

**БОЛДЫРЕВ МИХАИЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**КОМБИНИРОВАННАЯ МАШИННАЯ ПЕРФУЗИЯ  
ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ ОТ ДОНОРОВ  
С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ**

3.1.14 – Трансплантология и искусственные органы

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва, 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

**Готье Сергей Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

**Загайнов Владимир Евгеньевич** – доктор медицинских наук, директор института хирургии и онкологии, заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Филин Андрей Валерьевич** – доктор медицинских наук, заведующий отделением пересадки печени Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы

Защита диссертации состоится «20» октября 2026 г. в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета ДСТИО 001.21 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России по адресу 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России и на сайте <http://www.transpl.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета ДСТИО 001.21

кандидат ветеринарных наук

**Волкова Елена Алексеевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Высокая эффективность трансплантации печени как метода лечения ее очаговых, острых и терминальных диффузных заболеваний привела к широкому распространению метода в большинстве стран мира [URL: <https://www.eurotransplant.org/statistics/annual-report>; URL: <https://www.nhsbt.nhs.uk/publications/annual-report-liver-transplantation-2023-24>; Kwong, A.J., 2025]. Ежегодно увеличивающееся количество потенциальных реципиентов и сужение противопоказаний к трансплантации приводят к обострению важной проблемы современной трансплантологии – дефицита донорских органов [Готье, С.В., 2022]. Расширение критериев пригодности аллографтов печени за счет использования субоптимальных доноров является основным способом компенсации имеющегося дефицита. Результаты трансплантации печени от доноров с расширенными критериями традиционно считаются менее благоприятными, нежели чем при использовании «идеальных» трансплантатов [Goswami, R.M., 2024; Eguchi, S., 2016; Lozanovski, V.J., 2018]. Статическая фармакохолодовая консервация является «золотым стандартом» консервации органов на протяжении более чем 30 лет и не обеспечивает должной защиты субоптимального органа. Кроме того, большое количество аллографтов печени признаются непригодными для трансплантации на основании субъективного анализа, что делает процесс селекции необъективным и ведет к потере потенциально жизнеспособных органов [Czigany, Z., 2020; Panconesi, R., 2022; Schlegel, A., 2019].

Машинная перфузия аллографтов печени вызывала интерес у трансплантационного сообщества еще до внедрения пересадки печени в клиническую практику. С возрастанием доли субоптимальных доноров, в особенности асистолических, возникла потребность в новой методике консервации органов, позволяющей в должной степени защитить трансплантат от пагубных последствий ишемически-консервационного-реперфузионного повреждения [Sousa Da Silva, R.X., 2022; Schlegel, A., 2022]. Машинная перфузия заняла эту нишу благодаря своему выраженному протективному эффекту и возможности комплексной оценки гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного звеньев трансплантата [Шабунин, А.В., 2014; Dutkowski, P., 2014, Ravikumar, R., 2016].

В доступной отечественной и мировой литературе представлены различные варианты проведения машинной перфузии как в изолированном (использование одного температурного режима перфузии), так и в комбинированном (последовательное сочетание нескольких изолированных методик) вариантах, однако не существует единого мнения относительно оптимального режима (гипотермический, нормотермический либо субнормотермический) и способа (изолированный либо комбинированный) проведения машинной перфузии, а также селекции оптимального метода и длительности процедуры (краткосрочная либо длительная) [Готье, С.В., 2025; Шабунин, А.В., 2024; Болдырев, М.А., 2025]. Кроме того, не определены универсальные и общепринятые критерии жизнеспособности трансплантатов печени, позволяющие безопасно использовать аллографт с минимальным количеством осложнений.

### Цель исследования

Улучшение результатов трансплантации печени от доноров с расширенными критериями путем применения различных вариантов комбинированной машинной перфузии трансплантатов.

### **Задачи исследования**

1. Разработать протокол стратификации риска и селекции способа консервации трансплантата печени от донора с расширенными критериями для определения показаний к проведению комбинированной машинной перфузии.
2. Разработать протокол оценки жизнеспособности трансплантата печени от донора с расширенными критериями при проведении комбинированной машинной перфузии.
3. Охарактеризовать варианты проведения комбинированной машинной перфузии трансплантата печени от донора с расширенными критериями согласно разработанному протоколу стратификации риска и селекции способа консервации.
4. Определить безопасность и эффективность применения разработанных протоколов и методов комбинированной машинной перфузии трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями.
5. Изучить факторы, влияющие на шанс развития ранней дисфункции трансплантата печени от доноров с расширенными критериями.

### **Научная новизна**

Впервые доказана возможность клинического применения комбинированной машинной перфузии трансплантатов печени от донора с расширенными критериями и определены показания к ее проведению.

Разработан протокол оценки жизнеспособности трансплантата печени от донора с расширенными критериями при проведении комбинированной машинной перфузии.

Впервые разработан и научно обоснован алгоритм выбора оптимального метода комбинированной машинной перфузии трансплантата печени от донора с расширенными критериями.

Доказана безопасность и эффективность применения разработанных протоколов и методов комбинированной машинной перфузии трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями (патент РФ № 2856618).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании результатов исследования разработана и научно обоснована концепция выбора оптимального метода консервации и оценки жизнеспособности трансплантата печени от доноров с расширенными критериями.

Выявлены факторы, оказывающие значимое влияние на шанс развития ранней дисфункции трансплантата печени от доноров с расширенными критериями.

Стандартизирована методика проведения комбинированной машинной перфузии трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями, что позволило повысить ее доступность и воспроизводимость.

Увеличено количество используемых трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями за счет применения протокола селекции и метода оценки жизнеспособности во время комбинированной машинной перфузии трансплантатов печени.

Внедрение научной разработки в клиническую практику позволит улучшить результаты трансплантации печени от доноров с расширенными критериями по сравнению со стандартной методикой статической фармакохолодовой консервации и повысить доступность и эффективность

оказания трансплантационной помощи пациентам с тяжелыми (терминальными) заболеваниями печени за счет оптимизации качества и увеличения числа пригодных к трансплантации аллографтов печени.

Результатом исследования являются научно обоснованные рекомендации по применению различных способов проведения комбинированной машинной перфузии трансплантата печени от донора с расширенными критериями.

### **Методология и методы исследования**

В настоящее диссертационное исследование включено 140 трансплантатов печени от доноров со смертью головного мозга, 134 из которых были пересажены взрослым реципиентам в условиях хирургического отделения №2 федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России), а остальные 6 были признаны нежизнеспособными на нормотермическом этапе машинной перфузии и не использовались для дальнейшей трансплантации.

Работа состояла из пяти этапов. На первом этапе разрабатывался протокол стратификации риска и селекции метода перфузии путем обзора мировой литературы и изучения факторов риска развития ранней дисфункции трансплантата печени в ретросективной выборке. На втором этапе проводился обзор мировой литературы для разработки протокола оценки жизнеспособности трансплантата печени. На третьем этапе протокол стратификации риска и селекции метода перфузии применялся по отношению к трансплантатам печени от доноров с расширенными критериями начиная с июля 2024 года (проспективная выборка). На четвертом этапе для формирования группы сравнения протокол стратификации риска был применен по отношению к ретросективной когорте, в которой использовалась статическая фармакохолодовая консервация (февраль 2021 – июль 2024 гг). Протокол оценки жизнеспособности трансплантата печени применялся по отношению к аллографтам подгруппы высокого риска. Проводился сравнительный анализ ретросективной и проспективной когорт с целью оценки эффективности и безопасности применения комбинированной машинной перфузии. На пятом этапе был проведен анализ факторов риска развития ранней дисфункции трансплантата печени методом однофакторного и многофакторного анализа. На завершающем этапе исследования был проведен дополнительный анализ с целью изучения влияния ранней дисфункции трансплантата печени на послеоперационные результаты и исследования сопоставимости результатов трансплантации аллографтов среднего и высокого риска путем сравнения двух когорт. На конечном этапе изучалась структура критериев, определяющих развитие различных фенотипов ранней дисфункции трансплантата печени.

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

1. Комбинированная машинная перфузия является эффективным и безопасным способом проведения динамической консервации трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями.
2. Выбор методики проведения комбинированной машинной перфузии трансплантата печени зависит от совокупности факторов риска посмертного донора.

3. Использование разработанного протокола стратификации риска позволяет произвести селекцию наиболее эффективного способа консервации трансплантата печени от донора с расширенными критериями.

4. Комбинированная машинная перфузия аллогraftов печени подгруппы среднего и высокого риска позволяет улучшить результаты трансплантации печени от доноров с расширенными критериями.

5. Комплексная оценка жизнеспособности аллогraftа печени высокого риска в рамках разработанного протокола комбинированной машинной перфузии позволяет увеличить количество пригодных к использованию трансплантатов печени.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов определяется объемом проведенных исследований (в исследование включено 140 трансплантатов печени от посмертного донора, пересаженных 134 реципиентам) с применением лабораторно-инструментальных методов исследования и статистической обработки.

Апробация работы состоялась 8 июля 2026 года на совместной конференции научных и клинических подразделений федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры трансплантологии и искусственных органов института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России).

Основные результаты исследования были представлены на XXXI Международном конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран Союза Независимых Государств, Казань, 2024; Национальном хирургическом конгрессе 2024, Санкт-Петербург, 2024; XIX Симпозиуме по передовым достижениям в области трансплантации органов, Гуаньчжоу, Китайская Народная Республика, 2025; VII Российском национальном конгрессе «Трансплантация и донорство органов», Москва, 2025; XVI Съезде Российского общества хирургов, Москва, 2025; Евразийско-Иранском конгрессе по трансплантации органов, Шираз, Иран, 2025; 29-й и 30-й ежегодном конгрессе Международного Общества Трансплантации Печени, Сингапур, 2025; Женева, 2026; Конференции по инновациям в области трансплантации печени, Инчхон, Южная Корея, 2025.

### **Связь работы с научными программами, планами, темами**

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России на осуществление научных исследований и разработок «Разработка систем консервации, ex vivo перфузии и реабилитации донорских органов» (2023–2025 гг.).

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в практическую работу хирургического отделения №2 (трансплантация печени) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделения трансплантации печени Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», хирургического отделения трансплантации органов и (или) тканей человека №20 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, а также в образовательную программу кафедры трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

## **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в разработке концепции и постановке задач исследования, разработке протоколов селекции метода перфузии, метода оценки жизнеспособности трансплантата печени и критериев стратификации риска. Автор принимал участие и самостоятельно проводил изолированную и комбинированную динамическую перфузионную консервацию, выполнял мультиорганную эксплантацию у посмертного донора, самостоятельно проводил хирургические вмешательства по трансплантации печени у включенных в исследование пациентов, наблюдал пациентов после проведенных операций, самостоятельно проводил сбор материалов для диссертационного исследования. Автором самостоятельно сформирована база данных и проведена их статистическая обработка с последующим анализом и интерпретацией полученных результатов.

## **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 5 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, получено 2 патента на изобретение РФ.

