Испания – 66,5%, Белоруссия – 44,3 % (<http://www.irodat.org/?p=database> (access 30.01.2013.)).

С учетом достигнутых нами показателей число выполняемых трансплантаций печени может достигать 10 и более на 1 млн. населения в год. При распространении подобной практики на всей территории Московской области с населением 5 млн. чел. возможно трехкратное увеличение абсолютного количества эффективных доноров и дальнейшее расширение органоспецифических критериев, поскольку появляется реальная возможность стабильного функционирования программы трансплантации печени и своевременного выполнения ретрансплантации по поводу первично нефункционирующего трансплантата.

Таким образом, в период, охватываемый настоящим исследованием, на территории деятельности ОКОД ФНЦ в Московской области в среднем уровень посмертного донорства достиг 20 доноров на 1 млн. населения, а число органов, полученных от одного донора – более трех, что приближается к соответствующим показателям ряда Европейских стран и существенно превышает общероссийские показатели. Это позволяет рекомендовать достигнутые показатели как целевые для действующих и создающихся донорских программ в РФ.

Трансплантат, полученный от ДПРК, можно расценивать, как орган с повышенным риском развития ранней дисфункции трансплантата или первично-нефункционирующего трансплантата, что может стать причиной периоперационной смерти пациентов. Как уже отмечалось, не достигнуто консенсуса относительно того, какой орган следует считать абсолютно непригодным для трансплантации, какие факторы и их сочетания должны исключать использование трансплантата из-за неприемлемого риска для здоровья и жизни реципиента. Окончательное решение о трансплантации органа зависит от решения хирурга трансплантолога и рассмотрения конкретных реципиентов.

Нами проведено ретроспективное сравнение донорских органов, которые были пересажены - «использованные» (139), и тех, которые на различных этапах оценки были признаны непригодными для трансплантации – «неиспользованные» (73).

Органоспецифическая оценка донорской печени и принятие решения о возможности или невозможности ее использования для трансплантации осуществлялись на различных этапах на основании алгоритма, разработанного нами в ходе исследования.

Изменения в распределении доноров по возрасту за период исследования показывают, что в начале программы рассматривались преимущественно потенциальные доноры молодого возраста, с набором опыта в последние годы стали преобладать доноры старше 50 и даже 60 лет.

Несмотря на то, что обычно заболевания печени не связаны с возрастом, существуют некоторые изменения, которые влияют на печень в процессе старения. С возрастом уменьшается вес печени её объем и кровоток (Wynne H.A. et al., 1989; Cameron A. et al., 2006). Как упоминалось в обзоре литературы, дефицит пригодных для трансплантации органов вкупе с увеличением среднего возраста популяции привел к расширенному **использованию органов от доноров 60 лет и более** (Leo Rogers and Axel Rahmel, 2011). Не выявлено значительных различий в выживаемости реципиентов и трансплантатов от доноров старше 70 лет и моложе 70 лет (Borchert D. et al., 2005; Borchert D.H., Glanemann M. et al., 2005). Трансплантаты, взятые от возрастных доноров, требуют особого внимания из-за дополнительных донорских факторов риска, например стеатоз или длительный период ишемии могут увеличить частоту дисфункций органа (De Carlis L. et al., 1999; Grazi G.L. et al., 2001). Отбор реципиента также имеет первостепенное значение, так как реципиентам в тяжелом состоянии маргинальные трансплантаты не помогут и тщательный подбор является обязательным для оптимизации результатов (Cameron A.M. et al., 2006). Исследования показали, что у пациентов с циррозом печени в исходе вирусного гепатита С риски возврата заболевания, снижения выживаемости реципиента и трансплантата высоки при трансплантации от пожилого донора (Wali M., Harrison R.F et al., 2002; Alonso O. et al., 2005; Mutimer D.J. et al., 2006; Cameron A.M. et al., 2006; Selzner M. et al., 2009). Также возраст донора важен у реципиентов с первичным билиарным циррозом, поскольку это может неблагоприятно влиять на исход (Garcia C.E., Garcia R.F. et al., 2004).

Исходя из анализа собственных результатов, мы не рассматриваем возраст донора (во всяком случае, до 70 лет) как самостоятельное противопоказание к донорству. Значимых различий по возрасту в анализируемых категориях использованных и неиспользованных доноров не было.

Достоверных различий в причинах смерти, при сравнении групп использованных и неиспользованных доноров не выявлено. По характеру вазопрессорной поддержки и уровню дозировки допамина значимых различий между группами не было. Также не отмечено различий между исследуемыми группами по длительности ИВЛ и гемодинамике.

Статистически достоверно в группе неиспользованных доноров отмечается большая доля доноров с уровнем натрия более 170 ммоль/л. У этих доноров именно уровень натрия стал основной причиной отказа от использования печени донора. Однако снижение натрия в процессе кондиционирования служило основанием для выполнения лапаротомии и визуальной оценки трансплантата.

Многочисленные исследования говорят о том, что гипернатриемия у донора отрицательно влияет на функцию трансплантата и увеличивает риск его потери (Avolio A.W. et al., 1991; Gonzales F.X., Rimola A., 1994; Attia M. et al., 2008) Это связано с клеточным повреждением гепатоцитов из-за повышения осмотического давления, являющимся важным фактором при реперфузии. Причинами гипернатриемии могут быть нарушения водного баланса и развитие несахарного диабета у потенциального донора (Totsuka E. et al., 1999; Materials of Canadian Council for Donation and Transplantation, 2004). В исследовании доноров с повышенным и скорректированным уровнем натрия установлено, что у пациентов с гипернатриемией ( $\text{Na}^+ < 155$  ммоль/л) риск ПНФТ 18,5%, в то время, как при нормальном уровне натрия – всего 3,4%. При коррекции гипернатриемии до трансплантации и начала консервации такого роста ПНФТ не отмечалось (Totsuka E. et al., 1999; Mangus R.S. et al., 2010).

С другой стороны, нами для трансплантации печень была изъята у 12 доноров с уровнем натрия выше 170. В одном из этих наблюдений был получен ПНФТ от донора с уровнем  $\text{Na}^+ - 200$  ммоль/л. У остальных 11 доноров уровень натрия не превышал 180 ммоль/л и только в трех наблюдениях имела место обратимая РДТ. Это позволяет нам говорить о возможности, в исключительных случаях, при отсутствии других факторов риска использовать такие трансплантаты.

Таким образом, группы использованных и неиспользованных доноров оказались вполне сопоставимыми по исходным клинико-лабораторным параметрам на первом этапе оценки (до лапаротомии), **за исключением уровня натрия.**

По результатам оценки донора до лапаротомии в 32 случаях (43,8% от всех отказов) было принято решение об отказе от трансплантации и трансплантации печени. Причинами отказа до лапаротомии являлось наличие четко установленного хр. алкоголизма в анамнезе - 10 (31,3%), данные УЗИ - 23 (71,9%), крайне нестабильная гемодинамика и

превышение доз вазопрессоров - 24 (75,0%), выраженная гипернатриемия - более 170 ммоль/л 14 (43,8%). Наиболее часто отмечалось сочетание двух или трех факторов риска, исключающих изъятие печени.

На фоне проведения адекватных мероприятий по кондиционированию потенциального донора абсолютными противопоказаниями к донорству печени перед мультиорганной эксплантацией мы считаем: некорректируемую гипернатриемию более 180 ммоль/л, неуправляемую гипотензию, значительное повышение эхогенности печени по данным УЗИ. В остальных случаях наличия расширенных критериев донора требуется интраоперационная визуальная оценка печени.

В нашей серии основной причиной отказа от изъятия донорской печени для трансплантации, еще до лапаротомии, была ее оценка как непригодной вследствие выраженного/предельного стеатоза (более 50%), определенного по данным УЗИ, выполненного специалистом-экспертом из центра трансплантации.

Важно отметить, что во всех 23-х случаях отказа от изъятия печени на основании данных УЗИ, при последующем изъятии почек, печень донора была признана непригодной для использования по визуальной оценке.

По данным визуальной оценки было 38 отказов (52,1%). В этих случаях имелись выраженные признаки жирового гепатоза - патологическое изменение окраски печени, неравномерность ее окраски, в том числе и после перфузии, выраженный отек и уплотнение, закругленные края, наличие других патологических изменений в брюшной полости. В 3-х случаях, что составило 4 % от всех отказов, имело место расхождение удовлетворительных данных первичной оценки параметров донора и данных ультразвуковой оценки печени с данными визуальной оценки, причем визуальная оценка не позволяла уверенно оценить превышение порогового значения стеатоза (> 50%). Во всех трех случаях при срочном гистологическом исследовании степень макровезикулярного (крупнокапельного) стеатоза оказалась существенно выше 50%, что послужило причиной отказа от использования изъятых трансплантатов. Однако, в подавляющем большинстве случаев, данные ультразвуковой и визуальной оценки совпадали, и коррелировали с данными ретроспективного гистологического исследования. Сопоставление результатов визуальной и морфологической оценки крайне важно для накопления практического опыта хирургов, выполняющих эксплантацию донорской печени.

В группе несостоявшихся доноров печени по тяжести структурных изменений в препаратах печени доноров преобладали выраженная крупнокапельная жировая дистрофия (50% -100% площади паренхимы), крупные очаги некроза гепатоцитов,

активный гепатит (низкой и умеренной степени выраженности по классификации Knodell), часто в сочетании с фиброзом. Напротив, в группе выполненных пересадок степень крупнокапельного стеатоза не превышала 50% (за исключением одного наблюдения, описанного выше), отмечались признаки белковой дистрофии различной степени выраженности, в портальных треугольниках незначительная лимфоидно-клеточная инфильтрация, количество и объем некрозов гепатоцитов соответствовал средне и средне-тяжелой степени ишемических повреждений. Медиана степени стеатоза составила 0% (интерквартильный размах 0-20%) в группе использованных и 55% (интерквартильный размах 25-80%) в группе неиспользованных печеней донора. Полученные различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ). Далее было установлено, что комплексная экспертная оценка печени потенциального донора, включающая ультразвуковую и визуальную оценку, коррелирует с данными ретроспективного гистологического исследования с высокой степенью точности (чувствительность - 83,3 %, специфичность - 97,5 %) и позволяет надежно отказаться от использования трансплантатов с выраженным макровезикулярным стеатозом (более 50%), без срочного гистологического исследования биоптата донорской печени в большинстве случаев. Это положение нашего исследования полностью согласуется с результатами недавно опубликованной работы из крупнейшего трансплантационного центра США (Yerzli H. et al., 2013)

Стеатоз печени часто наблюдается у потенциальных доноров и, по нашим данным, является основной причиной отказа от использования органа для трансплантации. Печень с выраженным стеатозом наиболее чувствительна к консервации и ИРП (Berthiaume F. et al., 2008). Это ведет к РДТ и, возможно, ПНФТ (Yang S.Q. et al., 1997; Yang S. et al., 2001). По данным литературы, у печени со стеатозом более 30% вероятность развития ПНФТ составляет 25% (D'Alessandro A.M. et al., 1991). Такая печень наиболее чувствительна к действию эндотоксинов, повреждению эндотелия, снижению запасов АТФ, синусоидальному застою и отеку, наступающими после консервации и реперфузии. К ранней дисфункции печени ведут различные механизмы. Замечено, что жировые капли расширяются во время холодовой консервации и изменяют внутреннее устройство клетки, вытесняя органеллы (Takeda Y. et al., 1999). Из-за расширения этих капель, и, как следствие, увеличения гепатоцитов, к отеку добавляется нарушение микроциркуляторного русла печени. Появляется синусоидальный застой, приводящий к снижению притока крови, в сравнении с нормальной печенью (Teramoto K. et al., 1999). Скопление свободных радикалов в Купферовских клетках после холодовой консервации подвергает риску функцию трансплантата из-за активации перекисного окисления. После реперфузии



активность Купферовских клеток значительно возрастает в ответ на выброс эндотоксинов. Дополнительно, во время консервации и реперфузии, изменяются митохондриальная функция и проницаемость плазматических мембран. Макровезикулярный стеатоз чаще всего встречается при прижизненном чрезмерном употреблении алкоголя, ожирении, диабете и гиперлипидемии. Учитывая постоянный рост среднего возраста трупных доноров и общее увеличение распространенности ожирения, алкогольной болезни печени ожидается дальнейшее увеличение частоты встречаемости стеатоза печени. Макроскопическая визуальная оценка степени стеатоза трансплантата некоторыми считается субъективной и мнения специалистов могут различаться, в зависимости от опыта работы (McCormack L. et al., 2007; Angele M.K. et al., 2008). Метод срочного гистологического исследования замороженного среза наилучшим образом подходит для оценки степени стеатоза. Однако оно оказывается далеко не всегда выполнимым по техническим причинам во время эксплантации, особенно в случае дистанционного изъятия. Выделяют легкую < 30%, среднюю 30 – 60 % и тяжелую > 60% степень стеатоза. Очень важно разделять макровезикулярный и микровезикулярный стеатоз. Трансплантат, даже с тяжелой степенью микровезикулярного стеатоза, по сравнению с макровезикулярным, безопаснее для пересадки, и результат сравним с выживаемостью трансплантатов и реципиентов при использовании нормальной печени (Fishbein T.M. et al., 1998; Zamboni F. et al., 2001; Mc Cormack L. et al., 2007). Напротив, печень с умеренной и тяжелой степенью макровезикулярного стеатоза часто ассоциируется с высокой вероятностью развития ПНФТ (Verran D. et al., 2003; Angelico M., 2005; Nocito A. et al., 2006). Это особенно важно учитывать при наличии таких факторов, как длительный период ишемии и пожилой возраст донора. Селективное использование печени с умеренной степенью стеатоза возможно в определенных обстоятельствах, при отсутствии прочих факторов риска, коротком периоде ишемии и тщательно подобранном реципиенте.