## **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, 5 выводов, 6 практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 8 отечественных и 163 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 17 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В исследование включено 140 трансплантатов печени от доноров со смертью головного мозга с расширенными критериями, пересаженных 134 взрослым реципиентам в хирургическом отделении №2 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» МЗ РФ с февраля 2021 по июль 2024 (ретроспективная группа,  $n = 90$ ) и с июля 2024 по июнь 2025 (проспективная группа,  $n = 50$ ). Для проведения первого этапа исследования в рамках создания протокола стратификации риска была создана выборка реципиентов из ретроспективной когорты ( $n = 221$ , январь 2021 – июль 2024), получивших трансплантат печени от донора с расширенными критериями согласно определению Eurotransplant [Prasadh J., 2024] ( $n = 128$ ). Указанная выборка использовалась однократно и не применялась на втором и последующих этапах.

### Критерии включения и исключения

*Критерии включения:* Возраст реципиентов от 18 лет, трансплантат печени от посмертного донора с расширенными критериями подгруппы среднего либо высокого риска. *Критерии исключения:* Фрагментарные трансплантаты печени, трансплантаты печени от донора со стандартными критериями либо подгруппы низкого риска, симультанные трансплантации, крайне тяжелое состояние реципиента на момент операции (декомпенсация основного хронического заболевания печени с развитием сепсиса, шока любого генеза, потребность в массивной вазопрессорной или кардиотонической поддержке), технически крайне тяжелое оперативное вмешательство (распространенный альвеококкоз печени с инвазией в магистральные сосуды, тяжелый тотальный спаечный процесс, интраоперационная массивная кровопотеря, в том числе одномоментная).

### Конечные точки

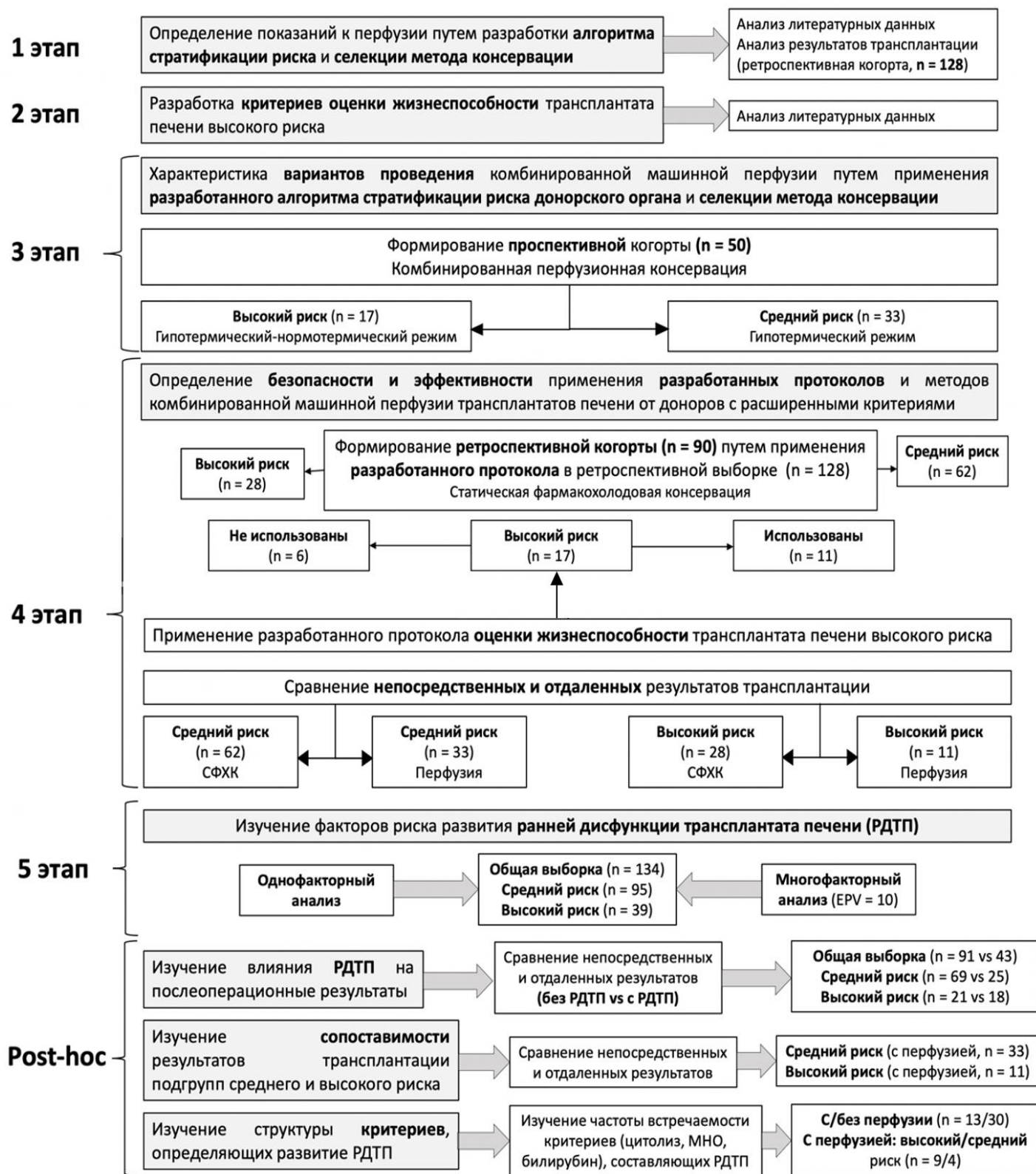
В соответствии с поставленной целью и задачами исследования в качестве *первичной конечной точки* исследования была выбрана ранняя дисфункция трансплантата печени (определяемая по критериям К. Olthoff [Olthoff K.M., 2010]). В качестве *вторичных конечных точек* были выбраны: 90-дневная летальность реципиентов, 90-дневная частота потери трансплантата печени и количество тяжелых осложнений (III класс и выше) по классификации Clavien-Dindo через 3 месяца после трансплантации.

### Статистическая обработка полученных данных

Исследование носило ретроспективно-проспективный когортный сравнительный характер. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программ SPSS Statistics v. 26 (IBM, США) и StatTech v. 4.9.5 (ООО «Статтех», Россия). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ ; значения  $p$  от 0,05 до 0,1 трактовались как тенденция к статистической значимости. В многофакторный анализ включались клинически значимые и статистически значимые (по результатам однофакторного анализа) переменные с учетом правила events per variable (EPV)  $\geq 10$  при условии отсутствия мультиколлинеарности.

### Схема исследования

Работа состояла из пяти этапов. Схематическая иллюстрация проведенной диссертационной работы представлена на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Схема и этапы проводимого исследования**

### ***Режим проведения комбинированной машинной перфузии***

*Гипотермический режим перфузии:* во всех случаях проводилась «двойная» гипотермическая оксигенированная машинная перфузия (D-HOPE) через систему печеночной артерии (ПА) и воротной вены (ВВ). По прибытии аллогraftа печени в центр проводилась одномоментная перфузия 2 литрами раствора гистидин-триптофан-кетоглутарат (Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate, НТК) через систему воротной вены. После этого выделялась воротная вена, проводилась ее полная герметизация, в сосуд помещалась канюля с последующей надежной фиксацией. После

профилактики воздушной эмболии выполнялось подключение портальной канюли к контуру перфузии воротной вены и начало перфузии. После этого выделялась печеночная артерия и, после надлежащей герметизации, канюлировалась и подключалась к контуру перфузии печеночной артерии по аналогии с воротной веной. Перфузия проводилась на протяжении как минимум 90 минут с постепенным повышением температуры перфузата до 20 °С начиная с 30-60 минуты (управляемое кислородное согревание, COR) либо позже, согласно этапу гепатэктомии. Анализ кислотно-щелочного равновесия (КЩС) и биохимического состава (БХ) перфузата проводился каждые 30 минут перфузии.

*Нормотермический режим перфузии:* после окончания сеанса D-HOPE-COR аллогraft печени отключался от перфузионного контура и помещался в отдельную емкость. Проводилась канюляция подпеченочного отдела нижней полой вены (НПВ) (для оттока перфузата) и желчного протока (для контроля количества и состава желчи). Лигировался пузырный проток и пузырная артерия. Надпеченочный отдел НПВ пережимался сосудистым зажимом либо ушивался наглухо для достижения герметизма сосудистого русла трансплантата. Далее проводилось промывание магистралей перфузионного контура раствором воды для инъекций либо 5% раствором декстрозы, после чего контур заполнялся перфузатом для проведения нормотермической машинной перфузии (НМП). Начальная температура устанавливалась на уровне 20 °С. Корректировался состав праймера исходя из анализа КЩС с достижением целевого уровня гемоглобина и оксигенации. Трансплантат печени перфузировался 1 литром раствора желатина (Гелофузин\*) для вымывания из сосудистого русла раствора НТК, переносился в перфузионный контейнер и подключался к магистральям для проведения перфузии. После этого начинался второй этап управляемого кислородного согревания (постепенное повышение температуры перфузии до 36-37 °С и давления/потоков до целевых значений в течение 1 часа), плавно переходящий в НМП. Осуществлялся гемостаз трансплантата печени. Через инфузионный насос осуществлялась непрерывная инфузия гепарина (1000 ед/ч) и алпростадил (5-10 мкг/час). Согласно общепринятому протоколу забор проб КЩС перфузата осуществлялся каждые 30 минут, КЩС желчи и БХ-анализ перфузата – каждый час, перфузионные потоки, количество оборотов насоса в минуту, температура, консистенция и гомогенность перфузии печени, оксигенация, количественный и качественный анализ отделяемой желчи фиксировались каждые 30 минут.

Перфузия проводилась с управлением по потоку с поддержанием показателей целевого давления и оксигенации (таблица 1). Рециркуляция перфузата проводилась со скоростью потока 1 литр в минуту.

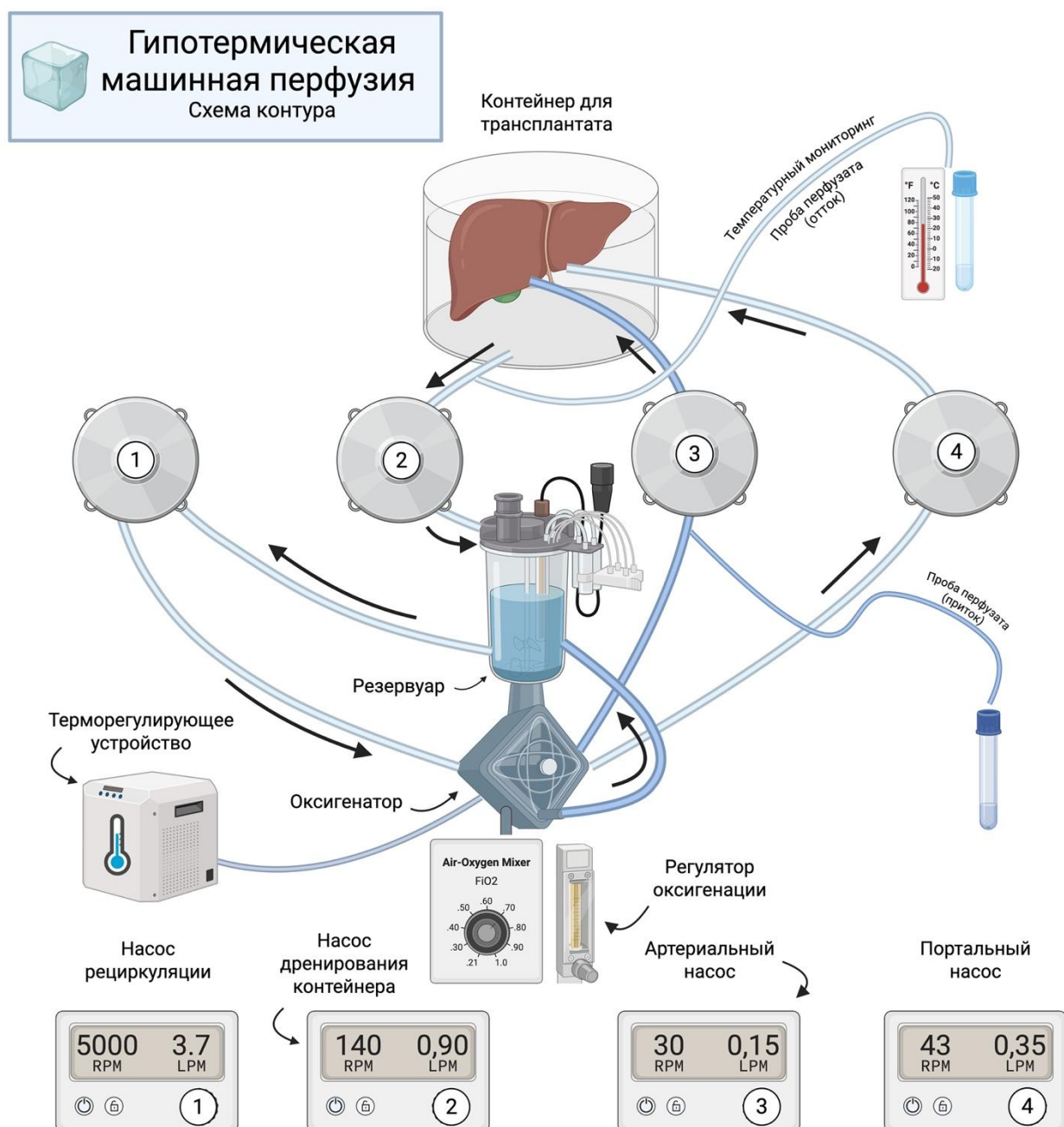
**Таблица 1 – Режимы проведения различных видов машинной перфузии**

| Параметр              | D-HOPE                      | COR                                                       | NMP                              |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Температура перфузата | 8-10 °С                     | 12 °С – 30 минут<br>16 °С – 15 минут<br>20 °С – 15+ минут | 36-37 °С                         |
| Оксигенация           | pO <sub>2</sub> > 70-75 кПа | pO <sub>2</sub> > 70-75 кПа                               | pO <sub>2</sub> 90-200 мм.рт.ст. |
| Объем перфузии (ПА)   | 40-150 мл/мин               | 40-150 мл/мин                                             | >150-300 мл/мин                  |
| Объем перфузии (ВВ)   | 300-500 мл/мин              | 300-500 мл/мин                                            | >500 мл/мин                      |
| Давление (ПА)         | 20-30 мм.рт.ст.             | 20-30 мм.рт.ст.                                           | 50-70 мм.рт.ст.                  |
| Давление (ВВ)         | 3-5 мм.рт.ст.               | 3-5 мм.рт.ст.                                             | 8-12 мм.рт.ст.                   |

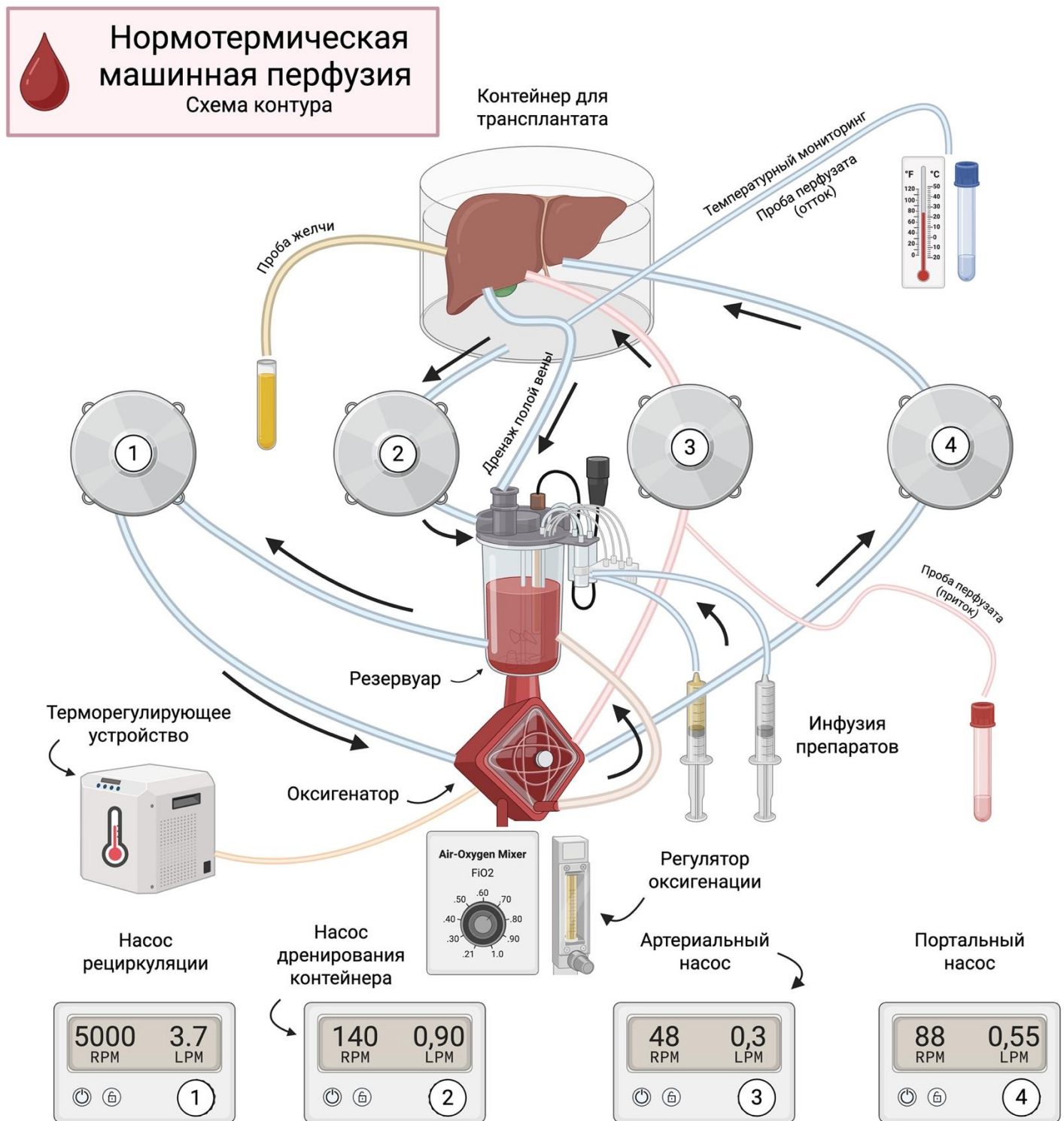
*Примечание* – D-HOPE – двойная гипотермическая оксигенированная машинная перфузия, COR – управляемое кислородное согревание, NMP – нормотермическая машинная перфузия, ПА – печеночная артерия, ВВ – воротная вена

## *Материально-техническое обеспечение проведения машинной перфузии трансплантата печени*

Для проведения машинной перфузии трансплантата печени использовался ранее описанный в наших работах материально-технический комплекс, состоящий из аппарата искусственного кровообращения (Sorin Stockert S5, LivaNova, Великобритания), терморегулирующего устройства Stockert 3T (LivaNova, Великобритания) и оксигенатора Affinity NT (Medtronic, США) [Болдырев М.А., 2025]. В качестве основы для контура для проведения машинной перфузии использовался комплект магистралей и кардиохирургические канюли (аортальная педиатрическая 12 Fr – для печеночной артерии, венозные: 32 Fr – для воротной вены, 36 Fr – для нижней полой вены, детский назогастральный зонд 8–12 Fr для канюляции желчного протока) [Болдырев М.А., 2025]. Схематическое изображение контура для проведения гипотермической и нормотермической перфузии представлено на рисунках 2 и 3 соответственно.



**Рисунок 2 – Схема контура для проведения гипотермической машинной перфузии**



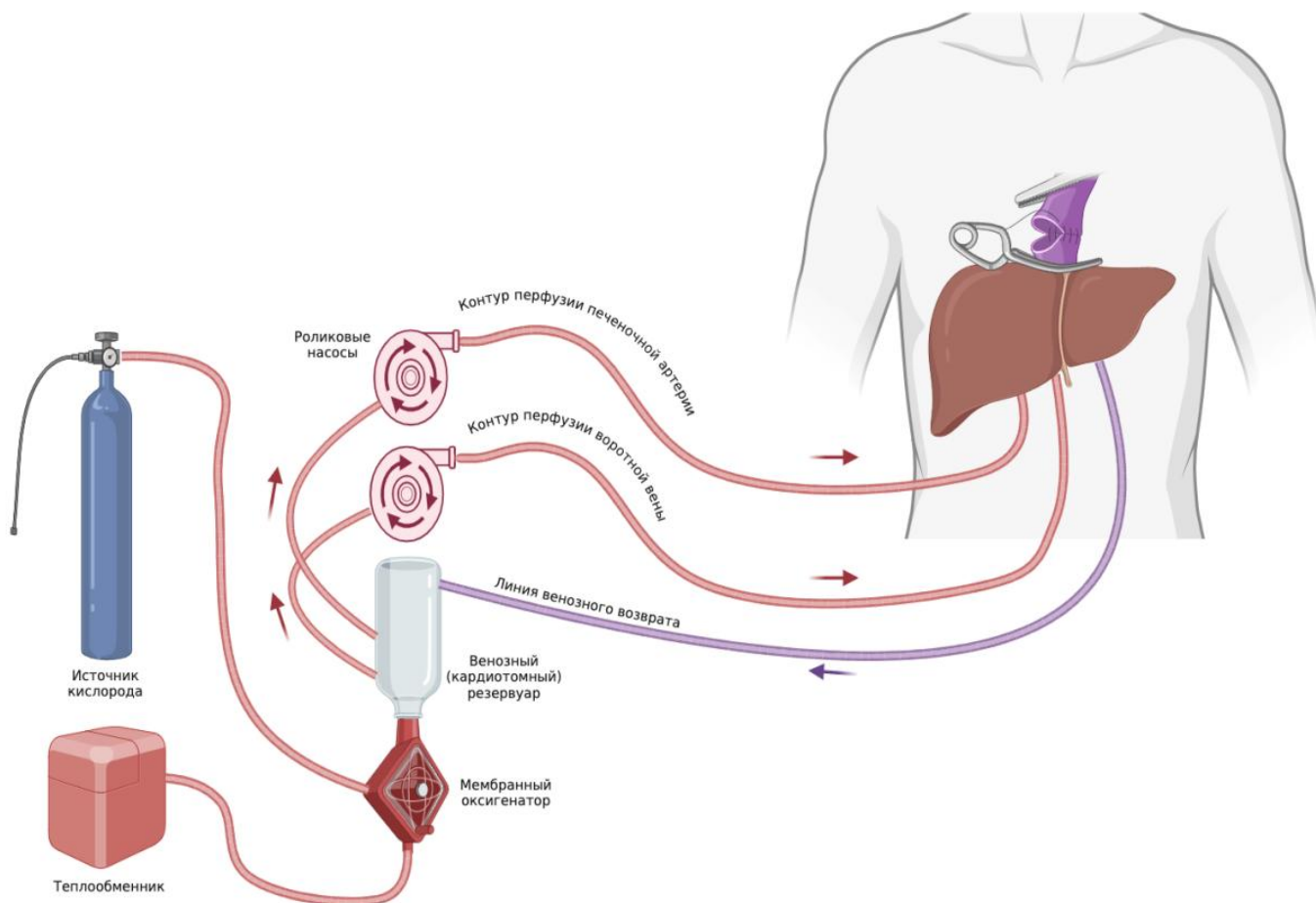
**Рисунок 3 – Схема контура для проведения нормотермической машинной перфузии**