Субоптимальными трансплантатами признаются органы от доноров, которые имеют нарушения гемодинамики, гомеостаза или функции печени, выявленные при обследовании, стеатоз печени, доноры с небьющимся сердцем, возрастные доноры, сплит-трансплантаты, трансплантаты с продолжительным временем тепловой или холодовой ишемии.

Все пересаженные органы подвергаются консервации и ишемически-реперфузионному повреждению, которые являются многофакторными процессами, влияющими на функцию трансплантата после пересадки. Это объясняется чередой событий, запускающихся в тот момент, когда печень лишена питания кислородом, а затем реоксигенирована, приводящих к повреждениям клеток печени (Carini R., Albano E., 2003;

Fondevila C. et al., 2003). Тяжесть дисфункции пересаженной печени также частично определяется степенью повреждения печени, которое происходит как следствие локальных и системных изменений гемодинамики в ответ на смерть мозга, а также во время эксплантации и имплантации.

Трансплантаты, полученные от ДПРК, имеют более низкую толерантность к ишемии и большую восприимчивость к реперфузионным повреждениям (Urena M.A.G. et al., 1999; Gracia C.E. et al., 2000; Selzner N. et al., 2003; Seehofer D. et al., 2013). Возникающие функциональные расстройства делятся на разные степени, самое серьезное среди которых – это необратимое состояние ПНФТ; менее тяжелая форма – обратимая РДТ (Lemasters J.J., Thurman R.G., 1997; Urena M.A.G. et al., 1999).

Нами проанализированы результаты 139 ОТП. Ранняя дисфункция трансплантата (включая 9 случаев ПНФТ) имела место в 51 наблюдении (36,7%) и статистически достоверно отрицательно влияла на его выживаемость ( $p < 0,0005$ ).

В нашем материале к категории стандартного донора были отнесены только 33 (24%) донора, использованных для трансплантации печени. Остальные 106 (76%) доноров имели одно или несколько клиничко-лабораторных отклонений, позволяющих отнести их к категории ДПРК. Частота РДТ в группе, получившей трансплантат от стандартного донора, составила 21,2 %, а от ДПРК 40,6 % ( $p=0,0431$ , различия достоверны), а частота ПНФТ составила 0,0 % и 8,5 %, соответственно ( $p=0,0835$ , различия недостоверны).

За весь период наблюдения в группе РДТ наблюдения было утрачено 38,3% трансплантатов, тогда как в контрольной группе только 6,8% ( $p < 0,05$ ). На основании полученных данных мы можем прийти к заключению, что РДТ является достоверным независимым предиктором неблагоприятного исхода трансплантации, особенно, в раннем послеоперационном периоде. На фоне РДТ риск потери трансплантата увеличивается в 5,6 раза.

В связи с установленным фактом выраженного отрицательного влияния РДТ на непосредственные исходы трансплантации в попытке определить возможные предикторы РДТ нами было проведено сравнение некоторых донорских характеристик в группах пациентов с РДТ и без РДТ: возраст донора, длительность нахождения в ОРИТ, длительность ИВЛ, уровень билирубина, АСТ, АЛТ, натрия. Ни по одному из перечисленных показателей достоверных различий между группами обнаружено не было.

Таким образом, проведенный анализ не выявил достоверного влияния какого-либо отдельного исходного донорского фактора на развитие РДТ.

Существенным оказалось, что частота РДТ была статистически значимо выше в группе реципиентов, получивших трансплантаты с продолжительностью холодовой

ишемии более 9 часов по сравнению с реципиентами, у которых срок консервации донорского органа не превысил 6 часов ( $p = 0,023$ ). Следует подчеркнуть, что такое заключение касается практики использования раствора “Кустодиол”, который использовался для консервации печени во всех наших наблюдениях.

Полученные данные со всей очевидностью свидетельствуют, что расширение донорских критериев сказывается отрицательно на частоте развития РДТ, но в большинстве случаев РДТ обратима. Риск развития ПНФТ определяется в равной степени как донорскими, так и реципиентскими факторами (исходная тяжесть состояния реципиента, оценка по MELD, объем кровопотери и кровезамещения, время тепловой ишемии и др.), которые требуют дальнейшего изучения в многофакторном анализе. Максимально возможное сокращение периода холодовой ишемии следует признать единственным модифицируемым фактором, который может улучшить результаты трансплантаций от ДПРК.

Сплит-трансплантация была разработана для увеличения доступного количества донорских органов. В основном показано, что исходы сплит-трансплантаций и пересадок целой трупной печени эквивалентны (Ghobrial R.M. et al., 2000; Broering D.C. et al., 2002). Анализ нашего материала показал, что при жестких требованиях к донору, сплит-трансплантация возможна не более, чем в 15% случаев изъятия печени. Наш первый опыт сплит-трансплантации продемонстрировал положительные результаты во всех 5 наблюдениях при максимальном сроке наблюдения 6 лет.

Праводолевой и леводолевой сплиты считаются более безопасными и должны рассматриваться как приемлемый и перспективный способ трансплантации печени (Broering D.C. et al., 2005). Однако сплит-операция для двух взрослых реципиентов подразумевает высокие технические навыки и глубокие знания в вариантной анатомии, и должна проходить в центре с большим опытом трансплантаций печени (Kim J.S. et al., 2004). При жестких критериях отбора выполнение сплит-трансплантации двум взрослым реципиентам возможно без увеличения технических трудностей, дисфункции трансплантата и компромисса в выживаемости реципиента и трансплантата (Kilic M. et al., 2001; Zamir G. et al., 2002). Сплит-трансплантация печени для двух взрослых реципиентов, увеличивающая количество операций, выполнима от 15% доноров, естественно не относящихся к категории ДПРК. Исход и уровень осложнений может быть улучшен путем правильных критериев подбора доноров и реципиентов, в особенности – для меньшего трансплантата левой доли и, возможно, разделения печени *in situ* (Azoulay D. et al., 1996; Azoulay D., Castaing D. et al., 2001).

В известном крупном одноцентровом исследовании проанализированы отдаленные результаты 3200 трансплантаций печени за 20 лет (Busuttil R.W. et al., 2005). Рассматривалось несколько донорских факторов. Это исследование показало, что инотропная поддержка донора, уровень натрия в сыворотке и наличие эпизодов остановки сердца до эксплантации никак не влияют на отдаленные результаты выживаемости. Однако выживаемость была значительно меньше, когда срок госпитализации донора был более 6 дней и, что интересно, смертность среди реципиентов печени от доноров старше 60 лет была ниже, чем от доноров 55 – 60 лет. Многофакторный анализ показал, что продолжительное время холодовой и тепловой ишемии – не зависящие друг от друга факторы риска смертности. Тепловая ишемия более 55 минут удваивает риск, в то время как холодовая ишемия более 10 часов (использовался раствор Висконсинского университета) в полтора раза увеличивает риск смертности. В исследовании, проведенном в другом центре, проспективно анализировали данные 397 трупных пересадок печени (Tekin K. et al., 2004). Методами однофакторного и многофакторного анализа изучались факторы донора, реципиента, особенности операционного процесса и их влияние на развитие ранней дисфункции трансплантата. Многофакторный анализ определил возраст донора и процент стеатоза (от незначительного к выраженному) как независимые предикторы дисфункции.

Чрезвычайно важен выбор реципиентов для трансплантата от донора с существенно расширенными критериями. Не рекомендуется использовать субоптимальные трансплантаты для реципиентов с высоким риском (Friend P.J., Imber C.J., 2006). Субоптимальные трансплантаты следует использовать для реципиентов с низким риском, небольшим количеством баллов по шкале MELD, с невыраженными сопутствующими заболеваниями. Исход таких трансплантаций лучше у пациентов, устойчивых к большему стрессу, несомненно связанному с РДТ, по сравнению с пациентами с высоким риском (Pomfret E.A. et al., 2008). Установлено, что выживаемость пациентов и трансплантатов у реципиентов с высоким риском значительно ниже. (Avolio A.W. et al., 2005). Наглядным примером тому является исследование, демонстрирующее удовлетворительные результаты трансплантаций печени с выраженным стеатозом у реципиентов с невысоким риском (MELD < 9) (Briceno J. et al., 2005). Сохранность функций у реципиентов с умеренным риском (MELD 10-19) была несколько хуже, если стеатоз трансплантата < 30% и значительно хуже при > 30%. В этом исследовании функция трансплантатов со стеатозом 30-60% была хуже у реципиентов с умеренным риском (MELD > 20), и ещё хуже, если процент стеатоза был >60% (Briceno J. et al., 2005).

В заключение можно отметить, что трансплантаты от ДПРК в нашей практике составляют до 76% от общего числа печеней, пригодных для трансплантации. В условиях возрастающей потребности в трансплантатах печени, в сочетании с растущей смертностью в листах ожидания такой подход, безусловно, обоснован. Однако первостепенное значение в этой ситуации имеет разумный выбор пары донор – реципиент. Правильное использование этих органов – это вызов, с которым сталкивается современная клиническая трансплантология.

## ВЫВОДЫ:

1. Комплексный подход к организации и реализации программы мультиорганного донорства в отдельном регионе позволяет обеспечить до 20 эффективных доноров на млн. населения в год с частотой постановки диагноза смерти мозга до 90%. Принятие расширенных критериев пригодности печени для трансплантации делает допустимым ее использование не менее чем в 60% случаев. Таким образом, число выполняемых трансплантаций печени при реализации таких целевых показателей может составлять 10 и более на млн. населения в год.
2. Усовершенствованная хирургическая тактика и методология эксплантации абдоминальных органов в разработанных вариантах, в том числе разделение печени *in situ* для сплит-трансплантации, комбинированное изъятие печени и панкреатодуоденального комплекса, экстракорпоральная (*ex situ*) артериальная и венозная реконструкция, позволяют максимально эффективно использовать все пригодные органы.
3. На фоне проведения адекватных мероприятий по кондиционированию потенциального донора абсолютными противопоказаниями к донорству печени перед мультиорганной эксплантацией являются: некорректируемая гипернатриемия более 180 ммоль/л, неуправляемая гипотензия, значительное повышение эхогенности печени по данным УЗИ. В остальных случаях наличия расширенных критериев донора требуется интраоперационная визуальная оценка печени.
4. Экспертная оценка печени потенциального донора, включающая комплексную ультразвуковую и визуальную характеристику позволяет, обоснованно (чувствительность - 83,3%, специфичность – 97,5%), отказаться от использования трансплантатов с выраженным макровезикулярным стеатозом (более 50%), что подтверждается данными ретроспективного гистологического исследования. Срочное гистологическое исследование биоптата донорской печени не требуется в большинстве случаев.
5. Ранняя дисфункция трансплантата печени (РДТ) развивается в 36,7% наблюдений и в 5,6 раза увеличивает риск потери трансплантата. Допустимое расширение отдельных донорских критериев (76 % эффективных доноров) увеличивает в 2 раза частоту развития РДТ, но риск первично нефункционирующего трансплантата (ПНФТ) определяется в равной степени как донорскими, так и реципиентскими факторами. Ни один из факторов донора в пределах принятых ограничений не оказывает

самостоятельного влияния на исходы трансплантации, но их сочетания следует избегать.

6. Частота РДТ и ПНФТ, при использовании для перфузии и консервации печени раствора “Кустодиол”, достоверно уменьшается при сроке холодовой ишемии менее 6 часов. Для достижения этого условия требуется четкая координация между донорской и трансплантационной хирургическими бригадами.

### Практические рекомендации.

1. Для увеличения эффективного донорского пула необходимо расширение территорий, участвующих в донорских программах, административно-организационная и образовательная работа, направленная на развитие мультиорганного донорства в сочетании с регулярным аудитом смертности.
2. После констатации СМ, для коррекции несахарного диабета, при явлениях полиурии у донора целесообразно интраназальное введение аналога антидиуретического гормона в один или несколько приемов.
3. Использование аналогов антидиуретического гормона, в сочетании введением необходимого объема растворов, не содержащих  $\text{Na}^+$  (калия-магния аспарагинат, 5% раствор глюкозы), достигая целевых показателей ЦВД под контролем диуреза, позволяет избежать развития гипернатриемии у донора.
4. При наличии гипернатриемии у донора (более 170 ммоль/л) необходимо осуществлять промывание желудка через зонд до «чистой воды» с последующим введением 1-го литра воды в желудок с экспозицией на 30 мин., с периодическим повторением процедуры, и параллельно с этим проводить внутривенную инфузию 0,45% раствора  $\text{NaCl}$  в объеме не менее 1000 мл до достижения содержания  $\text{Na}^+$  ниже 170 ммоль/л.
5. Дренирование НПВ армированной канюлей диаметром не менее 40 Fr на уровне инфраренального отдела достаточно, чтобы не вскрывать ее со стороны полости перикарда и обеспечивать адекватный отток крови и перфузата при осуществлении холодной перфузии.
6. Отток перфузирующей жидкости через дренирующую канюлю НПВ, минуя брюшную полость, и минимизация количества перфузата, попадающего в грудную и брюшную полость, позволяют обеспечить качественную наружную холодовую защиту эксплантируемых органов.
7. Изъятие печени до пересечения 12-перстной кишки при одновременной эксплантации панкреато-дуоденального комплекса позволяет избежать возможного инфицирования и сокращает время изъятия.
8. Прецизионное выделение общей печеночной артерии до уровня селезеночной артерии, с целью визуализации и сохранения средне-панкреатической артерии, позволяет осуществить изъятие поджелудочной железы без ущерба для последней.
9. Прекращение дальнейшей диссекции печеночной артерии, при наличии средне-панкреатической артерии и пересечение печеночной артерии дистальнее последней несколько укорачивает артерию трансплантата печени. Однако, иссечение чревного



ствола и селезеночной артерии вместе с поджелудочной железой, упрощает этап сосудистой реконструкции при трансплантации поджелудочной железы.