При гипотермическом режиме перфузии использовался открытый контур: отток перфузата из аллогraftа осуществлялся пассивно через подпеченочный и надпеченочный конец нижней полых вен в емкость с трансплантатом с последующим активным дренированием в кардиотомный резервуар. При НМП использовался замкнутый контур: отток перфузата осуществлялся пассивно непосредственно через канюлю в нижней полых вене в кардиотомный резервуар, а надпеченочный отдел пережимался сосудистым зажимом. Перфузия в гипотермическом режиме проводилась с использованием перфузата на основе раствора НТК с добавлением альбумина человеческого 25% и дополнительных компонентов (антиоксидантов, вазодилаторов и пр.). Перфузат для НМП включал в себя АВ0-идентичную эритроцитарную

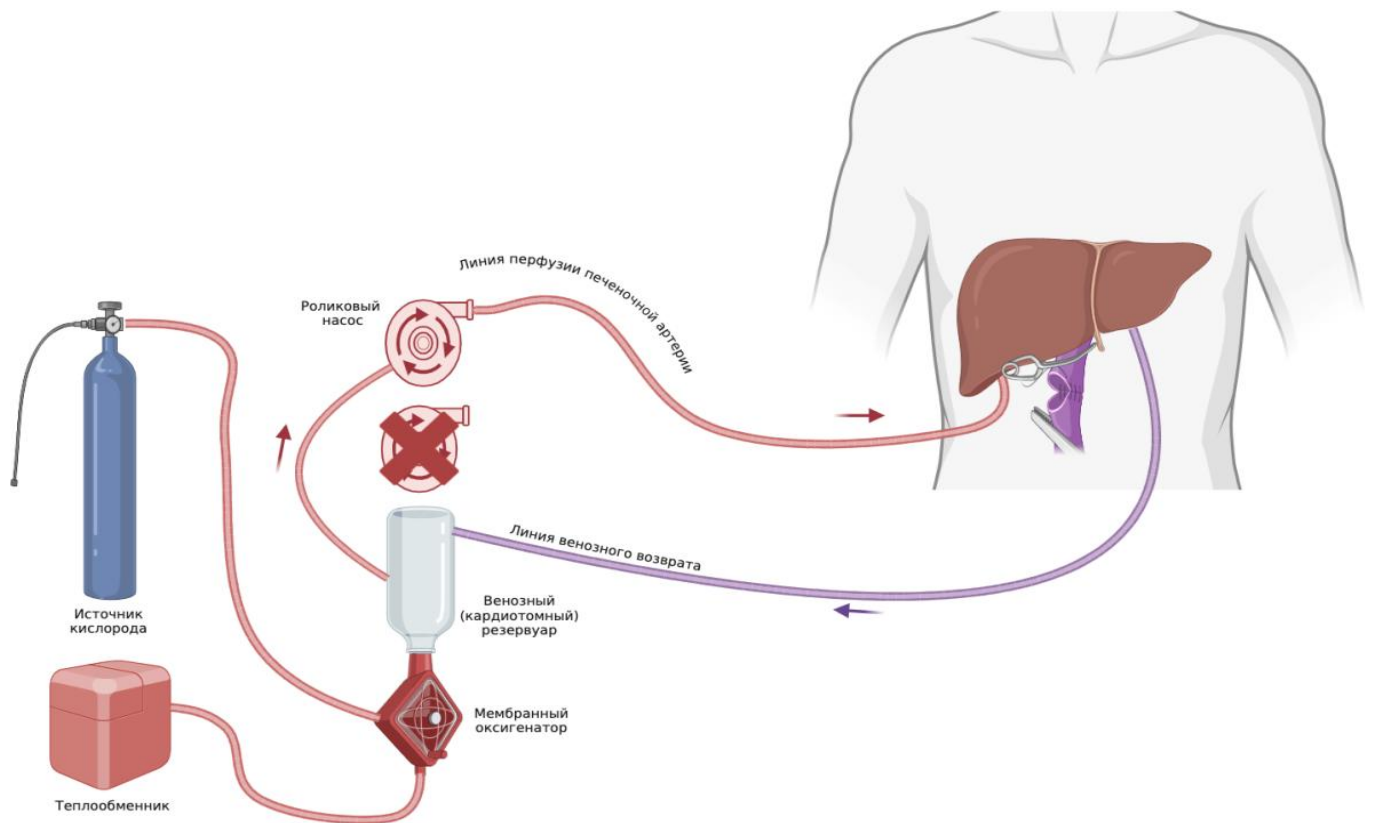
массу (с достижением целевого гематокрита более 20%, гемоглобина более 70 г/л и  $SvO_2 > 75\%$ ) с добавлением альбумина человеческого 25%, раствора желатина (Гелофузин\*) и ряда дополнительных компонентов (антибиотики, вазодилататоры, растворы электролитов, гидрокарбонат натрия и пр.).

### ***Особенности имплантации трансплантата в условиях непрерывной перфузии***

В ряде случаев выполнялась имплантация аллографта печени в условиях продолжающейся перфузии для исключения вторичной тепловой ишемии (ВТИ) из процесса трансплантации. Для имплантации печени в условиях продолжающейся гипотермической перфузии канюлировался подпеченый отдел НПВ: таким образом, отток перфузата осуществлялся непосредственно в кардиотомный резервуар, а перфузионный контур замыкался. Зажим на надпеченочном отделе НПВ позиционировался таким образом, чтобы оставить достаточный для формирования анастомоза участок сосуда. Далее трансплантат перемещался в операционную рану и формировался кава-кавальный (при использовании классической методики имплантации) либо гепатикокавальный анастомоз (при использовании методики с сохранением нижней полой вены). После этого деканюлировалась воротная вена и формировался портальный анастомоз. Перфузия в этот период времени осуществлялась изолированно через систему печеночной артерии. Схема имплантации печени без вторичной тепловой ишемии (SWIFT) и без ишемии (IFLI) представлена на рисунке 4 (этап кавального анастомоза) и на рисунке 5 (этап портального анастомоза).



**Рисунок 4 – Схема имплантации печени в условиях продолжающейся перфузии, этап кавального анастомоза**



**Рисунок 5 – Схема имплантации печени в условиях продолжающейся перфузии, этап портального анастомоза**

### ***Особенности ведения реципиентов после трансплантации печени***

Ведение реципиентов после трансплантации печени проводилось согласно принятому в центре протоколу и включало в себя индукцию иммуносупрессии базиликсимабом и метилпреднизолоном (10 мг/кг) с последующей быстрой отменой в течение 4 суток либо переводом на пероральный прием (в случае высокого иммунологического риска либо острого отторжения). Поддерживающая иммуносупрессия ингибиторами кальциневрина (с поддержанием целевой концентрации 7–8 нг/мл) и препаратами микофеноловой кислоты (после нормализации показателей общего анализа крови) назначалась с 1-2 послеоперационных суток. Общий, биохимический анализ крови, КЩС, коагулограмма и концентрация ингибиторов кальциневрина контролировались ежедневно в течение первой недели, три раза в течение второй недели, далее – по показаниям; после выписки пациента из стационара контроль проводился каждые две недели в течение одного месяца, далее – ежемесячно.

### ***Микроскопическое исследование трансплантатов печени***

Во всех случаях по принятому в центре протоколу проводилось ретроспективное микроскопическое исследование биоптата аллогraftа печени, взятого на этапе до начала перфузии, в конце перфузии и в конце операции с использованием световой микроскопии. Биопсия проводилась инцизионным методом с края двух долей печени с получением биоптата размером как минимум 5x5 мм. Степень макровезикулярного стеатоза (%), микровезикулярного стеатоза (%), активность и стадию фиброза (по шкале METAVIR) оценивали полуколичественно, при этом показатель наибольшей выраженности процесса из двух биоптатов принимали в качестве основного результата.

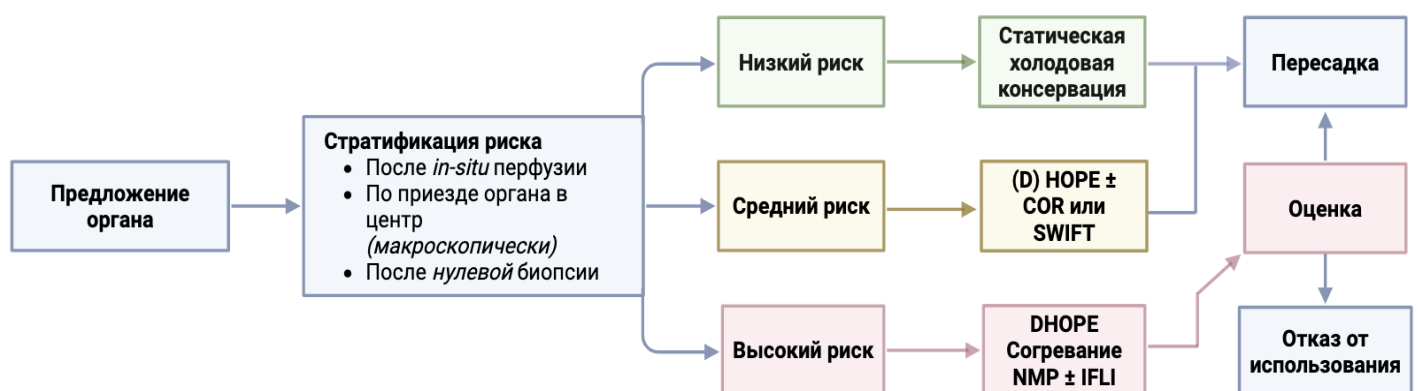
## Результаты собственных исследований

### Разработка алгоритма стратификации риска и селекции метода консервации трансплантата печени

Из ретроспективной когорты (январь 2021 – июль 2024,  $n = 221$ ) была сформирована выборка реципиентов целой печени от посмертного донора с расширенными критериями согласно определению Eurotransplant ( $n = 128$ ) [Pandya K., 2020; Prasad J., 2024] ( $n = 128$ , 57,9%). Медиана возраста реципиентов составила 45 [38,2–55,8] лет, доноров – 57 [48,0–64,0] лет. Медиана MELD составила 18 [14–26] баллов. 56,5% реципиентов и 59,7% доноров были мужчинами. Массивная вазопрессорная поддержка (норадреналин  $> 1000$  нг/кг/мин) встречалась у 10,7% доноров, фиброз F2 – у 17,9% доноров. Частота развития ранней дисфункции трансплантата печени составила 33,6% ( $n = 43$ ). В результате проведенного однофакторного анализа лишь вазопрессорная поддержка норадреналином  $\geq 1000$  нг/кг/мин (ОШ 2,523; 95% ДИ 1,043 – 6,234,  $p = 0,042$ ) оказала статистически значимое влияние на частоту развития РДТП. Тенденцию к наличию статистической значимости продемонстрировал фиброз печени F2 по шкале METAVIR (ОШ 0,253; 95% ДИ 0,049 – 1,290,  $p = 0,098$ ). В результате анализа собственного опыта и обзора литературы был разработан алгоритм стратификации риска (таблица 2) и выбора метода консервации аллографта печени (рисунок 6).

**Таблица 2 – Критерии стратификации подгруппы риска посмертного донора**

| Средний риск ( $\geq 2$ критериев)                                                  | Высокий риск ( $\geq 2$ критериев)                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Макростеатоз трансплантата $\geq 30\%$                                              | Макростеатоз трансплантата $\geq 60\%$                                                               |
| Индекс массы тела $\geq 30$ кг/см <sup>2</sup>                                      | Индекс массы тела $\geq 30$ кг/см <sup>2</sup>                                                       |
| Холодовая ишемия $\geq 13$ часов                                                    | Холодовая ишемия $\geq 13$ часов                                                                     |
| АСТ $> 99$ ед/л и/или АЛТ $> 105$ ед/л                                              | Высокий уровень цитолиза (АСТ и/или АЛТ $> 500$ ед/л)                                                |
| Общий билирубин $> 51$ ммоль/л                                                      | Общий билирубин $> 70$ ммоль/л                                                                       |
| Потребность в адреналине                                                            | Потребность в адреналине                                                                             |
| Умеренная прессорная поддержка (норадреналин $> 500$ нг/кг/мин)                     | Массивная прессорная поддержка (норадреналин $> 1000$ нг/кг/мин или 2 и более прессора одновременно) |
| Эпизоды гипотензии (СрАД $< 60$ мм.рт.ст. более 10 мин) или асистолия в любое время | Эпизоды гипотензии (СрАД $< 60$ мм.рт.ст. более 10 мин) или асистолия в любое время                  |
| Алкогольный анамнез донора                                                          | Алкогольный анамнез донора                                                                           |
| Плотная консистенция печени                                                         | Плотная консистенция печени                                                                          |
| Возраст донора $\geq 65$ лет                                                        |                                                                                                      |
| Уровень $\text{Na}^+$ $\geq 165$ ммоль/л                                            |                                                                                                      |
| Время ОРИТ/ИБЛ $> 7$ дней                                                           |                                                                                                      |
| Индекс риска донора (DRI) $> 1,7$                                                   |                                                                                                      |



**Рисунок 6 – Алгоритм выбора метода консервации в зависимости от подгруппы риска донора**

### **Разработка критериев оценки жизнеспособности аллогraftа печени**

На основании обзора накопленного мирового опыта были модифицированы критерии жизнеспособности трансплантата печени (таблица 3).

**Таблица 3 – Критерии оценки жизнеспособности трансплантата печени от донора с расширенными критериями подгруппы высокого риска**

| <b>Критерии жизнеспособности (после 4-6 часов нормотермической перфузии)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Лактат перфузата менее 4,5 ммоль/л через 4 часа перфузии ЛИБО:<br>Стабильное снижение лактата и уровень лактата менее 4,5 ммоль/л после 6 часов перфузии                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| Наличие продукции желчи, ПРИ ЭТОМ:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Разница pH между желчью и перфузатом более 0,05 и pH желчи <math>\geq 7,48</math>;</li> <li>– Разница <math>\text{HCO}_3^-</math> между желчью и перфузатом более 3,0 и <math>\text{HCO}_3^-</math> желчи <math>&gt; 18</math> ммоль/л (Разница глюкозы между желчью и перфузатом менее -3,0 ИЛИ отношение глюкозы желчи к перфузату <math>&lt; 0,67</math>) И глюкоза желчи <math>&lt; 16</math> ммоль/л</li> </ul> |  |
| <b>Два и более из следующих пунктов:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| pH перфузата $> 7,3$ без необходимости в постоянной инфузии раствора $\text{NaHCO}_3$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| Наличие метаболизма глюкозы перфузата (снижение высокого уровня глюкозы и его стабилизация)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| Стабильная портальная и артериальная гемодинамика ( $> 500$ мл/мин и $> 150$ мл/мин, соответственно)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
| Равномерность перфузии и мягкая консистенция паренхимы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |

В случае несоответствия параметров перфузии трансплантата разработанным критериям жизнеспособности последний признавался непригодным к использованию и утилизировался.

### **Характеристика машинной перфузии трансплантатов печени**

В проспективной группе ( $n = 50$ ) проводилась комбинированная машинная перфузия согласно разработанному протоколу стратификации риска и селекции способа перфузии (таблица 4).

**Таблица 4 – Характеристика перфузий трансплантатов печени**

| <b>Параметр</b>              |                    | <b>Подгруппа среднего риска (n=33)</b> | <b>Подгруппа высокого риска (n=17)</b> | <b>p-value</b> |
|------------------------------|--------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------|
| Общее время DHOPE, мин       |                    | 141,00 [125,00; 220,00]                | 92,00 [67,00; 111,00]                  | $< 0,001^*$    |
| Общее время NMP, мин         |                    | -                                      | 480,00 [360,00; 511,00]                | -              |
| Общее время перфузии, мин    |                    | 160,00 [126,00; 220,00]                | 620,00 [489,00; 686,00]                | $< 0,001^*$    |
| Общее время консервации, мин |                    | 529,39 (169,01)                        | 856,65 (160,07)                        | $< 0,001^*$    |
| Использовано трансплантатов  |                    | 33 (100,0%)                            | 11 (64,7%)                             | $< 0,001^*$    |
| Вид перфузии                 | DHOPE+SWIFT        | 5 (15,2%)                              | -                                      | -              |
|                              | DHOPE+COR          | 28 (84,8%)                             | -                                      | -              |
|                              | DHOPE+COR+NMP      | -                                      | 2 (11,8%)                              | -              |
|                              | DHOPE+COR+NMP+IFLI | -                                      | 9 (52,9%)                              | -              |

*Примечание* – Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1-Q3]), при нормальном распределении – в виде среднего и стандартного отклонения (M (SD)). Категориальные переменные представлены в виде абсолютного числа и доли ( $n$  (%)). DHOPE – двойная гипотермическая оксигенированная машинная перфузия, COR – управляемое кислородное согревание, SWIFT – имплантация печени без вторичной тепловой ишемии, NMP – нормотермическая машинная перфузия, IFLI – безышемическая имплантация печени

### **Характеристика неиспользованных трансплантатов печени**

В ходе комплексной оценки жизнеспособности 35,3% ( $n = 6$ ) трансплантатов печени подгруппы высокого риска были признаны непригодными к использованию. Сводные данные оценки жизнеспособности неиспользованных трансплантатов печени отражены в таблице 5.

**Таблица 5 – Результаты оценки жизнеспособности трансплантатов печени подгруппы высокого риска**

| Критерий/Номер аллогraftа           | №1  | №2  | №3  | №4  | №5  | №6  | % (n) |
|-------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| Уровень лактата перфузата           | нет | нет | нет | нет | нет | нет | 0%    |
| Метаболизм глюкозы                  | нет | нет | нет | да  | нет | да  | 33,3% |
| Поддержание pH                      | да  | нет | нет | нет | нет | нет | 16,8% |
| Стабильная гемодинамика             | да  | да  | да  | да  | да  | да  | 100%  |
| Равномерная перфузия                | да  | да  | да  | да  | да  | да  | 100%  |
| Количественная характеристика желчи | да  | да  | нет | да  | да  | да  | 83,3% |
| Качественная характеристика желчи   | да  | да  | нет | нет | да  | да  | 66,8% |

***Сравнительный анализ характеристик доноров, реципиентов и результатов трансплантации аллогraftов печени с использованием машинной перфузии и без таковой***

**Общая группа.** Для формирования группы сравнения разработанный алгоритм был применен в ретроспективной выборке с формированием аналогичных подгрупп. Характеристика реципиентов была сопоставима между группами. Характеристика посмертных доноров и результаты трансплантации в группе с перфузией (n=50, 35,7%) и без таковой (n=90, 64,3%) представлены в таблице 6.

**Таблица 6 – Общая характеристика доноров с расширенными критериями в зависимости от способа консервации**

| Параметр                                                                     |        | Группа без перфузии | Группа с перфузией | p-value           |
|------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------|--------------------|-------------------|
| <b><i>Характеристика посмертных доноров</i></b>                              |        |                     |                    |                   |
| Национальная аллокация                                                       |        | 9 (10,0%)           | 14 (28,0%)         | <b>0,009*</b>     |
| Время холодовой ишемии, мин                                                  |        | 301 [246; 378]      | 248 [196; 367]     | <b>0,025*</b>     |
| Уровень натрия, ммоль/л                                                      |        | 145,94 (7,82)       | 149,86 (9,26)      | <b>0,009*</b>     |
| Макровезикулярный стеатоз                                                    | 30-60% | 43 (47,8%)          | 8 (16,0%)          | <b>&lt;0,001*</b> |
|                                                                              | >60%   | 10 (11,1%)          | 17 (34,0%)         |                   |
| Фиброз по METAVIR                                                            | F-0    | 37 (41,1%)          | 8 (16,0%)          | <b>0,008*</b>     |
|                                                                              | F-1    | 38 (42,2%)          | 28 (56,0%)         |                   |
|                                                                              | F-2    | 15 (16,7%)          | 14 (28,0%)         |                   |
| Наличие фиброза по METAVIR (F1-F2)                                           |        | 53 (58,9%)          | 42 (84,0%)         | <b>0,002*</b>     |
| <b><i>Характеристика результатов трансплантации</i></b>                      |        |                     |                    |                   |
| Плазмотрансфузия, доз                                                        |        | 6,00 [5,00; 8,00]   | 4,50 [4,00; 6,00]  | <b>0,001*</b>     |
| Кровопотеря, мл                                                              |        | 1000 [800; 1500]    | 800 [500; 1125]    | <b>0,003*</b>     |
| Анастомотическая стриктура                                                   |        | 15 (16,7%)          | 1 (2,3%)           | <b>0,021*</b>     |
| Билиарные осложнения                                                         |        | 16 (17,8%)          | 1 (2,3%)           | <b>0,014*</b>     |
| РДТП (Olthoff)                                                               |        | 30 (33,7%)          | 13 (29,5%)         | 0,629             |
| Наличие тяжелых осложнений (Clavien-Dindo $\geq$ 3A) через 3 месяца          |        | 44 (48,9%)          | 11 (25,0%)         | <b>0,008*</b>     |
| Острое повреждение почек                                                     |        | 13 (14,4%)          | 15 (34,1%)         | <b>0,012*</b>     |
| Срок наблюдения, мес                                                         |        | 24 [15; 37]         | 8 [5; 10]          | <b>&lt;0,001*</b> |
| 90-дневная летальность реципиентов                                           |        | 9,0% [4,6 – 17,1]   | 7,0% [2,3 – 20,1]  | 0,554             |
| 90-дневная летальность трансплантатов (цензурированная по смерти реципиента) |        | 1,1% [0,2 – 7,9]    | 2,3% [0,3 – 15,1]  | 0,608             |

*Примечание* – Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]), при нормальном распределении – в виде среднего и стандартного отклонения (M (SD)). Категориальные переменные представлены в виде абсолютного числа и доли (n (%)). Для оценки выживаемости указан 95% доверительный интервал ([95% ДИ]). РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени

Таким образом, в общей группе была достигнута лишь одна вторичная конечная точка (наличие тяжелых осложнений через 3 месяца); тем не менее, применение машинной перфузии оказало положительное влияние на результаты трансплантации печени от доноров с расширенными критериями в целом, несмотря на значимую маргинализацию донорского пула.