10. При наличии отека донорской печени целесообразно проведение противоотечной терапии – в/в введение раствора «Манита» 150 мг/мл в объеме 200-400 мл., с начала эксплантации до момента начала холодной перфузии.
11. Ретроспективное гистологическое исследование изъятной печени способствует набору опыта визуальной оценки у хирурга, выполняющего эксплантацию.
12. Визуальную оценку донорской печени и принятие решения о ее пригодности для трансплантации должен производить хирург-эксперт, обладающий опытом не менее 50 самостоятельных эксплантаций.
13. Пережатие надпеченочного и подпеченочного отделов НПВ с одновременным введением консервирующего раствора через воротную вену с высоты 1 м от стола, до хорошего наполнения полной вены во время экстракорпоральной подготовки трансплантата печени, способствует более качественному отмыванию трансплантата и позволяет выявить мелкие дефекты и подтекание консерванта из них и уверенно восстановить герметичность НПВ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багненко С. Ф., Резник О. Н., Мойсюк Я. Г., Погребниченко И. В. Перспективы развития органного донорства // *Здравоохранение*, 2011. - №11. – С. 40-47.
2. Багненко С.Ф., Жолобов В.Е., Полушин Ю.С., Кондратьев А.Н., Логинов И.В., Федотов В.А., Мойсюк Я.Г., Резник О.Н. Трансплантационная координация в Санкт-Петербурге - первые шаги // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2006. –Т.8. - №5. – С.4-8.
3. Багненко С.Ф., Логинов И.В., Сергиенко К.С., Пустовалов А.В., Резник О.Н. От определений в органном донорстве к оптимизации алгоритмов трансплантационной координации. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2010. – Т.12. – №3. – Материалы 5-го Всероссийского съезда трансплантологов. – С.21.
4. Багненко С.Ф., Мойсюк Я.Г., Скворцов А.Е., Резник О.Н. и др. Реабилитация донорских органов. Направление в консервации или новая парадигма трансплантологии // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. - 2009. –Т. 11. - №3. - С.17-29.
5. Багненко С.Ф., Полушин Ю.С., Мойсюк Я.Г., Минина М.Г., Логинов И.В., Погребниченко И.В., Резник О.Н. Анализ причин дефицита доноров органов и основные направления его преодоления // *Трансплантология*, - 2011. – Т. 2. - № 3. – с. 10-23.
6. Багненко С.Ф., Резник О.Н., Логинов И.В., Христофоров А.А., Погребниченко И.В., Ананьев А.Н., Скворцов А.Е., Корнилов М.Н., Мойсюк Я.Г. Первый успешный опыт дистанционного забора печени в Российской Федерации. Перспективы межрегиональной трансплантационной координации // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. - 2008. - Т.10. - № 3. - С. 3-6.
7. Багненко С.Ф., Скворцов А.Е., Попцов В.Н., Логинов И.В., Ананьев А.Н., Резник О.Н., Мойсюк Я.Г. Нормотермическая экстракорпоральная перфузия *in situ* как способ восстановления жизнеспособности почек у доноров с внезапной необратимой остановкой кровообращения // *Вестник трансплантологии и искусственных органов* - 2010. - Т. 12. - № 1. - С. 61-67
8. Букер А.И., Шуте Ю. Нейрональная и эндокринная система. // В кн: Теодореску – Екзарку. Шок.- Военное издательство. - Бухарест.- 1981 г.-С. 148 - 189.
9. Галанкина И., Зимина Л. Патологоанатомические аспекты аллотрансплантированных органов // В кн.: Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре. / Под ред. М.Ш. Хубутя. – М.: АирАрт. – 2011. - С.347-378
10. Герок В. Заболевания печени и желчевыводящей системы // Вольфганг Герок, Хуберт Е. Блюм; перевод с нем. под общ. ред. акад. РАМН В.Т. Ивашкина, проф. А.А.Шептулина. – М.:МЕДпрессинформ. - 2009. - 200с.
11. Готье С.В., Ерамишанцев А.К., Цирульникова О.М. Ортотопическая трансплантация печени в лечении ее диффузных и очаговых заболеваний. // *Анналы хирургической гепатологии*.- 1996 г.- Том 1.- С. 38 - 51.
12. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени // *Руководство для врачей*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2008 – 248с.
13. Готье С.В., Мойсюк Я.Г. и др. Органное донорство в Российской Федерации в 2011 году. IV сообщение регистра Российского трансплантологического общества // *Вестник трансплантологии и искусственных органов* - 2012. - Том XIV. -№3.- С. 6-18.

14. Готье С.В., Мойсюк Я.Г. и др. Сообщение III регистра российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов - 2011. - Том XII. - №2. – С. 6-20.
15. Готье С.В., Мойсюк Я.Г. и др. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре// Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2012, Том. XIV, №1, с. 6-14.
16. Готье С.В., Мойсюк Я.Г. и др. Органное донорство и трансплантация в Российской Федерации в 2012 году. V сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов - 2013. - Том XV. - №2. – С. 8-22.
17. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Погребниченко И.В., Амосов А.А., Ким Э.Ф. и др. Первый опыт SPLIT-трансплантации печени // IV Всероссийский съезд трансплантологов. Тезисы докладов, г. Москва. - 2008. – С. 192-193
18. Готье С.В., Хомяков С.М. Обоснование рационального числа центров трансплантации и донорских баз в Российской Федерации, их географии и номенклатуры // Вестник трансплантологии и искусственных органов - 2013. - Том XV. - №4. – С. 5-15.
19. Готье С.В., Цирульников О.М., Амосов А.А., и др. Опыт АВО-несовместимых трансплантаций печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов - 2011. - Том.XII. - №2. - С. 21-28
20. Гранов А.М., Гранов Д.А., Жеребцов Ф.К. и др. Трансплантация печени в РНЦРХТ. Опыт 100 операций // Вестник трансплантологии и искусственных органов - 2012. - Том.XIV - №4. - С. 11-16.
21. Ерамишанцев А. К., Готье С. В., Скипенко О. Г. и др. Клинический опыт трансплантации печени НЦХ РАМН. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 1995, т. 5, № 3, с. 3-7.
22. Жеребцов Ф.Г., Гринёв К.М., Перспективы деятельности донорской службы в Ленинградской области (по материалам 1996-2000 гг.)// Вестник трансплантологии и искусственных органов - 2002. - № 1. - С. 3 –7
23. Загайнов В.Е., Бельский В.А., Смирнова Г.Ю. и др. Органное донорство: методические рекомендации, г. Н. Новгород: Гладкова О.В. – 2009 – 76с.
24. Загайнов В.Е., Бельский В.А., Горохов Г.Г. и др. Опыт трансплантации печени в Нижнем Новгороде// Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2010. -Том XII. - №2 – С. 18-19
25. Камалов Ю.Р., Разаев Э.Ф., Ким Э.Ф., Филин А.В. и др. Значение абдоминального ультразвукового исследования в оценке состояния паренхимы печени у потенциальных родственных фрагментов печени. // Трансплантология – 2011. - №2-3. – С.32-38.
26. Ким Э.Ф. Клинические и хирургические аспекты прижизненного донорства фрагментов печени. // Дис.... докт. мед. наук. – М.:ГУ РНЦХ. – 2007. – 287с.
27. Корнилов М.Н. Выбор методики кавальной реконструкции при ортотопической трансплантации печени // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.- 92с.
28. Логинов И.В. «Анализ причин дефицита донорских органов о основные направления его преодоления» // Автореферат на соискание ученой степени канд. мед. наук, Санкт-Петербург, 2011. – 27 с.
29. Логинов И.В., Кечаева Н.В., Резник О.Н. Значение организационных факторов в преодолении дефицита донорских органов. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011. – Т.13. - №1. – С. 100-107.

30. Лопухин Ю.М., Березов Ю.У., Островерхов Г.Е. и др. Пересадка печени в эксперименте // Материалы 4-й Всесоюзной конференции. - Медицина. - Москва. - 1966 г. - С. 192.
31. Минина М.Г., Хубутя М.Ш., Губарев К.К. и др. Практическое применение экстракорпоральной мембранной оксигенации в донорстве органов для трансплантации // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2012. - том. XIII. - №1. - С. 27-35.
32. Митьков В.В. Количественная ультразвуковая оценка чревной гемодинамики при неопухолевых заболеваниях гепатобилио-панкреатической зоны: // Дис.... докт. мед. наук. – М.:РМАПО. – 2001. – 277с.
33. Мойсюк Л.Я., Попцов В.Н., Мойсюк Я.Г. Ранняя дисфункция трансплантата и повреждение почек после трансплантации печени: определения, факторы риска и клиническое значение. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – Том XIV. - №4. – С. 93 – 102
34. Мойсюк Я.Г. Мультиорганное донорство в клинической трансплантации (организация, методология, тактика, результаты и перспективы) // Автореф. дисс. .... д-ра мед. наук, М., - 1992. - 21с.
35. Мойсюк Я.Г., Багненко С.Ф., Резник О.Н. Первый опыт применения в России двухбалльного трехпросветного катетера при изъятии почек у асистолических доноров для сокращения времени первичной тепловой ишемии // Вестник хирургии. - 2003. - № 4 - С.64-67.
36. Мойсюк Я.Г., Погребниченко И.В. Милосердов И.А и др. Трансплантация трупной печени в Центре им. Академика Шумакова (Материалы конференции «Трансплантация печени в России: 20 лет спустя») // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2010. – Том XII. - №2. - С. 8-9.
37. Непомнящих Д.Л., Айдагулова С.В., Непомнящих Г.И. Биопсия печени: Патоморфогенез хронического гепатита и цирроза. – М.: Издательство РАМН – 2006. – 368 с.
38. Погребниченко И. В., Мойсюк Я. Г., Резник О. Н. Есть ли законные основания для участия стационаров в программах органного донорства? // Здоровоохранение, - 2012. - №1. – С. 40-48.
39. Полушин Ю. С., Резник О. Н., Сергиенко С. К. Диагностика смерти мозга в практике анестезиолога-реаниматолога // Вестник анестезиологии и реаниматологии, 2009. - Т.6. - №3. - С.16-25
40. Резник О.Н. Оптимизация донорского ресурса трансплантации почек: организационный и технологические аспекты // Вестник трансплантологии и искусственных органов - 2008. - №1(39). – С. 14-22
41. Резник О.Н., Полушин Ю.С., Багненко С.Ф., Погребниченко И.В., Логинов И.В. «Кризис в органном донорстве: роль образовательных программ в его преодолении» // Вестник анестезиологии и реаниматологии - 2009 – т. 6. -№2 - С.17-25
42. Руммо О.О., Дзядзько А.М., Федорук А.М., Щерба А.Е., Минов А.Ф. Организация службы трансплантации печени в Республике Беларусь // Трансплантология. – 2010. - №1. – С. 68-71
43. Сергиенко С.К., Резник О.Н., Пустовалов А.А., Логинов И.В. Принципы интенсивной терапии донора со смертью мозга органов (обзор литературы) // Вестник трансплантологии и органного донорства, 2010. - Т. 12. - № 4. – С 72-79.