**Подгруппа среднего риска.** Реципиенты трансплантата после проведения машинной перфузии были тяжелее по баллу MELD ( $\geq 20$  баллов, 28 (45,2%) vs 22 (66,7%) баллов,  $p = 0,046$ ). Характеристика посмертных доноров и результаты трансплантации в подгруппе среднего риска с перфузией ( $n=33$ , 34,74%) и без таковой ( $n=62$ , 65,26%) представлены в таблице 7.

**Таблица 7 – Общая характеристика доноров с расширенными критериями подгруппы среднего риска**

| Параметр                                                                   |        | Группа без перфузии       | Группа с перфузией       | p-value           |
|----------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------|--------------------------|-------------------|
| <i>Характеристика посмертных доноров</i>                                   |        |                           |                          |                   |
| Национальная аллокация                                                     |        | 6 (9,7%)                  | 13 (39,4%)               | <b>0,001*</b>     |
| BAR $\geq 9$                                                               |        | 20 (32,3%)                | 18 (54,5%)               | <b>0,035*</b>     |
| Уровень натрия, ммоль/л                                                    |        | 146,69 (7,94)             | 152,27 (9,04)            | <b>0,003*</b>     |
| Макровезикулярный стеатоз                                                  | 30-60% | 32 (51,6%)                | 6 (18,2%)                | <b>0,002*</b>     |
|                                                                            | >60%   | 1 (1,6%)                  | 6 (18,2%)                | <b>0,007*</b>     |
| Наличие фиброза по METAVIR (F1-F2)                                         |        | 34 (54,8%)                | 26 (78,8%)               | <b>0,021*</b>     |
| <i>Характеристика результатов трансплантации</i>                           |        |                           |                          |                   |
| Плазматрансфузия, доз                                                      |        | 6,00 [5,00; 8,75]         | 5,00 [4,00; 6,00]        | <b>0,004*</b>     |
| Кровопотеря, мл                                                            |        | 1000,00 [825,00; 1500,00] | 700,00 [500,00; 1000,00] | <b>0,003*</b>     |
| АЛТ 1-е сутки., ед/л                                                       |        | 615,80 [436,12; 972,77]   | 450,45 [264,12; 758,90]  | <b>0,044*</b>     |
| Общий билирубин, 1-е сутки                                                 |        | 75,87 [51,25; 136,68]     | 61,85 [32,17; 88,60]     | <b>0,044*</b>     |
| РДТП (Olthoff)                                                             |        | 21 (34,4%)                | 4 (12,1%)                | <b>0,027*</b>     |
| Анастомотическая стриктура                                                 |        | 12 (19,4%)                | 1 (3,0%)                 | <b>0,030*</b>     |
| Билиарные осложнения                                                       |        | 13 (21,0%)                | 1 (3,0%)                 | <b>0,030*</b>     |
| Наличие тяжелых осложнений (Clavien-Dindo $\geq 3A$ ) через 3 месяца       |        | 32 (51,6%)                | 8 (24,2%)                | <b>0,010*</b>     |
| Острое повреждение почек                                                   |        | 8 (12,9%)                 | 12 (36,4%)               | <b>0,016*</b>     |
| Срок наблюдения, мес                                                       |        | 26 [15; 40]               | 8 [7; 11]                | <b>&lt;0,001*</b> |
| 90-дневная летальность реципиентов                                         |        | 8,1% [3,4-18,3]           | 9,4% [3,1 – 26,3]        | 0,963             |
| 90-дневная летальность трансплантатов (цензурировано по смерти реципиента) |        | 0%                        | 3% [0,4-19,6]            | 0,146             |

*Примечание* – Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]), при нормальном распределении – в виде среднего и стандартного отклонения (M (SD)). Категориальные переменные представлены в виде абсолютного числа и доли (n (%)). Для оценки выживаемости указан 95% доверительный интервал ([95% ДИ]). BAR – шкала баланса рисков, АЛТ – аланинаминотрансфераза, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени

В подгруппе среднего риска была достигнута первичная (частота РДТП) и одна вторичная (наличие тяжелых осложнений через 3 месяца) конечные точки; применение машинной перфузии оказало значимый протективный эффект в отношении трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями, несмотря на прежнюю тенденцию маргинализации донорского пула.

**Подгруппа высокого риска.** При анализе базовых характеристик реципиентов подгруппы высокого риска статистически значимых различий между группами найдено не было. Следует подчеркнуть, что от использования аллографтов подгруппы высокого риска отказались все центры трансплантации, после чего органы передавались в НМИЦ ТИО для комплексной оценки жизнеспособности на этапе нормотермической машинной перфузии. Характеристика посмертных доноров и результатов трансплантации в подгруппе высокого риска с перфузией ( $n=17$ , 37,78%) и без таковой ( $n=28$ , 62,22%) представлена в таблице 8.

**Таблица 8 – Общая характеристика доноров с расширенными критериями подгруппы высокого риска**

| Параметр                                                                   |     | Группа без перфузии        | Группа с перфузией         | p-value |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------|----------------------------|---------|
| Характеристика посмертных доноров                                          |     |                            |                            |         |
| Время холодовой ишемии, мин                                                |     | 361 (119)                  | 248 (69)                   | 0,001*  |
| Макровезикулярный стеатоз >60%                                             |     | 9 (32,1%)                  | 12 (70,6%)                 | 0,017*  |
| Фиброз по METAVIR                                                          | F-0 | 9 (32,1%)                  | 1 (5,9%)                   | 0,040*  |
|                                                                            | F-1 | 14 (50,0%)                 | 8 (47,1%)                  |         |
|                                                                            | F-2 | 5 (17,9%)                  | 8 (47,1%)                  |         |
| Характеристика результатов трансплантации                                  |     |                            |                            |         |
| АСТ 1-е сутки., ед/л                                                       |     | 1118,43 [431,35; 2204,48]  | 3556,30 [1213,70; 5676,50] | 0,010*  |
| АЛТ 1-е сутки., ед/л                                                       |     | 582,57 [371,35; 997,52]    | 1523,40 [1120,20; 1799,70] | 0,011*  |
| МНО, 1-е сутки                                                             |     | 1,45 [1,30; 1,71]          | 2,48 [2,09; 3,02]          | <0,001* |
| АСТ 3-е сутки., ед/л                                                       |     | 234,30 [128,78; 372,80]    | 593,70 [459,80; 676,45]    | 0,014*  |
| АЛТ 3-е сутки., ед/л                                                       |     | 443,20 [194,07; 620,89]    | 894,90 [499,99; 1145,65]   | 0,018*  |
| Общий билирубин, 7-е сутки                                                 |     | 30,70 [22,63; 57,80]       | 69,30 [38,75; 155,10]      | 0,027*  |
| МНО, 7-е сутки                                                             |     | 1,15 [1,10; 1,23]          | 1,34 [1,26; 1,57]          | 0,004*  |
| AUC АСТ (7 дней)                                                           |     | 1735,88 [1005,21; 3172,82] | 3935,42 [2871,62; 5530,42] | 0,034*  |
| AUC АЛТ (7 дней)                                                           |     | 2188,77 [1193,80; 3467,94] | 4473,88 [2505,55; 5460,30] | 0,034*  |
| AUC МНО (7 дней)                                                           |     | 7,57 [7,09; 8,26]          | 9,47 [8,54; 11,08]         | 0,006*  |
| РДТП (Olthoff)                                                             |     | 9 (32,1%)                  | 9 (81,8%)                  | 0,011*  |
| Инфекционные осложнения                                                    |     | 12 (42,9%)                 | 0 (0,0%)                   | 0,009*  |
| Наличие тяжелых осложнений (Clavien-Dindo ≥ 3A) через 3 месяца             |     | 12 (42,9%)                 | 3 (27,3%)                  | 0,477   |
| Срок наблюдения, мес                                                       |     | 21 [13; 29]                | 4 [3; 9]                   | <0,001* |
| 90-дневная летальность реципиентов                                         |     | 11,0% [3,7 – 30,3]         | 0% [0,0-0,0]               | 0,148   |
| 90-дневная летальность трансплантатов (цензурировано по смерти реципиента) |     | 3,7% [0,5 – 23,5]          | 0% [0-0]                   | 0,408   |

*Примечание* – Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]), при нормальном распределении – в виде среднего и стандартного отклонения (M (SD)). Категориальные переменные представлены в виде абсолютного числа и доли (n (%)). Для оценки выживаемости указан 95% доверительный интервал ([95% ДИ]). АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, AUC – площадь под кривой, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени

Как видно из таблицы, несмотря на крайне субоптимальные характеристики доноров, клинически значимые результаты трансплантации и показатели ранней летальности были сопоставимы между группами, а частота инфекционных осложнений была ниже в группе с применением перфузии (12 (42,9%) vs 0 (0,0%),  $p=0,009$ ). Не было отмечено ни одного случая первичного нефункционирования трансплантата и его ранней потери. Интерпретация высокой частоты РДТП (9 (32,1%) vs 9 (81,8%),  $p=0,011$ ) и изучение ее фенотипов будет представлено в результатах дополнительного анализа. Следует отметить, что высокая частота РДТП не отразилась на клинически значимых результатах трансплантации.

### ***Определение факторов, влияющих на развитие ранней дисфункции трансплантата печени***

В ходе проведенного **однофакторного анализа** статистически значимыми параметрами, влияющими на шанс развития РДТП, являлись:

**Общая группа - подгруппа высокого риска донора** (ОШ 2,366; 95% ДИ 1,087 – 5,150), медиана балла по шкале BAR (ОШ 0,901; 95% ДИ 0,828 – 0,980) и  $BAR \geq 9$  баллов (ОШ 0,415; 95% ДИ 0,182 – 0,944), степень макровезикулярного стеатоза (ОШ 1,016; 95% ДИ 1,002 – 1,029) и тяжелый макровезикулярный стеатоз (ОШ 2,750; 95% ДИ 1,064 – 7,106), MELD (ОШ 0,944; 95% ДИ 0,899 – 0,992), а также  $MELD \geq 20$  баллов (ОШ 0,410; 95% ДИ 0,193 – 0,870), длительность перфузии (ОШ 1,007; 95% ДИ 1,003 – 1,011) и общее время консервации (ОШ 1,002; 95% ДИ 1,000 – 1,004);

**Подгруппа среднего риска – наличие перфузии** (ОШ 0,263; 95% ДИ 0,081 – 0,848), медиана балла по шкале BAR (ОШ 0,900; 95% ДИ 0,811 – 0,999), возраст реципиента (ОШ 0,968; 95% ДИ 0,938 – 0,999), ИМТ реципиента (ОШ 0,893; 95% ДИ 0,800 – 0,996) и индекс  $MELD \geq 20$  баллов (ОШ 0,384; 95% ДИ 0,149 – 0,991);

**Подгруппа высокого риска – наличие перфузии** (ОШ 9,500; 95% ДИ 1,692 – 53,357) и длительность общего времени консервации (ОШ 1,003; 95% ДИ 1,001 – 1,006).

В многофакторную логистическую модель включались клинически значимые и статистически значимые (по результатам однофакторного анализа) переменные с учетом правила EPV (events per variable  $\geq 10$ ) при условии отсутствия мультиколлинеарности.

Результаты проведенного **многофакторного анализа** в общей группе представлены в таблице 9.

**Таблица 9 – Факторы риска развития ранней дисфункции трансплантата печени в общей группе (многофакторный анализ)**

| Предикторы                                         | Нескорректированный         |               | Скорректированный           |               |
|----------------------------------------------------|-----------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
|                                                    | НОШ; 95% ДИ                 | p             | СОШ; 95% ДИ                 | p             |
| Наличие перфузии (да/нет)                          | 0,825; 0,377 – 1,804        | 0,629         | 0,927; 0,403 – 2,134        | 0,858         |
| Группа высокого риска (да/нет)                     | 2,366; 1,087 – 5,150        | 0,030*        | 1,770; 0,760 – 4,121        | 0,185         |
| <b><math>MELD \geq 20</math> баллов (да/нет)</b>   | <b>0,410; 0,193 – 0,870</b> | <b>0,020*</b> | <b>0,449; 0,207 – 0,976</b> | <b>0,043*</b> |
| Степень макровезикулярного стеатоза, на каждые 10% | 1,172; 1,020–1,331          | 0,021*        | 1,116; 0,970–1,293          | 0,114         |

*Примечание:* MELD – модель для оценки терминального заболевания печени, НОШ – нескорректированное отношение шансов, СОШ – скорректированное отношение шансов

Увеличение шанса развития РДТП при показателе  $MELD \geq 20$  баллов (ОШ 0,449, 95% ДИ 0,207 – 0,976,  $p = 0,043$ ) по результатам многофакторного анализа может быть связано с предвзятостью селекции (*selection bias*): более тяжелым реципиентам старались распределять менее субоптимальные трансплантаты, что могло сказаться на частоте РДТП.

Результаты проведенного **многофакторного анализа** в подгруппе среднего риска представлены в таблице 10.

**Таблица 10 – Факторы риска развития ранней дисфункции трансплантата печени в подгруппе среднего риска (многофакторный анализ)**

| Предикторы                       | Нескорректированный         |               | Скорректированный           |               |
|----------------------------------|-----------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
|                                  | НОШ; 95% ДИ                 | p             | СОШ; 95% ДИ                 | p             |
| <b>Наличие перфузии (да/нет)</b> | <b>0,263; 0,081 – 0,848</b> | <b>0,025*</b> | <b>0,301; 0,091 – 0,994</b> | <b>0,049*</b> |
| BAR, на каждый балл              | 0,900; 0,811 – 0,999        | 0,047*        | 0,937; 0,805 – 1,091        | 0,402         |
| $MELD \geq 20$ баллов (да/нет)   | 0,384; 0,149 – 0,991        | 0,048*        | 0,699; 0,172 – 2,832        | 0,616         |

*Примечание:* MELD – модель для оценки терминального заболевания печени, BAR – индекс баланса рисков, НОШ – нескорректированное отношение шансов, СОШ – скорректированное отношение шансов

Таким образом, использование машинной перфузии снижало шанс развития РДТП в подгруппе среднего риска при проведении многофакторного анализа (ОШ 0,301, 95% ДИ 0,091 – 0,994,  $p = 0,049$ ).

Результаты проведенного *многофакторного анализа* в подгруппе высокого риска представлены в таблице 11.

**Таблица 11 – Факторы риска развития ранней дисфункции трансплантата печени в подгруппе высокого риска (многофакторный анализ)**

| Предикторы                            | Нескорректированный   |        | Скорректированный      |       |
|---------------------------------------|-----------------------|--------|------------------------|-------|
|                                       | НОШ; 95% ДИ           | p      | СОШ; 95% ДИ            | p     |
| Наличие перфузии (да/нет)             | 9,500; 1,692 – 53,357 | 0,011* | 9,186; 0,186 – 453,502 | 0,265 |
| Общее время консервации на каждый час | 1,197; 1,062 – 1,432  | 0,016* | 1,000; 0,697–1,432     | 0,985 |

В подгруппе высокого риска независимых предикторов развития РДТП по результатам многофакторного анализа установлено не было.

### Результаты дополнительного анализа

#### *Клиническая значимость ранней дисфункции трансплантата печени*

**Общая группа.** Группы с развившейся РДТП у реципиента и без таковой различались между собой по доле доноров *подгруппы высокого риска* (41,9% vs 23,3%,  $p = 0,028$ ), *медиане балла по шкале BAR* (6,0 vs 7,5 баллов,  $p = 0,12$ ) и *доле реципиентов с BAR > 9 баллов* (23,3% vs 42,2%,  $p = 0,033$ ), по количеству трансплантатов с *тяжелым макровезикулярным стеатозом* (25,6% vs 11,1%,  $p = 0,042$ ), *медиане балла MELD* (17 [14; 22] vs 21 [16; 28] баллов,  $p = 0,014$ ) и *доле реципиентов с MELD  $\geq 20$  баллов* (34,9% vs 56,7%,  $p = 0,019$ ).

Результаты трансплантации у реципиентов с развившейся РДТП *были хуже*, чем у пациентов без таковой: так, в группе с РДТП фиксировался *большой объем кровопотери* (1500 [800; 2000] vs 1000 [600; 1275] мл;  $p = 0,042$ ), *чаще регистрировались инфекционные осложнения* (27,9% vs 14,4%,  $p = 0,048$ ), *возрастала потребность в ЗПТ* (32,6% vs 13,3%;  $p = 0,018$ ) и в *релапаротомии* (30,2% vs 12,2%;  $p = 0,016$ ), *чаще развивались тяжелые осложнения через 3 мес* (53,5% vs 34,4%;  $p = 0,036$ ), *увеличивался общий койко-день* (22 vs 15,5 дней;  $p = 0,003$ ) и *койко-день пребывания в ОРИТ* (2 vs 1 сут;  $p = 0,040$ ).

**Подгруппа среднего риска.** В группе с развившейся РДТП у реципиента и без таковой различались между собой по частоте *использования машинной перфузии* (16% vs 42%,  $p = 0,027$ ), *медиане баллов по шкале BAR* (6,04 (4,54) vs 8,28 (4,73),  $p = 0,044$ ), *возрасту реципиентов* (40,0 [30,0; 46,0] vs 49,0 [40,0; 57,0] лет,  $p = 0,017$ ), *медиане балла MELD* (17 [14; 20] vs 22 [16; 28] баллов,  $p = 0,037$ ) и *доле реципиентов с MELD  $\geq 20$  баллов* (59,4% vs 36,0%;  $p = 0,044$ ).

Результаты трансплантации у реципиентов с развившейся РДТП *также были хуже*, чем у пациентов без таковой: так, в группе с РДТП *чаще фиксировали билиарные осложнения* (28,0% vs 10,1%,  $p = 0,048$ ) и *тяжелые осложнения через 3 мес* (56,0% vs 30,4%,  $p = 0,031$ ); *чаще проводилась релапаротомия* (40,0% vs 14,5%,  $p = 0,011$ ), а *койко-день был длиннее* (24 [17; 33] vs 17 [13; 26] дней,  $p = 0,016$ ).

**Подгруппа высокого риска.** *Машинная перфузия* чаще проводилась в группе реципиентов с развившейся РДТП (50,0% vs 9,5%,  $p = 0,011$ ). В свою очередь, пациенты с РДТП *были старше* (48,5 (11,0) vs 39,6 (14,8) лет;  $p = 0,041$ ), а трансплантаты имели *более длительное время консервации* (703,0 [351,5; 973,8] vs 375,0 [332,0; 540,0] мин;  $p = 0,038$ ).

В послеоперационном периоде результаты между группами *были сопоставимы* за исключением увеличенного койко-дня у реципиентов с РДТП (20 [16; 25] vs 14 [13; 17] дней;  $p = 0,020$ ).

Таким образом, наличие РДТП у реципиента негативно сказывалось на результатах трансплантации в общей группе и подгруппе среднего риска; это дополнительно подчеркивает протективный эффект машинной перфузии, заключающийся в снижении частоты РДТП в указанных когортах. В то же время, в подгруппе высокого риска исходы операции практически не различались между когортами, что может объяснять высокую частоту РДТП на фоне сопоставимых результатов трансплантации и ранней летальности. Это может свидетельствовать как об ограничении статистической мощности исследования в виде малого количества наблюдений в подгруппе высокого риска, так и о наличии различных фенотипах РДТП, по-разному влияющих на результаты трансплантации. Изучение фенотипов РДТП в зависимости от подгрупп риска будет представлено далее.

### ***Сопоставимость результатов трансплантации печени от доноров подгруппы среднего и высокого риска с использованием машинной перфузии***

Трансплантаты подгруппы среднего риска чаще поступали в центр *по национальному обмену* (39,4% vs 0%;  $p = 0,019$ ); несмотря на это, *общее время консервации* у них было короче (529,39 (169,01) vs 944,27 (85,98) мин,  $p < 0,001$ ). Доля доноров с индексом *BAR*  $\geq 9$  баллов также была выше в подгруппе среднего риска (54,5% vs 18,2%;  $p = 0,044$ ). Реципиенты подгруппы среднего риска были тяжелее по *медиане балла MELD* (23(7) vs 17(9) баллов,  $p = 0,036$ ).

В послеоперационном периоде у реципиентов подгруппы высокого риска *единственными различиями* между группами были более высокие значения AUC (за 7 дней) АСТ (1144,5 [700,2; 2895,8] vs 3935,4 [2871,6; 5530,4],  $p=0,004$ ), АЛТ (1666,9 [943,4; 2420,3] vs 4473,9 [2505,6; 5460,3],  $p=0,002$ ), МНО (7,44 [6,93; 8,12] vs 9,47 [8,54; 11,08],  $p=0,003$ ), чаще встречалась РДТП (12,1% vs 81,8%;  $p < 0,001$ ) на фоне *сопоставимой 90-дневной летальности* реципиентов и трансплантатов.

Таким образом, применение различных вариантов машинной перфузии в соответствии с разработанным протоколом селекции метода консервации позволяет нивелировать эффект подгруппы риска аллографта печени и достичь сопоставимых результатов при использовании различных по характеристикам органов, а высокая частота РДТП в подгруппе высокого риска (12,1% против 81,8%), как стало понятно из предыдущего подраздела, не оказывает негативного влияния на исходы.

### ***Определение структуры критериев, определяющих развитие ранней дисфункции трансплантата печени***

В подгруппе высокого риска критерий трансаминаз регистрировался в 88,9% случаев, критерий общего билирубина – в 33,3%, их сочетание – в 22,2%. Критерий МНО и сочетание всех критериев не наблюдалось ни у одного реципиента (таблица 12).