44. Скипенко О.Г. Хирургические аспекты донорского этапа ортотопической пересадки печени. // Дисс. док. мед. наук. - Москва.- 1997 г
45. Стамбульская Декларация [[http://rosatco.org/stambulwskaa\\_d.html](http://rosatco.org/stambulwskaa_d.html), accessed 18.03.2009]
46. Стулин И.Д., Синкин М.В., Солонский Д.С. и др. Диагностика смерти мозга // М: Геотар – 2009 - 112 с.
47. Стулин И.Д., Хубутя А.Ш., Синкин Н.А., Солонский Д.С., Мусин Р.Ш. и др. Анализ инструкции по диагностике смерти мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова – 2010 – том.110. - №12. – С.82-90
48. Уолкер А.Э. Смерть мозга. // М: Медицина. – 1988 - 287с
49. Филиппцев П.Я., Романовский Ю.Я., Ахметшин Р.Б. Анализ донорского потенциала отделения общей реанимации: Проблемы и перспективы его использования. // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2009. – т.11. - №4. – С.86-91.
50. Фомичева Е.В., Тарабарко Н.В. Этико-правовые проблемы донорства как главный тормоз развития клинической трансплантации органов // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2006. - № 11. – С. 52-57.
51. Хубутя М.Ш., Гуляев В.А, Зимина Л.Н., Новрузбеков М.С., Минина М.Г. Комплексная оценка состояния печени после выполнения лапаротомии у мультиорганных доноров // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2012. - №1. Том XIV – С.41-49.
52. Хубутя М.Ш., Рябоштанова Е.И., Тертычный А.С. и соавт. Срочное морфологическое исследование в оценке печеночного трансплантата // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Материалы VI всероссийского съезда трансплантологов, -2012- Том XIV. - С.133
53. Цирульникова О.М. Печень в ранние сроки после ее обширных резекций и трансплантации: // Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2004. -283 с.
54. Цой Д.Л., Мойсюк Я.Г. Профилактика и лечение ишемических и реперфузионных повреждений при трансплантации печени – возможный путь к расширению донорского пула. // Вестник трансплантологии и искусственных органов - 2013. - Том XV. - №3. – С. 102-114.
55. Шкалова Л.В. Клинико-морфологическая оценка печени у посмертных доноров и ишемическое консервационно-реперфузионное повреждение трансплантированной печени // Дисс. канд. мед. наук. - Москва.- 2012 г.
56. Шумаков В.И., Гальперин Э.И., Неклюдова Е.А. Трансплантация печени. - М.: Медицина, 1981. - 286 с.
57. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Козлов В.И. и др. Первый опыт ортотопической трансплантации печени в клинике // Хирургия. - 1991. - С. 98-106.
58. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н. и др. Опыт трансплантации печени в одном центре: современные технологии и проблемы улучшения результатов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2008. - № 1.-С. 5-13
59. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Шагидулин М.Ю., Минина М.Г., Гуляев В.А., Погребниченко И.В. Техника забора печени для трансплантации // Вестник трансплантологии и искусственных органов - 2006, №4, С. 6-10
60. Щербук Ю.А., Багненко С.Ф., Гриненко О.А., Полушин Ю.С., Логинов И.В., Бутина Л.В., Резник О.Н., Соколов А.В., Кечаева Н.В. Дефицит донорских органов:

- причины, проблемы, пути решения. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – Т.8. - №2. – С.31-42
61. Щербук Ю.А., Багненко С.Ф., Резник О.Н. и др. Ассоциация трансплантационных координаторов как важный фактор развития органного донорства в России // Менеджер здравоохранения. – 2007. - №1. – С. 60-64.
  62. Reznik O.N., Bagnenko S.F., Loginov I.V., Kechaeva N.V., Fedotov V.A., Pogreblichenko I.V., Moysyuk Y.G. Transplant coordination in Russia: first experience // Transplantation Proceedings. - 2008. - V. 40 (4). - P. 1014-1017
  63. Moysyuk J.G., Sharshatkin A.V., Miloserdov I.A. et al. Improved results of liver transplantation from extended criteria donors by shortening of the preservation, warm ischemic and operative times // Abstr. For the 13th Congress of the European Society for organ transplantation. - 2007. - Prague. - P. 275.
  64. Gubarev K.K., Krstic M., Pogrebichenko I.V. et al. The introduction of modern technologies for explantation of organs from donors effective in Moscow region // Материалы конференции «Медицина: достижения нового века» Коста Брава, Испания. 26-28 июня 2012г. Тюменский медицинский журнал. – 2012. - № 2 – С.48-49.
  65. Abadie A., Gay S. The impact of presumed consent legislation on cadaveric organ donation: a cross-country study. // Health Econ – 2006. - V. 25. - P. 599-620.
  66. Adam R., Hoti E., Semin Liver Dis.: the current situation. // Liver transplantation. - 2009. – Feb. - 29(1). – P.3-18.
  67. Adam R., Sanchez C., Astarcioglu I., et al. Deleterious effect of extended cold ischemia time on the posttransplant outcome of aged livers. // Transplant. Proc. – 1995. - Vol. 27.- P. 1181.
  68. Adani G.L., Vaccarani U., Sainz-Barriga M. et al., The role of hepatic biopsy to detect macrovacuolar steatosis during liver procurement // Transplant Proc. – 2006. - Vol.38 (5). – P. 1404-1406;
  69. Alexander J.W., Vaughn W.K. The use of “marginal” donors for organ transplantation. // Transplantation. - 1991. - Vol. 51. - P. 135 - 141.
  70. Alonso O., Loinaz C., Moreno E., et al. Advanced donor age increases the risk of severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. // Transpl. Int. – 2005. – Vol. 18(8). – P. 902-907.
  71. Alvarez J., Del Barrio R., Arias J. et al. Non-heart-beating donors. From the streets: an increasing donor pool source // Transplantation. - 1999. – V.67. - P. 553-560.
  72. Alvarez J., Iglesias J., Pulido O., Maldonado L., San Juan G., Sanchez P., Corral E., Medina JC: Type I non-heart-beating donors: Policy and results. Transplant Proc. – 1997. - Vol. 29. - P. 3552-3524.
  73. Angele M.K., Rentsch M., Hartl W.H., et al. Effect of graft steatosis on liver function and organ survival after liver transplantation. // Am. J. Surg. – 2008. – Vol.195. – P. 214-220.
  74. Angelico M. Donor liver steatosis and graft selection for liver transplantation: a short review. // Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci. – 2005. – Vol. 9(2). – P. 295-297.
  75. Annual Report 1998 of Eurotransplant Foundation: Preliminary data.
  76. Annual report of the U.S. scientific registry for Transplant Recipients and Transplantation Network. Transplant data: 1988-1996. // U.N.O.S. and the U.S. Department of Health and Human Services (1997)

77. Attia M., Silva M., Mirza D. The marginal liver donor - an update // *Transplant. Int.* - 2008. - Vol. 11 (8). - P. 713-725.
78. Avolio A.W., Agnes S., Magalini S.C. et al. Importance of donor blood chemistry data (AST, Serum, sodium) in predicting liver transplant outcomes // *Transplant. Proc.* - 1991. - Vol. 23 (5). - P. 2451-2452.
79. Avolio A.W., Nardo B., Agnes S. et al. The mismatch choice in liver transplantation: a suggestion for the selection of the recipient in relation to the characteristics of the donor. // *Transplant Proc.* - 2005. - Vol.37 (6). - P. 2584-2586.
80. Azoulay D., Astarcioglu I., Bismuth H., et al. Split-liver transplantation. The Paul Brousse policy. // *Ann. Surg.* - 1996. - Vol. 224(6). - P. 737-748.
81. Azoulay D., Castaing D., Adam R. et al. Split-liver transplantation for two adult recipients: feasibility and long- term outcomes. // *Ann. Surg.* - 2001. - Vol. 233(4). - P. 565-574.
82. Ballarin R., Spaggiari M., Di Benedetto F. et al. No age limit for liver transplant donor // *J. Am Geriatr Soc.* - 2010. Vol.58 (9). - P.1816 -1818
83. Baranski A. *Surgical Technique of the Abdominal Organ Procurement. Step by step* // Springer -Verlag London Limited - 2009. - 207 p.
84. Based on OPTN data «Removal Reasons by Year» <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp> (access 21.03.2012).
85. Ben-Ari Z., Weiss-Schmilovitz H., Sulkes J. et al. Serum cholestasis markers as predictors of early outcome after liver transplantation // *Clin. Transplant.* - 2004. Vol. 18. - P. 130-136.
86. Berenguer M. Hot topic in hepatitis C virus research: the type of immunosuppression does not matter // *Liver Transpl.* - 2011. - Vol. 17. -№ 11(Suppl. 3). - P. 24-28.
87. Berthiaume F., Barbe L., Mokuno Y. et al. Steatosis Reversibly Increases Hepatocyte Sensitivity to Hypoxia-Reoxygenation Injury // *J. Surg. Res.* - 2008. - Vol. 152 (1).- P. 54-60
88. Biancofi ore G., Pucci L., Cerutti E. et al. Cystatin C as a marker of renal function immediately after liver transplantation // *Liver Transpl.* - 2006. - Vol. 12. - P. 285-291.
89. Billat O., Barcet S., Dawuhra A. et al. Exdusive aortic conulation for liver graft colling in cadaveric organ procurement for transplantation; 120 consecutive functioning drafts. // *Third international congress of the society for organ charring.* - Paris. - 1995. - P.31.
90. Bismuth H., Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery.* - 1984. - V.95 - P. 367-370.
91. Blegen H.M. *Surgery in situs inversus.* // *Ann. Surg.* - 1949. - Vol. 129. - P. 244 - 259.
92. Bodenham A., Park G.R. Care of the multiple organ donors. // *Intensive. Care. Med.* - 1989. - Vol.15. - P. 340 - 348.
93. Borchert D., Glanemann M., Mogl M., Langrehr J.M., Neu-haus P. Older liver graft transplantation, cholestasis and synthetic graft function. // *Transpl. Int.* - 2005. - Vol. 18(6). -P. 709-715.
94. Borchert D.H., Glanemann M., Mogl M., Langrehr J., Neu-haus P. Adult liver transplantation using liver grafts from donors over 70 years of age. // *Transplant. Proc.* - 2005. - Vol. 37(2). - P. 1186-1187.
95. Bowers B.A., Braum G.D., Rotolo F.S. et al. Bile flow: an index of ischemic injury. // *J. Surg. Res.* - 1987. - Vol.42. - P. 565 - 569.

96. Boychuk J.E., Patterson G.A. Assessing heart and lung donors. // *Diagnosis*. - 1988. - Vol. 5. - P. 165 - 173.
97. Briceno J., Marchal T., Padillo J. et al. Influence of marginal donors on liver preservation injury // *Transplantation*. – 2002 – V.74. – P.522–526
98. Briceno J., Padillo J., Rufian S., Solorzano G., Pera C. Assignment of steatotic livers by the Mayo model for end-stage liver disease. // *Transpl. Int.* – 2005. – Vol. 18(5). – P. 577-583.
99. Briceno J., Pera Rojos C., Solorzano G., et al. Use of high-risk liver donors for urgent and elective liver transplantation. // *Transplant. Proc.* - 1999. - Vol. 31. - P. 440 – 442
100. Broelsch C.E., Emond J.C., Whittington P.E. et al. Application of reduced liver transplantation: split grafts, auxiliary orthotopic grafts and living related mental transplants // *Ann. Surg.* - 1990. - Vol. 212. - P. 368-377.
101. Broering D.C., Topp S., Schaefer U. et al. Split liver transplantation and risk to the adult recipient: analysis using matched pairs. // *J Am Coll Surg* 2002. - V.195 (5). - P. 648-657.
102. Broering D.C., Wilms C., Lenk C. et al. Technical refinements and results in full-right full-left splitting of the deceased donor liver. // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol. 242(6). – P. 802-813.
103. Burdelski M., Oellerich M., Lamesch P. et al. Evaluation of quantitative liver function testis liver donors. // *Transplant. Proc.* - 1987. - Vol. 19. - P. 3838 - 3839.
104. Burroughs A.K., Sabin C.A., Rolles K. et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome // *Lancet*. - 2006. - Vol. 367. - P. 225.
105. Burroughs G.S., Busuttil R.W. Optimal utilization of extended hepatic graft. // *Surg Today*. - 2009. - Vol.39 (9). – P. 746-751
106. Busquets J., Xiol X., Figueras J. et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival // *Transplantation*. – 2001 - Vol.71. (12). - P. 1765-1771
107. Busuttil R.W., Klintmalm G.K. *Transplantation of the liver 2nd.* - Elsevier., 2005.
108. Busuttil R.W. et al. Optimal Utilization of Donor Grafts With Extended Criteria: A Single-Center Experience in Over 1000 Liver Transplants // *Ann. Surgery*. - 2006. - Vol. 243 (6). - P. 748-755.
109. Busuttil R.W., Colonna J.O., Hiatt J.R. et al. The first 100 liver transplants at UCLA. // *Ann. Surg.* - 1987. - Vol. 206. - P. 387 - 402.
110. Busuttil R.W., Farmer D.G., Yersiz H. et al. Analysis of long- term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. // *Ann. Surg.* – 2005. – Vol. 241(6). – P. 905-918.
111. Busuttil R.W., Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation // *Liver Transpl.* – 2003. – V. 9(7). – P. 651-663.
112. Butler A.J., Rees M.A., Wight D.G. Successful extracorporeal porcine liver perfusion for 72 hr. // *Transplantation*. – 2002.-Vol.77. - P.1212–1218.
113. Caballero F., Domingo P., Rabella N., Lopez-Navidad A. Successful transplantation of organs retrieved from a donor with syphilis. // *Transplantation*. – 1998. – Vol.65. – P.598-599.
114. Cabezuelo J.B., Ramirez P, Rios A. et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation // *Kidney Int.* - 2006. - Vol. 69. - P. 1073–1080.
115. Cameron A., Busuttil R.W. AASLD/ILTS transplant course: is there an extended donor suitable for everyone? // *Liver Transplant*. - 2005. - Vol. 11 (2). - P. 2-5.