**Таблица 12 – Характеристика критериев ранней дисфункции трансплантата печени с зависимости от подгруппы риска донора**

| Критерий РДТП           | Группа с перфузией             |                                |         |
|-------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------|
|                         | Подгруппа высокий риск (n = 9) | Подгруппа средний риск (n = 4) | p-value |
| Уровень цитолиза        | 8 (88,9%)                      | 4 (100,0%)                     | 1,000   |
| МНО                     | 0 (0%)                         | 0 (0%)                         | -       |
| Общий билирубин         | 3 (33,3%)                      | 0 (0,0%)                       | 0,497   |
| Только уровень цитолиза | 6 (66,7%)                      | 4 (100,0%)                     | 1,000   |
| 2 критерия              | 2 (22,2%)                      | 0 (0,0%)                       | 0,497   |
| Все 3 критерия          | 0 (0%)                         | 0 (0,0%)                       | -       |

*Примечание* – Категориальные переменные представлены в виде абсолютного числа и доли (n (%)). МНО – международное нормализованное отношение, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени

Критерий уровня трансаминаз был достигнут у большинства (92,3%) реципиентов в группе с перфузией и у 79,3% – без перфузии. Достижение критерия МНО отмечалось только в группе без перфузии (24,1%). Два критерия регистрировались в 15,4% и 10,3% случаев соответственно, тогда как все три критерия отмечены только в группе без перфузии (13,8%). Изолированный критерий цитолиза чаще наблюдался в группе с перфузией (76,9% vs 55,2%;  $p = 0,303$ , таблица 13). Несмотря на различия в абсолютных значениях, статистически значимой разницы между группами выявлено не было.

**Таблица 13 – Характеристика критериев ранней дисфункции трансплантата печени с зависимости от наличия перфузии**

| Критерий РДТП           | Группа с перфузией (n = 13) | Группа без перфузии (n = 30) | p-value |
|-------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------|
| Уровень цитолиза        | 12 (92,3%)                  | 23 (79,3%)                   | 0,405   |
| МНО                     | 0 (0,0%)                    | 7 (24,1%)                    | 0,079   |
| Общий билирубин         | 3 (23,1%)                   | 10 (34,5%)                   | 0,719   |
| Только уровень цитолиза | 10 (76,9%)                  | 16 (55,2%)                   | 0,303   |
| 2 критерия              | 2 (15,4%)                   | 3 (10,3%)                    | 0,637   |
| Все 3 критерия          | 0 (0,0%)                    | 4 (13,8%)                    | 0,293   |

*Примечание* – Категориальные переменные представлены в виде абсолютного числа и доли (n (%)). МНО – международное нормализованное отношение, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени

Таким образом, при изучении структуры критериев РДТП обнаружена гетерогенность фенотипов между когортами: так, группа с применением машинной перфузии характеризуется более благоприятным фенотипом РДТП, при этом подгруппа среднего риска обладает наилучшим фенотипом, а группа без использования перфузии – наихудшим. Это подтверждает ранее обнаруженную закономерность, где наличие РДТП в подгруппе высокого риска не влияло на клинически значимые результаты трансплантации, а в подгруппе среднего риска - ухудшало их. В то же время, применение машинной перфузии в подгруппе среднего риска снижало не только частоту РДТП, но и шанс развития РДТП по результатам многофакторного анализа. В свою очередь, проведение машинной перфузии в подгруппе высокого риска позволило пересадить 64,7% трансплантатов печени, изначально признанных непригодными к использованию, без копроментирования послеоперационных результатов и достичь сопоставимых показателей с подгруппой среднего риска.

## ВЫВОДЫ

1. Показанием к проведению комбинированной машинной перфузии трансплантата печени является включение посмертного донора в подгруппу среднего либо высокого риска согласно разработанному протоколу стратификации риска и селекции способа консервации.
2. Разработанный протокол оценки жизнеспособности трансплантата печени позволяет объективизировать решение о его пригодности к дальнейшему использованию.
3. Вариантами проведения комбинированной машинной перфузии трансплантата печени являются гипотермический и последовательный гипотермический-нормотермический режим; согласно разработанному протоколу, гипотермический режим перфузии целесообразно использовать в подгруппе среднего риска, а последовательный гипотермический и нормотермический режим – в подгруппе высокого риска.
4. Применение комбинированной машинной перфузии трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями сопровождается снижением объема кровопотери ( $p = 0,003$ ), частоты ранней дисфункции трансплантата ( $p = 0,027$ ), числа билиарных ( $p = 0,030$ ) и тяжелых (Clavien-Dindo  $\geq 3A$ ) осложнений ( $p = 0,010$ ) в подгруппе среднего риска; снижением числа инфекционных осложнений ( $p = 0,009$ ) в подгруппе высокого риска; снижением объема кровопотери ( $p = 0,003$ ), числа билиарных ( $p = 0,014$ ) и тяжелых осложнений ( $p = 0,008$ ) в общей группе; сопоставимыми показателями 90-дневной летальности реципиентов и 90-дневной частотой потери трансплантата; позволяет безопасно использовать 88% трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями.
5. Ведущими факторами снижения шанса развития ранней дисфункции трансплантата печени, являются проведение комбинированной машинной перфузии трансплантата в подгруппе среднего риска (ОШ 0,301; 95% ДИ 0,091 – 0,994,  $p = 0,049$ ) и индекс MELD  $\geq 20$  баллов в общей группе (ОШ 0,449; 95% ДИ 0,207 – 0,976,  $p = 0,043$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Решение об оптимальном способе машинной перфузии трансплантата печени от донора с расширенными критериями следует принимать после оценки подгруппы риска донора согласно разработанному протоколу стратификации риска и выбора метода консервации аллографта печени.
2. Целесообразно комбинировать существующие методики машинной перфузии для достижения их кумулятивного протективного эффекта в отношении трансплантата печени от донора с расширенными критериями.
3. При соответствии клинико-лабораторных характеристик посмертного донора критериям подгруппы среднего риска ( $\geq 2$  критериев: возраст  $\geq 65$  лет, макростеатоз  $\geq 30\%$ , ИМТ  $\geq 30$ , уровень  $Na^+ \geq 165$  ммоль/л, время ОРИТ/ИБЛ  $> 7$  дней, холодовая ишемия  $\geq 13$  часов, АСТ  $> 99$  ед/л или АЛТ  $> 105$  ед/л, общий билирубин  $> 51$  ммоль/л, потребность в адреналине, умеренная прессорная поддержка (норадреналин  $> 500$  нг/кг/мин), эпизоды гипотензии (Среднее АД  $< 60$  мм.рт.ст. более 10 мин) или асистолия в любое время, DRI  $> 1,7$ , алкогольный анамнез, плотная консистенция печени) целесообразно использовать гипотермическую комбинированную машинную перфузию для обеспечения достаточного уровня защиты аллографта печени от ишемически-консервационно-реперфузионно повреждения.
4. При соответствии характеристик донора критериям подгруппы высокого риска ( $\geq 2$  критериев: плотная консистенция печени, макростеатоз  $\geq 60\%$ , ИМТ  $\geq 30$ , холодовая ишемия

$\geq 13$  часов, высокий уровень цитолиза (АСТ либо АЛТ  $> 500$  ед/л), признаки системного воспаления у донора, общий билирубин  $> 70$  ммоль/л, потребность в адреналине, массивная прессорная поддержка (норадреналин  $> 1000$  нг/кг/мин или 2 и более прессора одновременно), эпизоды гипотензии (Среднее АД  $< 60$  мм.рт.ст. более 10 мин) или асистолия в любое время, алкогольный анамнез, фиброз печени) целесообразно проведение комбинированной последовательной гипотермической и нормотермической машинной перфузии для защиты аллографта печени от ИКРП и последующей комплексной оценки жизнеспособности.

5. Трансплантаты печени, не соответствующие описанным критериям жизнеспособности на этапе нормотермической перфузии (обязательно: лактат перфузата менее 4,5 ммоль/л через 4 часа перфузии, либо стабильное снижение лактата и уровень лактата менее 4,5 ммоль/л после 6 часов перфузии, а также продукция желчи, при этом разница рН между желчью и перфузатом более 0,05 и рН желчи  $\geq 7,48$ ; разница  $\text{HCO}_3^-$  между желчью и перфузатом более 3,0 и  $\text{HCO}_3^-$  желчи  $> 18$  mmol/l; глюкоза желчи  $< 16$  ммоль/л и разница глюкозы между желчью и перфузатом менее -3,0 либо отношение глюкозы желчи к перфузату  $< 0,67$ ; в дополнение к этому  $\geq 2$  критериев: рН перфузата  $> 7,3$  без необходимости в постоянной инфузии  $\text{NaHCO}_3$ , наличие метаболизма глюкозы перфузата (снижение высокого уровня глюкозы и его стабилизация), стабильная портальная и артериальная гемодинамика ( $> 500$  мл/мин и  $> 150$  мл/мин, соответственно), гомогенность перфузии и мягкая консистенция паренхимы), должны признаваться непригодными к трансплантации.

6. При наличии технической и анатомической возможности целесообразно имплантировать аллографт печени в условиях непрерывной гипотермической оксигенированной либо нормотермической перфузии для минимизации повреждения трансплантата во время вторичной тепловой ишемии и повреждения, связанного с необходимостью повторного охлаждения трансплантата.

## **СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Комбинированная последовательная Гипотермическая оксигенированная и Нормотермическая машинная перфузия трансплантата печени от донора с расширенными критериями: первый в рф опыт применения в клинической практике / С. В. Готье, Н. В. Грудинин, А. Р. Монахов, М. А. Болдырев [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2025. – Т. 27, № 2. – С. 8-22.
2. Комбинированная последовательная ex vivo перфузия трансплантатов печени от доноров С расширенными критериями: современный взгляд на проблему / М. А. Болдырев, Н. В. Грудинин, В. К. Богданов [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2025. – Т. 27, № 2. – С. 189-211.
3. Методы проведения вспомогательного кровообращения при трансплантации печени у пациентов высокого хирургического риска / Д. М. Бондаренко, А. Р. Монахов, С. И. Зубенко, М. А. Болдырев // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2026. – Т. 28, № 1. – С. 69-76.
4. Комбинированная машинная перфузия и безышемическая имплантация печени от доноров высокого риска: первый опыт применения в России / М. А. Болдырев, А. Р. Монахов, Н. В. Грудинин [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2025. – Т. 27, № 4. – С. 8-23.

5. Факторы риска при трансплантации печени от посмертного донора: опыт одного центра / С. И. Зубенко, А. Р. Монахов, М. А. Болдырев [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 7-14.

## ПАТЕНТЫ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

1. Патент № 2812592 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, А61М 1/00. Система и способ вспомогательного кровообращения при хирургических вмешательствах на печени : № 2023118479 : заявл. 13.07.2023 : опубл. 30.01.2024 / Д. М. Бондаренко, А. Г. Сдвигова, С. И. Зубенко [и др.] Болдырев М.А.; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. Патент № 2856618 С1 Российская Федерация, МПК А61М 1/36, А01N 1/143, А01N 1/144. Система и способ прекондиционирования донорской печени ex vivo : заявл. 19.02.2025 : опубл. 24.02.2026 / В. К. Богданов, Н. В. Грудинин, М. А. Болдырев [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АС – анастомотическая стриктура

ДРК – донор с расширенными критериями

ИКРП – ишемически-консервационно-реперфузионное повреждение

ИХ, ИНХ – ишемическая холангиопатия (неанастомотическая)

МП – машинная перфузия

ОПП – острое повреждение почек

ОШ/ОР – отношение шансов/отношение рисков

РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени

СФХК – статическая фармакохолодовая консервация

(D)-HOPE – (двойная) гипотермическая оксигенированная машинная перфузия

BAR – индекс баланса рисков

COR – управляемое кислородное согревание

DRI – индекс риска донора

IFLI – имплантация печени без ишемии

IQR – межквартильный размах

М – среднее

Me – медиана

NMP – нормотермическая машинная перфузия

SWIFT – имплантация печени без вторичной тепловой ишемии

НТК – Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (раствор гистидин-триптофан-кетоглутарат)