116. Cameron A.M., Ghobrial R.M., Yersiz H. et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 243 (6). – P. 748-755.
117. Cantarovich F. Public opinion and organ donation suggestions for overcoming // *Annals of Transplantation.* – 2005. – Vol. 10. - № 1. – P. 22-25.
118. Canway M.B., Sauhders P., Muun S.R. et al. Combined liver-pancreatic-duodenal procurement effect on allograft function. // *Transplant. Proc.* - 1990. - Vol. 22. - P. 429-430.
119. Cardillo M., De Fazio N., Pedotti P. et al. Split and whole liver transplantation outcomes: a comparative cohort study // *Liver Transplant.* - 2006. - Vol. 12. - P. 402.
120. Cardiopulmonary bypass. Principles and practice. Lippincott Williams & Wilkins - 2008. - P. 35–45
121. Carini R., Albano E. Recent insights on the mechanisms of liver preconditioning. // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 125(5). – P.1480-1491.
122. Carini R., Autelli R., Bellomo G. et al. Sodium-mediated cell swelling is associated with irreversible damage of isolated hepatocytes exposed to hypoxia or mitochondrial toxins. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1955. - Vol. 21. - P. 1089.
123. Carini R., de Cesaris M.G., Bellomo G., and Albano. Intracellular Na accumulation and hepatocyte injury during cold storage. // *Transplantation.* - 1999. - Vol. 68. - P. 294 - 297.
124. Carithers R.L., Fairman R.P., Mendez-Picon G. et al. Postoperative care. // In: *Transplantation of the liver.* - Maddrey WC (Ed). - Elsevier.- New York. - 1988. - P. 111-141.
125. Carlis L., Colella G., Sansalone C.V., et al. Marginal donors in liver transplantation: the role of donor age. // *Transplant. Proc.* – 1995. - Vol. 31. - P. 397 – 400
126. Casavilla A., Ramirez C., Shapiro R. et al. Experience with liver and kidney allograft from non – heart – beating donors // *Transplantation.* - 1995. - Vol. 59. - P. 197–203.
127. Cecka J.M., The UNOS Renal Transplant Registry // *Clin. Transplant.* – 2002. - №2. – P.1-20
128. Chamorro C., Falcon J.A., Michelena J.C. Controversial point in organ donor management // *Transplant Proc.* - 2009. – Vol. 41(8). – P.3473-3475.
129. Chang G.J., Mahanty H.D. et al. Expanding the donor pool: Can the Spanish model work in the United States // *Am. J. Transplantat.* - 2003. - Vol. 3. - P.1259-1263
130. Charlton M.R., Wall W.J., Ojo A.O. et al. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation // *Liver Transpl.* - 2009. - Vol. 15. - P. S1 - S34.
131. Cholongitas E., Shusang V., Germani G. et al. Longterm follow-up of immunosuppressive monotherapy in liver transplantation: tacrolimus and microemulsified cyclosporine // *Clin. Transplant*; doi:10.1111/j.1399 – 0012.2010.01321.x
132. Crowley H. Levis W.D., Gordon F. et al. Steatosis in donor and transplant liver biopsies // *Hum Pathol.* – 2000. – Vol.31 (10). – P. 1209-1213.
133. Cuende N., Canon J., Miranda B., Alonso M. The organ donor process: a programmed for its evaluation and improvement. // *Organs Tissues* – 2002 – Vol. 2. - P.109-118.
134. Cuende N., MirandaB., Canon J.F. et al. Donor characteristics associated with liver graft survival // *Transplant.* - 2005. - Vol. 79. - P. 1445.
135. Cywinski J.B., Mascha E., Miller C. et al. Association between donor-recipient serum sodium differences and orthotopic liver transplant graft function // *Liver Transpl.* - 2008. - V.14 (1) – P. 59 – 65.

136. D'Alessandro A.M., Hoffmann R.M., Belzer F.O. Non-heart-beating donors: one response to the organ shortage // *Transplantation Reviews*. – 1995. - Vol. 9. - P. 168-176
137. D'Alessandro A.M., Hoffmann R.M., Knechtle S.J. et al. Successful extrarenal transplantation from non-heart-beating donors.// *Transplantation*. – 1995. – Vol.59. – P. 977-1002.
138. D'Alessandro A.M., Kalayoglu M., Sollinger H.W. et al. The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary non-function after orthotopic liver transplantation. // *Transplantation* - 1991. - Vol. 51 (1). - P. 157 - 163.
139. D'Allesandro A.M. Liver transplantation: Expanding donor pool // American society of transplant surgery web site-http://: www.ast.org, nov.2007
140. De Carlis L., Colella G., Sansalone C.V. et al. Marginal donors in liver transplantation: the role of donor age. // *Transplant. Proc.* - 1999. – Vol. 31. P. 397-400.
141. De Hemptinne B., Salizzoni M., Tan K.C., Otte J.B. The technique of liver Size reduction in orthotopic liver transplantation // *Transplant Proc.* – 1988. – M.20 (1). – P. 508-511.
142. De Ville, de Goyet J., Mitchell A., Mayer D. et al. En bloc combined reduced –liver and small bowel transplants.// *Transplantation* - 2000. - Vol. 69. - P. 555 – 559.
143. Definition of Irreversible Coma: Report of the AD HOC Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. // *J.A.M.A.* - 1968. - Vol. 205. - P. 337 – 340
144. Delmonico F.L., Harmom W.E. Use of expanded criteria donors in solid organ transplantation // *Current Option in Organ Transplantation*. – 2000. - Vol.5(3). – P.227-231
145. Deshpande R., Heaton N. Can non-heart-beating donors replace cadaveric heart-beating liver donors? // *Journal of Hepatology*. – 2006. – Vol.45. – P. 499–503.
146. Diaz D., Pageaux G.P., Fabre J.M. et al. The risk of short-term liver graft dysfunction may be correlated with a low pre-transplant hepatic cytochrome P 450111A level. // *J. Hepatol.* - 11 [Suppl. 2]. - 1990. - P. 19.
147. Dictus C., B. Vienenkoetter, M. Esmailzadeh, A. et al., Critical care management of potential organ donors: our current standard // *Clinical Transplantation* - 2009 – Vol. 23(21). - P.2-9.
148. Durand F., John F. Renz., Alkofer B. et al. Report of the Paris Consensus Meeting on Expanded Criteria Donors in Liver Transplantation // *Liver transplantation*. - 2008. -Vol. 14. - P. 1694–1707.
149. El-Shoubaki H., Bener A., Al-Mosalamani Y. Factors influencing organ donation and transplantation in State of Qatar // *Transplantations medizine*. - 2006. - №2. - P. 97-10
150. Emery R.W., Cork R.G., Levinson M.M. et al. The cardiac donor six-dead experience. // *Ann. Thorac. Surg.* - 1986. - Vol. 41. - P. 356 - 362.
151. Emond J.C., Whittington P.F., Thistlethwaite J.R. et al. Transplantation of two patients with one liver: analysis of a preliminary experience with “split-liver” grafting // *Ann Surg.* - 1990 - Vol. 212. - P. 14-22/
152. Emre S., Shwartz M.E., Altaca G. et al. Safe use of hepatic allograft from donors older than 70 // *Transplant.* - 1996. - Vol. 62. - P. 62-65/
153. Epub 2009 Feb 23.
154. Eurotransplant International Foundation Annual report 2010 ([http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=annual\\_reports](http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=annual_reports)) (access 21.03.2012)

155. Fan C., Zwacka R.M., Engelhardt J.F. Therapeutic approaches for ischemia/reperfusion injury in the liver // *Journal of Molecular Medicine*. – 1999. – Vol. 77. – P. 577–592/
156. Farrel G.C., Cooksley W.G.E., Powel L.W. Drug metabolism in liver disease: activity of hepatic microsomal metabolizing enzymes. // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 1979. - Vol. 26. - P. 483 - 492.
157. Fath J.J., Ascher N.L., Konstatinides F.N. et al. Metabolism during hepatic transplantation: indicators of allograft function. // *Surgery*. - 1984. - Vol. 96. - P. 664 - 673.
158. Feng S. Steatotic liver for liver transplantation--life-saving but at a cost // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol.5 (7). – P. 360-361.
159. Feng S., Godrich N.P. et al. Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index // *Am. J. Transplant.* - 2006. - Vol. 6. - P. 183-190.
160. Feng S., Goodrich N.P., Bragg-Gresham J.L. et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index // *Am. J. Transplant.* - 2006. – Vol. 6 (4). – P.783-790
161. Figueras J., Busquets J., Grande L. et al. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis // *Transplant.* - 1996. - Feb 15, Vol. 61 (3). - P. 410-413.
162. Fishbein T.M., Fiel M.I., Emre S. et al. Use of the livers with microvesicular fat safely expands the donor pool // *Transplant.* - 1997. - Vol. 27, N 64 (2). - P. 248-251
163. Fondevila C., Busuttil R.W., Kupiec-Weglinski J.W. Hepatic ischemia/reperfusion injury-a fresh look. // *Exp Mol Pathol.* – 2003. – Vol.74 (2). – P.86-93.
164. Francesco D., Amico et al. Liver Transplantation Using Suboptimal Grafts: Impact of Donor Harvesting Technique // *Liver Transplantation* - 2007 - 13:1444-1450.
165. Franklin G.A., Santos A.P., Smith J.W. et al. Optimization of donor management goals yields increased organ use // *Am. Surg.* – 2010. - V.76 (6). – P. 587-594.
166. Friend P.J., Imber C.J. Current status of liver transplantation. // *Methods Mol Biol.* – 2006. – Vol. 333. – P. 29-46.
167. Fujita S., Mizuno S., Fujikawa T. Liver transplantation from donation after cardiac death: A single center experience.//*Transplantation*. 2007; 84: 46–49.
168. Fukumori T., Kato T., Levi D. et al. Use of older controlled non-heartbeating donors for liver transplantation // *Transplantation*. - 2003. – Vol.75. (8). – P. 1171-1174.
169. Fukumori T., Ohkohchi N., Tsukamoto S., et al. Why is a liver with steatosis susceptible to cold ischemic injury? // *Transplant. Proc.* - 1999. - Vol. 31.- P. 548 – 549.
170. Gambato M., Senzolo M., De Feo T. et al. Impact of Resipient MELD and Na+, Donor Age on Short Patient Survival Following Liver Transplantation // *Materials ILTS 16th Annual International Congress*, - 2010
171. Garcia C.E., Bramhall S., Mirza D.F. Use of marginal donor//*Current Opinion in Organ Transplantation*. – 2000. - V.5. – P. 50-56
172. Garcia C.E., Garcia R.F., Gunson B. et al. Analysis of marginal donor parameters in liver transplantation for primary biliary cirrhosis. // *Exp. Clin. Transplant.* - 2004. – Vol. 2(1). – P. 183- 188.
173. Garcia Urena M.A., Colina Ruiz-Delgado F., Moreno Gonzalez E. et al. Hepatic steatosis in liver transplant donors: common feature of donor population? // *World J. Surg.* - 1998. - Vol. 22. - P. 837–844.

174. Gastaca M. Extended criteria donors in liver transplantation: adapting donor quality and recipient // *Transplant proc.* - 2009. – V.41 (3). – P.975-979
175. Ghobrial R.M., Steadman R., Gornbein J. et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C. // *Ann Surg.* – 2001. – Vol.234. – P.384-393
176. Ghobrial R.M., Yersiz H., Farmer D.G. et al. Predictors of survival after In vivo split liver transplantation: analysis of 110 consecutive patients. // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 232(3). – P.312-323.
177. Gibel L.J., Sterling W., Hoy W. et al. Is serological evidence of infection with syphilis a contraindication to kidney donation? // *J. Urol.* – 1987. – Vol.138. – P.1226-1227.
178. Gimbel R.W., Strosberg M.A., Lehrman S.E., Gefenas E., Taft F. Presumed consent and other predictors of cadaveric organ donation in Europe. // *Prog. Transplant* – 2003. – V. 13. – p. 17.
179. Giullian J.A., Marsh J.W., Chung O.K. et al. Effect of dopamine infusion (3-30 microg/kg/min) on hepatic hemodynamics // *J. Surg. Res.* - 2000. - Jan, Vol. 88(1). - P. 52-57.
180. Gonzales F.X., Rimola A., Grande L. Predictive factor of early postoperative graft function in human liver transplantation // *Hepatology.* - 1994. - Vol. 20. - P. 565-573.
181. Gonzaloz F.X., Rimola A., Grando L. et al. Predictive factors of carry postoperative graft function in human liver transplantation. // *Hepatology.* - 1994. - Vol. 20. - P. 565 -573.
182. Goss J.A., Yersiz H., Shackleton C.R. et al. In situ splitting of the cadaveric liver for transplantation // *Transplantation.* - 1997. – V. 64. - P.71-77.
183. Graaf E.L. et al. Grade of deceased donor liver macrovesicular steatosis impacts graft and recipient outcomes more than the Donor Risk Index. // *J. Gastroenterol Hepatol.* - 2012 - Vol.27(3) – P. 540-546
184. Gracia C.E., Bramhall S., Mirza D.F. Use of marginal donors. // *Curr Opin Organ Transplant.* – 2000. – Vol.5 (2). – P.50-56.
185. Grande L., Matus D., Rimola A. et al. Expanded liver donor age over 60 years for hepatic transplantation // *Clin. Transplant.* - 1998. - P. 297-301.
186. Grazi G.L., Cescon M., Ravaioli M. et al. A revised consideration on the use of the very aged donors for liver transplantation // *Am. J. Transplant.* - 2001. - Vol. 1.-P. 61-68.
187. Greig P.D., Forster J., Superina R.A. et al. Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. // *Transplant. Proc.* - 1990. - Vol. 22. - P. 2072 - 2073.
188. Gross T., Marguccio I., Martinoli S. Attitudes of hospital staff involved in organ donation to the procedure // *Transplant. Int.* - 2000. - № 13. - P. 351-356.
189. Gruessner R.W.G., Benedetti E. (Eds) *Living Donor Organ Transplantation* // McGraw-Hill Companies, Inc. (2008) – 791p.
190. Gruttadauria S., Vizzini G., Biondo D. et al. Critical use of extended criteria donor liver grafts in adult-to-adult whole liver transplantation: a single-center experience // *Liver Transplant.* - 2008. - Feb, Vol. 14 (2). - P. 220-227.
191. Gutteridge J.M.C., Halliwell B. Reoxygenation injury and antioxidant protection: a tale of two paradoxes. // *Arch. Biochem. Biophys.* - 1990. - Vol. 283. - P. 223 - 226.
192. Harvey P.R.C., McKeown C.V.B., Pertunka C.N. et al. Adenine nucleotide tissues conservation and liver allograft viability after cold preservation and warm ischemia. // *Transplantation.* - 1988. - Vol. 45. - P. 1016 - 1020
193. Haupt M.T., Rockow E.C. Colloid osmotic pressure and fluid resuscitation with Heptastich albumin and saline solutions. // *Crit. Care. Med.*- 1982.- Vol. 10.- P. 159 – 162

194. Hauptman P.J., O'Connor K.J. Procurement and allocation of solid organs for transplantation // *The New England Journal of Medicine*. – February 6, 1997. - Vol. 336, No. 6
195. Hawker F. Liver dysfunction in critical illness. // *Anaesth. Intensive. Care*. - 1991. - Vol. 19. - P. 165 - 181.
196. Hendry P.J., Anstadt M.P., Plunkett M.D. et al. Improved donor myocardial recovery with a new lazaroid lipid antiperoxidant in the isolated canine heart. // *J. Heart. Lung. Transpl.* - 1992. - Vol.11. - P. 636 - 645.
197. Herrera F.J., Codoceo R., Cienfuegos J. et al. Bile acid profile as an early indicator of allograft functions during orthotopic liver transplantation. // *Eur. Surg. Res.* - 1990. - Vol. 22. - P. 19 – 26
198. Hertl M., Chartrand P.B., West D.D. et al. The effects of hepatic preservation at 0°C compared to 5°C: influence of antiproteases and periodic flushing. // *Cryobiology* - 1994. –Vol. 31. – P.434-440.
199. Howard, R.J. We have an obligation to provide organs for transplantation after we die / R.J. Howard // *Amer. J. of Transplant.* – 2006. – Vol. 6. – P. 1786-1789
200. Howlett T.A., Koegh A.M., Perry L. Anterior and posterior pituitary function in brain-stem-dead donors // *Transplantation*. - 1989. - Vol. 47. - P. 828 - 834.
201. <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp> (access 09.04.2012)
202. <http://rosatco.org>
203. <http://www.discoverymedicine.com/Saleh-A-Alqahtani/2012/08/28/update-in-liver-transplantation>.
204. <http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=Year-Statistics-20113.pdf> (access 09.04.2012)
205. <http://www.irodat.org/?p=database> (access 30.01.2013.)
206. <http://www.transpl.ru> Резолюция V Всероссийского съезда трансплантологов
207. [http://www.unos.org/docs/DataSlides\\_Spring\\_2013.pdf](http://www.unos.org/docs/DataSlides_Spring_2013.pdf).
208. <http://www//tpm.org>
209. Imber C.J., St Peter S.D., Lopez I. et al. Current practice regarding the use of fatty livers: a trans-Atlantic survey // *Liver Transplantation*. - 2002. - Vol. 8. - P. 545–550.
210. Imber C.J., St. Peter S.D., Hand A. et al. Hepatic steatosis and its relationship to transplantation // *Liver Transplant*. - 2002. - Vol. 8. - P. 415-423
211. Jordan C.A., Snyder I.V. Intensive care and interpretive management of the brain-dead organ donor. // *Transplant. Proc.* - 1987. - Vol.19 (Suppl.3). - P. 21 - 25.
212. Jordan M.L. et al. High-risk donors: expanding donor criteria. // *Transplant. proc.* 1999 – Vol. 31 – 1401-1403;
213. Kalayoglu M., Sollinger H.W., Stratta R.J. et al. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. // *Lancet*. - 1988. - Vol. I. - P. 617 - 619.
214. Kamiike W., Burdelcki M., Steenhoff G. et al. Adenine nucleotide metabolism and its relation to organ viability in human liver transplantation. // *Transplantation*. - 1988. - Vol. 45. - P. 138 – 143.
215. Kaserman, D.L. The U.S. Organ Procurement System / D.L. Kaserman, A.H. Barnet // *American Enterprise Institute*. – 2002. – 180 P.
216. Kawasaki S., Makuuchi M., Matsunami H. et al. Living related liver transplantation in adults. // *Ann. Surg.* - 1998. - Vol. 227. - P. 269

217. Kilic M., Seu P., Stribling R.J., Ghalib R., Goss J.A. In situ splitting of the cadaveric liver for two adult recipients. // *Transplantation*. – 2001. – Vol. 72(11). - P. 1853-1858.
218. Kim D.Y., Moon J., Island E.R. et al. Liver transplantation using elderly donors: a risk factor analysis // *Clin Transplant*. – 2010. – Feb 22 [Epub ahead of print].
219. Kim J.S., Broering D.C., Tustas R.Y. et al. Split liver transplantation: past, present and future.// *Pediatr. Transplant*. – 2004. – Vol. 8(6). – P. 644-648.
220. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histologic activity in asymptomatic chronic active hepatitis. // *Hepatology*. - 1981. – V.1 (5). – P. 431-435.
221. Ko W.J., Chu S.H., Lee Y.H. et al. Successful prevention of syphilis transmission from a multiple organ donor with serological evidence syphilis. // *Transplant Proc*. – 1998. – Vol.30. – P.3667-3668.
222. Krisch M., Bertrand S., Lecerf L. et al. Brain Death - Induced Myocardial Dysfunction: A Role for Apoptosis // *Transplantation Proceedings*. - 1999. – V. 31. – P. 1713-1714.
223. Krom P.A.F., Wiesner R.H., Rettke S.R. et al. The first 100 liver transplantation at the Mayo Clinic. // *Mayo Clin. Proc*. - 1989. - Vol. 64. - P. 84-94.
224. Kusyk V.D., Painter D., Fisher J. et al. Clinical experience gained from the use 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. // *Liver Transpl*. - 2003. – Vol. 9(5) – P. 500–505.
225. Lai J.S., Feng S., Roberts J.P., Terrault N.A. Gender differences in liver donor quality are predictive of graft loss // *Am J Transplant*. – 2011. –V.11 (2). – P.296-330
226. Laker M.F. Liver function tests. With all their imperfections the standard tests are still widely used. // *B.M.J.*- 1990.- Vol. 301.- P. 250 – 251
227. Lang E. M., Lang T., Henne-Bruns D. et al. Ultrasound Investigation Prior to Organ Donation. // *Transplant. Proc*. – 1990. - Vol.22. (2). - P. 431-432
228. Lee W.C., Chan K.M., Chou H.S. et al. Feasibility of split liver transplantation for 2 adults in the model of end-stage liver disease era. // *Ann. Surg* – 2013 – Vol.258 (2) –P.306.-311.
229. Lemasters J.J., Thurman R.G. Reperfusion injury after liver preservation for transplantation.// *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. – 1997. – Vol. 37. – P. 327-338.
230. Lentsch A. B., Kato A., Yoshidome H., McMasters K.M. & Edwards M.J. Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32. – P. 169–173
231. Leo Rogers and Axel Rahmel. The European experience. / *Transplant international*, V.24, Issue 4, April 2011, Pages: 350-367.
232. Li J., Liu B., Yan L.N. et al. Reversal of graft steatosis after liver transplantation: prospective study // *Transplant Proc*. – 2009. – Vol.41 (9). – H. 3560-3563
233. Liver Transplantation in the United States, 1999-2008 // *American Journal of Transplantation*. - 2010. - 10 (Part 2). - P. 1003-1019.
234. Loinaz C., Gonzalez E.M. Marginal donors in liver transplantation // *Hepatogastroenterology*. – 2000. Vol. 47(31). – P. 256-263
235. Lopez-Navidad A., Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool // *Clin. Transplant*. - 2003. - Aug, Vol. 17 (4). - P. 308-324.

236. Lundell M. et al. Low incidence of brain death and organ donation in Sweden. Analyses of a six-year prospective registration of all deceased patients in intensive care units in Southern Sweden // *Organs, Tissues and Cells*. – 2006. – Vol. 9. - № 1. – P. 23-27.
237. Mackersie R.C., Bronsther O.L., Shackford S.R. Organprocurement in patients with fatal Head injuries. The fate of the potential donor // *Ann. Surg.* - 1991. - Vol. 213. -P. 143–150.
238. Magliocca J.F., Magee J.C., Rowe S.A. et al. Extracorporeal Support for Organ Donation after Cardiac Death effectively expands the Donor Pool // *The Journal of Trauma, Injury, Infection, and Critical Care*. - 2005. - Vol. 58. - № 6. - P.1095–1102.
239. Magnus R.S. Fridell J.A., Vianna R.M. et al. Severe Hyponatremia in deceased liver donors does not impact early transplant outcome // *Transplantation* – 2010. – Vol.90 (4) – P.149-156
240. Makowka L., Gordon V., Todo S. et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation // *Transplant. Proc.* - 1987. - Vol. 19. - P. 2378-2382
241. Malful D.G., Stravitz R.T., Cotterell A.H. et al. Adult living donor versus deceased donor liver transplantation: A six year single center experience // *Am J Transplant.* - 2005. - Vol.5 (1). – P.149-156.
242. Malful D.G., Edwards E.B. Utilization of extended donor criteria liver allograft: Is the elevated risk of failure independent of the model for end-stage liver disease score of the recipient? // *Transplant.* - 2006. - Dec, Vol. 27. - N 82 (12). - P. 1653-1657.
243. М. Manialich «Трансплантационная координация как самодостаточный и эффективный инструмент развития органного донорства» // *Трансплантология, Москва* - 2011, с 68-71.
244. Mangus R.S., Fridell J.A., Vianna R.M. et al. Severe hyponatremia in deceased liver donor does not impact early transplant outcome // *Transplantation*. – 2010. - Vol. 90(4) – P.438-443
245. Marcos A., Ham J.M., Fisher R.A. et al. Emergency adult to adult living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure // *Transplantation*. - 2000. –Vol.69. - P. 2202-2205.
246. Markmann J.F., Markmann J.W. et al. Preoperative factor associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplantation // *Transplant.* - 2001. - Vol. 72. - P. 1113-1122.
247. Marks W.H., Wagner D., Pearson T.C. et al. Organ Donation and Utilization, 1995-2004: Entering the Collaborative Era // *Am. Journal of Transplantation*. - 2006. - Vol.6 (2). - P.1101-1110
248. Mateo R., Cho Y., Stapfer M. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: An analysis of OPTN/UNOS data. // *American Journal of Transplantation*. – 2006. - Vol.6. – P.791–796.
249. Materials of Canadian Council for Donation and Transplantation Part II. Chapter 10. – 2004. - P. 103-105
250. Matesanz R. International Figures on Organ Donation and Transplantation – 2008, Madrid, Spain: Aula Medical Editions – 2009. - p. 60
251. Matesanz R. Factors influencing the adaptation of the Spanish Model of organ donation. // *Transpl. Int.* - 2003. – Issue 16. - P.736-741.

252. Matesanz R., Dominguez-Gil B., Coll E. et al. Global strategies to meet the organ need. Spanish experience as a leading country: What kind measures were taken? // *Transplant International* – April. - 2011 - Vol. 24. - Issue 4. - P.333-342.
253. McCormack L., Petrowsky H., Jochum W., Mullhaupt B., Weber M., Clavien P.A. Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study. // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 246(6). – P. 940-946.
254. Merion R.M., Goodrich N.P., Feng S. How can we define expanded criteria for liver donors? // *J. Hepatol.* - 2006. - Vol. 45. - P. 484–488.
255. Metzger R.A., Delmonico F.L., S. Feng. Expanded criteria donor for transplantation // *Am. J. Transpl.* - 2003. – Vol. 3. – P. 114-125
256. Millis J.M., Cronin D.C., Ph D., Brady L.M., et al. Primary Living-Donor Liver Transplantation at the University of Chicago. Technical Aspects of the First 104 Recipients // *Ann. Surg.* – 2000. – V. 232 (1) – P.104-111.
257. Mimeault R., Grant D., Ghent C. et al. Analisis of donor and recipient variables and early graft function after orthotopic liver transplantation // *Transplant Proc.* - 1989. - Vol. 21. - P. 3355.
258. Minervini M.I., Ruppert K., Fontes P. et al. Liver biopsy findings from healthy potential living liver donors: reasons isqualification, silent diseases and correlation with liver injury test // *J Hepatol.* - 2009. – V.50. – P. 501-510.
259. Miranda B., Naya M., Cuende N., Matesanz R. The Spanish model of organ donation for transplantation. *Curr Opin.* - 1999. - №4. – P.109-117.
260. Mone T. D. The business of organ procurement // *Curr. Opinion in Organ Transplant.* – 2002. – Vol. 7. – P. 60-64
261. Mor E., Klinivalm A., Ggonwa T.A. et al. The use of marginal donors for liver transplantation. A retrospective study of 365 liver donors. // *Transplantation.* - 1992. - Vol. 53. - P. 383 - 396.
262. Mora N.P., Turrion V.S., Pardo F., et al. Relevance of donor liver selection and graft viability in a liver transplantation program. // *Transplant. Proc.* - 1988. - Vol. 20. - P. 978 -979
263. Moritz M.J., Rubin R., Munoz S., et al. Assessment of ischemic damage to the graft in liver transplantation with intraoperative biopsies. // *J. Hepatol.*- 1982.- Vol.12.- P. 1019
264. Mueller A.R., Platz P.P., Krause P. et al. Is the use of marginal liver graft justified // *Transplant. Proc.* - 1999. - Vol. 231.- P. 401 - 402.
265. Muiesan P., Girlanda R., Jassem W., Melendez H.V., O’Grady J., Bowles M. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heart beating donors: a viable source of grafts. // *Annals of Surgery.* 2005; 242: 732–738.
266. Mulligan D.C., Goldstein R.M., Crippin J.S. et al. Use of anti-hepatitis C virus seropositive organs in liver transplantation. // *Transplant Proc.* – 1995. – Vol.27. – P.1204 -1205.
267. Mutimer D.J., Gunson B., Chen J. et al. Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus. // *Transplantation* 2006. – Vol.81. - P. 7-14.
268. Nakazato P.Z., Concepcion W., Bry W. Total abdominal evisceration: an en bloc technique for abdominal organ harvesting. // *Surgery.* - 1992. - Vol. 111. - P. 37 - 46.
269. Nanashima A., Pillay P., Verran D.J. et al. Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: experience of an Australian single liver transplantation center // *Transplant Proc.* - 2002. - Vol. 34. - P. 1231–1235



270. Nguyen J.H., Bonatti H., Dickson R.C. et al. Long-term outcomes of donation after cardiac death liver allografts from a single center // *Clin. Transplant.* - 2009. - Mar, Vol. 23 (2). - P. 168-173.
271. Nicholson M.J. Renal transplantation from non-heart-beating donors: Opportunities and Challenges / M.J. Nicholson // *Transplantation Reviews.* - 2000. - Vol. 14. - № 1. - P. 1- 17
272. Nikeghbalian S. et al. Does donor's fatty liver change impact on early mortality and outcome of liver transplantation.// *Transplant Proc.* – 2007. – V.39. – P.1181–1183.
273. Nocito A., El-Badry A.M., Clavien P.A. When is steatosis too for transplantation? *J. Hepatol.* - 2006. - Vol.45 (4). – P.494-499
274. Norton D.I., Nathan H.M., Hamilton B.T. et al. Current practices of determining brain death in potential organ donors. // *Transplant. Proc.* - 1990. - Vol.22.- P. 308 – 311
275. Noujaim H.M., de Ville de Goyet J., Montero T.F. et al. Expanding postmortem donor pool using steatotic liver grafts: a new look // *Transplantation.* – 2009. - Vol.87 (6). – P.919-925.
276. Novitzky D. Selection and management of cardiac allograft donors.// *Curr. Opin. Cardiol.* – 1996. - Mar. – Vol.11. (2) - P. 174-82
277. Novitzky D., Wicomb W.N., Rose A.G. et al. Pathophysiology of pulmonary edema following experimental brain death in the chacma baboon. // *Ann. Thorac. Surg.* - 1987. - Vol. 43. - P. 288 - 294.
278. Nys H. Removal of organs in the EU. *European Ethical - Legal Papers* - 2007 –Vol. 4. - P. 50.
279. Oellerich M., Burdelski M., Lautz H.U., et al. Lidocaine metabolite formation as measure of liver function in patients with cirrhosis. // *Ther. Drug. Monit.* - 1990. - Vol. 12. - P. 219 - 226.
280. Oellerich M., Burdelski M., Ringle B. et al. Functional state of the donor liver and early outcome of transplantation. // *Transplant. Proc.* - 1991. - Vol. 23. - P. 1575 – 1578
281. Otero A., Gomez-Gutierrez M., Suarez F. et al. Liver transplantation from Maastricht category 2 non –heart – beating donors // *Transplantation.* - 2003. - Vol. 76. - P. 1068–1073.
282. Otte J.B., de Ville de Goyet J., Alberti D. et al. The concept and technique of the split liver in clinical transplantation // *Surgery.* 1990. – Vol.107. - P.605-612
283. Otthoff K.M., Kulik L., Samstein B. et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors // *Liver Transplantation.* - 2010. - Vol. 16. (8). - P. 943–949.
284. Ozaki N., Gubernatis G., Rinde B., et al. Arterial blood ketone body ratio as an indicator for viability of donor livers. // *Transplant. Proc.* - 1991. - Vol. 23. - P. 2487 -2489.
285. Pang K.S., Terrel J.A., Nelson S.D., et al. An enzyme-distributed system for lidocaine metabolism in the perfused rat liver preparation. // *J. Pharmacokinet. Biopharm.* - 1986. - Vol. 14. - P. 107 – 130.
286. Parks D.A., Granger D.N. Ischemia–induced vascular changes: role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals. // *Am. J. Physiol. Gastrointestinal and Liver Physiology.* - 1983. - Vol.245. - P. 285
287. Persijn G.C., Cohen B. Annual report 1984 of Eurotransplant Foundation. - 1985. - Leiden.- The Nederland's.- P. 9
288. Petridis I., Gruttadauria S., Nadalin S. et al. Liver transplantation using donors older than 80 years: a single-center experience // *Transplant. Proc.* - 2008. - Jul-Aug, Vol. 40 (6). - P. 1976-1978.

289. Pichlmayr R., Ringe B., Gubernatis G. et al. Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Splitting-Transplantation) // Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegment-transplantation. Langenbecks Arch.Chir. - 1988. – Vol.373. – P.127-130.
290. Ploeg R.J., D'Assesandro A.M., Knechtle S.J. Risk factor for primary dysfunction after liver transplantation: a multivariate analysis. // Transplantation. – 1993. – Vol.55. – P. 807–820.
291. Pober J.S. Activation and injury of endothelial cells by cytokines.// PathologieBiologie. – 1998. – Vol. 46. - P.159–163.
292. Pomfret E.A., Sung R.S, Allan J., Kinkhabwala M., Melancon J.K., Roberts J.P. Solving the Organ Shortage Crisis: The 7th Annual American Society of Transplant Surgeons' State-of-the-Art Winter Symposium. // Am. J. Transplant. – 2008. – Vol. 8 (4). – P. 745-752.
293. Popper H. Aging and the liver // Prog. Liver Dis. – 1986. - Vol 8. – P.659
294. Powner D J., Kellum J.A., Joseph M.D. Abnormalities in fluids, electrolytes, and metabolism of organs donors // Progr. Transplant. - 2000. - Vol. 10(2). - P. 88-96.
295. Powner D.J, Crommett JW. Advanced assessment of hemodynamic parameters during donor care. // Prog Transplant. – 2003 – Vol.13 – P.249-257
296. Po-Yin Cheung, Barrington K.J. The effects of dopamine and epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in hypoxic anesthetized piglets // Crit. Care.-2001. - Vol. 5 (3). - P. 158-166.
297. Pruij J., Bonsel G.J., Veer F., Van T. et al. Donor parameters and survival of recipients after liver grafting. A statistical analysis (abstract). // 4th International Symposium on Organ Procurement and Preservation. - 1989. - Sept. - Minneapolis.
298. Raia S., Nery J.R., Mies S. Liver transplantation from live donors [letter]. // Lancet - 1989. – Vol.2 (8661). – P. 497.
299. Ransford R., Gunson B., Mayer D. et al. Effect in outcome of the lengthening waiting list for liver transplantation // Gut. – 2009. V.47. - P.441-443.
300. Ravaioli M., Grasi G.L., Cescon M. et al. Liver transplantations with donor aged 60 years and above: the low liver damage strategy // Transplant International. – 2009. – V.22 (4). – P. 423-433.
301. Ray R.A., Lewin K.J., Colonna J. et al. The role of liver biopsy in evaluating acute allograft dysfunction following liver transplantation: A clinical historic correlation of 34 liver transplants // Human Pathol. - 1988. - Vol. 19. - P. 835-848.
302. Reich D.J., Monoz S.J., Rothstein K.D. et al. Controlled non-heart-beating donor liver transplantation. // Transplantation. - 2000. – V.70. - P. 1159-1166
303. Rey J.W., Wirges U., Dienes H.P. et al. Hepatic steatosis in organ donors: disparity between surgery and histology? // Transplant. Proc. - 2009. - Jul-Aug, Vol.41 (6). - P. 2557-2560.
304. Rinella M.E., Alonso E., Rao S. et al. Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. // Liver Transpl. – 2001. – Vol.7 (5) – P. 409–14.
305. Robertson K.M., Hramnik I.M., Gelb A.M. Endocrine changes and Hemodynamic stability after brain death. // Transplant. Proc. - 1982. - Vol. 21. - P. 1197
306. Roels L, Spaight C, Smits J, Cohen B. Donation patterns in four European countries: data from the donor action database. // Transplantation - 2008 – Vol. 86. – P. 1738.

307. Roels L, Vanrenterghem Y, Waer M. Three years of experience with "presumed consent" legislation in Belgium: its impact on multi-organ donation in comparison with other European countries. // *Transplant Proc.* – 1991 – Vol. 23. – P. 903.
308. Roels L., de Meester J. The relative impact of presumed- consent legislation on thoracic organ donation in the Eurotransplant area. // *Transpl. Coord.* – 1996 – Vol. 6. – P. 174.
309. Rogiers X., Bismuth H., Busuttill R.W., Broering D.C., Azoulay D. Split Liver Transplantation // *Springer* – 2002. - 158P.
310. Rogiers X., M.D.M. Malago M., Gawad K. M.D. et al. In Situ Splitting of Cadaveric Livers. The Ultimate Expansion of a Limited Donor Pool // *Am. Surg.* – 1996. – Vol. 224. – N. 3. - P. 331-339
311. Rogiers X., Malago M., Gawad K. et al. One year of experience with extended application and modified techniques of split liver transplantation. // *Transplantation.* – 1996. - Vol. 61. - P.1059-1061.
312. Rolles K., Calne R.Y. Liver transplantation. // In: *Transplantation immunology, clinical and experimental.* Calne R.Y. (Ed). - Oxford University Press. - Oxford. - P. 439-451
313. Romero C.J., Gonzalez E.M., Ruiz F.C. et al. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. // *Transplantation.* - 1999.- Vol. 68.- P. 572 – 591
314. Rull R., Vidal O., Momblan D. et al. Evaluation of potential liver donors: limits imposed by donor variables in liver transplantation // *Liver Transpl.* – 2003. - Vol.9 (4). – P. 389-393
315. Russo M.W. Galanco J.A., Zacks S.L. et al. Impact of donor age and year of transplant on graft survival in liver transplant recipients with chronic hepatitis C // *Am. J. Transplant.* – 2004- V.4 (7). - P.1133-1138
316. S. op den Dries, Karimian N., Sutton M.E. Ex vivo Normothermic Machine Perfusion and Viability Testing of Discarded Human Donor Livers // *Am J Transplant.* - 2013. - Vol. 13(5). - P. 1327-1335.
317. Salvalaggio P. R., Dzebisashvili N., MacLeod K. E., Lentine K. L. et al. The interaction among donor characteristics, severity of liver disease, and the cost of liver transplantation. // *Liver Transplantation* – 2011. - Vol. 17. – P. 233-242
318. Sanchez-Fructuoso A.I. Non-heart beating donors: experience from the Hospital Clinico of Madrid / A.I. Sanchez-Fructuoso, D. Prats // *J. Nephrol.* – 2003. – Vol.16. - № 3. – P. 387-392.
319. Sandy Feng The Dilemma of High-Risk Deceased Donor Livers: Who Should Get Them? // *Liver transplantation.* – 2010. - Vol .16. №10. Suppl 2 (October). – P.60-64
320. Sanjeev K. Akkina, Sumeet K. Asrani, Yi Peng et al. Development of Organ-Specific Donor Risk Indices // *Liver Transplantation.* - 2012.- Vol.18 (4).- P.395-404.
321. Schemmer P., Banzendahi J., Lemasters J.J. et al. Selective hepatic denervation prior to organ harvest improves survival after liver transplantation. // *Transplant. Proc.* - 1999. - Vol. 31. - P. 537.
322. Schemmer P., Mehrabi A., Kraus T. et al. New aspects on reperfusion injury to liver-impact of organ harvest. *Nephrol Dial Transplant.* – 2004. – Vol. 19(4). P.26-35.
323. Schon M.R., Pegg D.E. The Possibility of resuscitating livers after warm ischemia injury. // *Transplant. Proc.* - 1991. - Vol. 23. - P. 2456 - 2458.

324. Schrem H., Till N., Becker T. et al. Longterm results after liver transplantation. // *Chirurg.* – 2008. – V. 79(2) – P. 121–9.
325. Schroder T.J., Pesce A.J., Ryckman R.C. et al. Selection criteria for liver transplant donors // *J. Clin. Lab. Anal.* – 1991. - Vol. 5. - P. 275 - 277.
326. Seehofer D., Euricha D., Veltzke-Schliekera W., Neuhaus P. Biliary Complications After Liver Transplantation: Old Problems and New Challenges. // *The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* - 2013. – P.253–254.
327. Selzner M., Clavien P.A. Fatty liver in liver transplantation and surgery. // *Semin Liver Dis.* – 2001 – Vol. 21(1) – P.105–128.
328. Selzner M., Kashfi A., Selzner N. et al. Recipient age affects long-term outcome and hepatitis C recurrence in old donor livers transplantation // *Liver Transpl.* - 2009. – Vol.15 (10). – P.1288-1295
329. Selzner N., Rudiger H., Graf R., Clavien P.A. Protective strategies against ischemic injury of the liver. // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 125(5). – P. 917-936.
330. Shemie SD, Doig C, Dickens B, Byrne P, Wheelock B, Rocker G, et al. Severe brain injury to neurological determination of death: Canadian forum recommendations. *CMAJ.*- 2006 – Vol.174. – P. 1-13.
331. Shiftman M.L, Saab S, Feng S. et al. Liver and intestine transplantation in the United States, 1995-2004 // *Am. J. Transplant.* - 2006. - Vol. 6 (5 Pt 2). - P. 1170.
332. Shimada M., Yanaga K., Higashi H. et al. Pretransplant assessment of human liver grafts by plasma lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) activity in multiple organ donors // *Transplant. Int.* - 1992. - Vol. 5. - P. 27-30.
333. Singhal A., Sezginsoy B., Ghuloom A.E. et al. Orthotopic liver transplant using allografts from geriatric population in the United States: is there any age limit // *Exp. Clin. Transplant.* – 2010. - Vol.8 (3). - P.196-201.
334. Spitzer A. L., Lao O.B., Dick A.A. et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment // *Liver Transpl.* – 2010. – Vol.16 (7) - P. 807-884
335. Squifflet J.P. NHBD kidney transplantation: first Belgian experience. DVD 1 [electronic resource] / First National Meeting on Transplantation of Organs from NHB Donors. Brussels, 24.02.2006 // 2 DVDs, 8 GB. “Mevipro”, [www.mevipro.be](http://www.mevipro.be), Brussels, 2006
336. SRTR Annual Report: Transplant Data 2000-2009) [http://www.srtr.org/annual\\_reports/2010/](http://www.srtr.org/annual_reports/2010/).
337. Starzl T.E., Hakula T.R., Byers W. et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. // *Surg. Gynecol. Obstet.* - 1984. - Vol. 158. - P. 223 - 230.
338. Starzl T.E., Marchiorio T.L. et al. Homotransplantation of the liver in humans. // *Surg. Gynecology and Obstetrics.* - 1963. - Vol. 117. - P. 659 - 676.
339. Starzl T.E., Miller C., Broznick B. et al. An improved technique for multiple organ harvesting. // *Surg. Gynecol. Obstet.* - 1987. - Vol. 165. - P. 343 – 348.
340. Starzl T.E., Porter K.A. et al. Orthotopic liver transplantation in ninety-ee patient // *Syrg., Gyn. Obst.* - 1976. - Vol. 142. - P. 487-505.
341. Stewart Z.A., Locke J.E., Segev D.L. et al. Increased risk of graft loss from hepatic artery thrombosis after liver transplantation with older donor // *Liver Transpl.* – 2009. - V.15 (12). – P.1688-1695.

342. Strasberg S.M., Howard T.K., Molmenti E.P. et al. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. // *Hepatology*. - 1994. - Vol. 20. - P. 829 - 838.
343. Strong R.W., Lynch S.V., Ong T.H. et al. Successful liver transplantation from a living donor to her son. // *N Engl. J Med* – 1990. – Vol. 322. – P. 1505-1507
344. Suarez F., Otero A. Solla M., Arnal F., Lorenzo M.J., Marini M. Biliary complications after liver transplantation from Maastricht category-2 non-heart-beating donors. // *Transplantation*. – 2008. – Vol.85. – P.9–14.
345. Takanashi K.A. New concept of accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation // *Clin. Transplant*. - 2005. – Vol.19. Suppl 14. - P. 76-85.
346. Takeda Y., Arai S., Kaido T. et al. Morphologic alteration of hepatocytes and sinusoidal endothelial cells in rat fatty liver during cold preservation and the protective effect of hepatocyte growth factor. // *Transplantation*. – 1999. – Vol. 67. – P. 820-828.
347. Tanaka J., Ozawa K., Tode T. Significance of blood ketone body ratio as indicator of hepatic cellular energy status in jaundiced rabbits. // *Gastroenterology*. - 1979. - Vol. 76. - P. 691 – 700.
348. Tandon B.N., Rana S., Acharya S.K. Bedside ultrasonography: a low-cost definitive diagnostic procedure in obstructive jaundice. // *J. Clin. Gastroenterol*. - 1987. - Vol.9. - P. 359.
349. Tekin K., Imber C.J., Atli M. et al. A simple scoring system to evaluate the effects of cold ischemia on marginal liver donors. // *Transplantation*. – 2004. – Vol. 77. – P. 411-416.
350. Teperman L., Podesta L., Miele L., Starzl T.E. The successful use of older donor for liver transplantation. // *J.A.M.A.* – 1989 – Vol. 262 (20) - P. 2837
351. Teramoto K., Bowers J.L., Kruskal I.B. et al. In vivo microscopic observation of fatty liver grafts after reperfusion. // *Transplant Proc*. – 1994. – Vol. 26(4). – P. 2391.
352. Todo S., Hall R., Tzakis A., Starzl T.E. Liver transplantation in patients with situs inversus. // *Clin. Transplant*. - 1990. - Vol. 4. - P. 5 - 8.
353. Totsuka E., Dodson F., Urakami A., Fung J.J. et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia // *Liver Transplant. Surg*. - 1999. - Sep, Vol.5 (5). - P. 421-428.
354. Totsuka E., Fung J.J., Hakamada K. et al. Synergistic effect of cold and warm ischemia time on postoperative graft function and outcome in human liver transplantation // *Transplant Proc*. - 2004. - Vol. 36. - P.1955–1958.
355. Tucker O.N., Heaton N. The 'small for size' liver syndrome. // *Curr Opin Crit Care* - 2005.- V.11.- P.150-155.
356. U.N.O.S. Richmond Virginia, VA, and the Division of Transplantation, Office of Special Programs, Health Resources and Services Administration, U.S. Department of Health and Human Services, Rockville, Md.
357. United Network for Organ Sharing. Scientific registry date // UNOS Web Site, available at: <http://www.unos.org>. accessed July 15, 1999.
358. Urena M.A., Moreno Gonzalez E. et al. An approach to the rational use of steatotic donor livers in liver transplantation // *Hepatogastroenterology*. - 1999. - Vol. 46. - P. 1164–1173.
359. Urena M.A., Ruiz-Delgado F.C., Gonzalez E.M. et al. Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program // *Transplant. Proc*. - 1998. - Vol. 30. - P. 3288–3291.

360. Urena M.A.G., Gonzalez E.M., Romero C.J., Delgado F.C., Monero Sanz C. An approach to the rational use of steatotic donor livers in liver transplantation.// *Hepatogastroenterology*. – 1999. – Vol. 46. – P. 1164.
361. Valero R., Cabrer C., Oppenheimer F. et al. Normothermic recirculation reduces primary graft dysfunction of kidneys obtained from non – heart – beating donors // *Transpl. Int.* - 2000. - Vol.13. - P. 303–310.
362. Velidedeoglu E., Desai N.M., Campos L., Olthoff K.M. et al. The outcome of liver grafts procured from hepatitis C-positive donors. // *Transplantation*. – 2002. – Vol.73. – P.582-587.
363. Verat D., Dilworth P., Tang P., McCaughan G. Use of severely steatotic graft in liver transplantation // *Ann Surg.* – 2008. – V.248 (1). - P. 142-144.
364. Verran D., Kussyk T., Painter D. et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation.// *Liver Transpl.* – 2003. – Vol. 9(5). – P. 500-505.
365. Visser J.J., Bom-van Noorioos A.A., Meijer S. et al. Serum total bile acids monitoring after experimental orthotopic liver transplantation. // *J. Surg. Res.* - 1984. - Vol.36. - P. 147 - 153.
366. Vitale A., D'Amico F., Gringeri E. et al. Prognostic evaluation of the donor risk index among a prospective cohort of Italian patients undergoing liver transplantation // *Transplant. Proc.* - 2009. - May, Vol. 41 (4). - P. 1096-1098.
367. Wagenveld B.A., van Reinders M.E. et al. The effect of warm rinsing (20 C, 37 C) on endothelial cell damage in cold preserved rat livers, as assessed by hyaluronic acid uptake and release of purine nucleoside phosphorylase. // *Eur. Surg. Res.* - 1995. - Vol. 27. [Suppl].- P. 122 – 123
368. Wali M., Harrison R.F., Gow P.J., Mutimer D. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. // *Gut* – 2002. – Vol.51 (2) – P. 248-252.
369. Wall W.J., Mimeault R., Grand D.R., et al. The use of older donor livers for hepatic transplantation. // *Transplantation*. - 1990. - V. 49. - P. 377 - 381.
370. Weber F., Canbay A.E. Attitudes of physicians and nursing staff members toward organ donation in an urban area of Germany // *Transplant. Proc.* – 1999. – Vol. 31. – P. 2179-2180
371. Weiner M.W., Hetherington H.P. The power of proton. // *Radiology*. - 1989. - Vol. 172. - P. 318 - 320.
372. Whitman G.J.K., Harkern A.H. Applications of nuclear magnetic resonance to surgical disease: a collective review. // *J. Surg. Res.* - 1985. - Vol. 38. - P. 187 – 199.
373. Williams J. *Hepatic transplantation*. Phyladelphia: W.B. Saunders Company. 1990. - 245 p.
374. Winkel P., Ramsøe K., Lyngbte J., Tygstup N. Diagnostic value of routine liver tests. // *Clin. Chem.* - 1975. - Vol. 21. - P. 71 – 75
375. Worldwide Actual Deceased Donors (p.m.p.) 2012 (<http://www.irodat.org/?p=database#data>)
376. WWW.UNOS.ORG (access 21.03.2012).
377. Wynne H.A., Cope L.H., Mutch E., Rawlins M.D., Wood- house KW, James OF. The effect of age upon livervolume and apparent liver blood flow in healthy man. // *Hepatology*. – 1989. – Vol. 9 (2). – P. 297-301.

378. Yamaoka Y., Taki Y., Gubernatis G. et al. Evaluation of the graft before procurement. Significance of arterial ketone body ratio in brain-dead patients. // *Transpl. Int.* - 1990. - Vol. 3.- P. 78 – 81
379. Yamaoka Y., Washida M., Manaka D. et al. Arterial ketone body ratio as a predictor of donor liver viability in human liver transplantation. // *Transplantation.* - 1993. - Vol.55.- P. 92 – 95
380. Yang S., Lin H., Diehl A.M. Fatty liver vulnerability to endotoxin-induced damage despite NF-kappaB induction and inhibited caspase 3 activation. // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* – 2001. - Vol. 281(2). - P.382-392.
381. Yang S.Q., Lin H.Z., Lane M.D., Clemens M., Diehl A.M. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 2557-2562.
382. Yearly report on national donation and transplantation activities. ONT website. Available at: <http://www.ont.es>. Last access: June 2010
383. Yersiz H. et al. Assessment of hepatic steatosis by transplant surgeon and expert pathologist: a prospective, double-blind evaluation of 201 donor livers // *Liver Transpl.* - 2013. - V. 19 (4). - P. 437-49
384. Yersiz H., Renz J.F., Fanner D.G. et al. One hundred in situ split-liver transplantation. A single center experience // *Ann. Surg.* - 2003. – V. 238. - P. 496-507.
385. Yersiz H., Shaked A., Olthoff K. et al. Correlation between donor age and pattern of liver graft recovery after transplantation // *Transplant.* - 1995. - Vol. 60. - P. 790-794.
386. Yoong K.F., Gunson B.K., Neil A.H. et al. Impact of donor liver microvesicular steatosis on the outcome of liver retransplantation. // *Transplant. Proc.* - 1999. - Vol. 31. - P. 550 - 551.
387. Zamboni F., Franchello A., David E. et al. Effect of macrovesicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation. // *Clin Transplant.* – 2001. – Vol.15. – P. 53-57.
388. Zamir G., Olthoff K.M., Desai N., Markmann J.F., Shaked A. Toward further expansion of the organ pool for adult liver recipients: splitting the cadaveric liver into right and left lobes. // *Transplantation.* – 2002. – Vol. 74(12). – P. 1757-1761.
389. Zapletal C, Faust D, Wullstein C. et al. Does the liver ever age? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age // *Transplant Proc.* – 2005 – Vol.37. - P. 1182-1185.