

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

На правах рукописи

Болдырев Михаил Александрович

**Комбинированная машинная перфузия трансплантатов печени от доноров с
расширенными критериями**

3.1.14. Трансплантология и искусственные органы

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН,
Готье Сергей Владимирович

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ИЗОЛИРОВАННАЯ И КОМБИНИРОВАННАЯ МАШИННАЯ ПЕРФУЗИЯ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Исторические аспекты развития машинной перфузии трансплантатов печени	14
1.2 Обоснование применение методик машинной перфузии в клинической трансплантации печени	16
1.3 Аппаратное и техническое обеспечение машинной перфузии	28
1.4 Основные виды изолированной машинной перфузии трансплантатов печени	32
1.5 Оценка жизнеспособности трансплантата печени	43
1.6 Безышемическая трансплантация и имплантация печени	46
1.7 Комбинированная машинная перфузия трансплантатов печени	47
1.8 Селекция оптимального метода машинной перфузии трансплантата печени	49
1.9 Резюме	51
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52
2.1 Дизайн исследования	52
2.2 Используемые определения для анализируемых данных	56
2.3 Материально-техническое обеспечение проведения машинной перфузии трансплантата печени	57
2.4 Режим проведения комбинированной машинной перфузии	60
2.5 Особенности имплантации трансплантата в условиях непрерывной перфузии.....	63
2.6 Особенности ведения реципиентов после трансплантации печени	67
2.7 Микроскопическое исследование трансплантатов печени.....	67

2.8 Статистическая обработка полученных данных	68
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ПРОТОКОЛА СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И СЕЛЕКЦИИ МЕТОДА КОНСЕРВАЦИИ ДОНОРСКОГО ОРГАНА И КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ АЛЛОГРАФТА ПЕЧЕНИ	69
3.1 Разработка алгоритма стратификации риска и селекции метода консервации трансплантата печени.....	69
3.2 Разработка критериев оценки жизнеспособности аллогraftа печени.....	74
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАШИННОЙ ПЕРФУЗИИ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ.....	77
4.1 Характеристика машинной перфузии трансплантатов печени	77
4.2 Характеристика неиспользованных трансплантатов печени	79
4.3 Сравнительный анализ характеристик доноров и реципиентов и результатов трансплантации общей группы с использованием машинной перфузии и без таковой.....	81
4.4 Сравнительный анализ характеристик доноров и реципиентов и результатов трансплантации аллогraftов подгруппы среднего риска с использованием машинной перфузии и без таковой.....	88
4.5 Сравнительный анализ базовых характеристик доноров и реципиентов и результатов трансплантации аллогraftов подгруппы высокого риска с использованием машинной перфузии и без таковой.....	94
4.6 Определение факторов, влияющих на развитие ранней дисфункции трансплантата печени	100
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА	106
5.1 Клиническая значимость ранней дисфункции трансплантата печени	106
5.2 Сопоставимость результатов трансплантации печени от доноров с расширенными критериями среднего и высокого риска с использованием машинной перфузии.....	117

5.3 Определение структуры критериев, определяющих развитие ранней дисфункции трансплантата печени	122
ОБСУЖДЕНИЕ	124
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	139
ВЫВОДЫ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	146

ВВЕДЕНИЕ

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 [57, 105, 109]. Ежегодно увеличивающееся количество потенциальных реципиентов и сужение противопоказаний к трансплантации приводят к обострению важной проблемы современной трансплантологии – дефицита донорских органов [2]. 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 [61, 63, 149]. 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 [86, 100, 133].

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 [95, 133]. Машинная перфузия заняла эту нишу благодаря своему выраженному протективному эффекту и возможности комплексной оценки гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного звеньев трансплантата [1, 67, 91].

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) [1]. Кроме того, не определены универсальные и общепринятые критерии жизнеспособности трансплантатов печени, позволяющие безопасно использовать аллогraft 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 аллогraftам 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 аллогraftов 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 аллографтов печени подгруппы среднего и высокого риска позволяет улучшить результаты трансплантации печени от доноров с расширенными критериями.
5. Комплексная оценка жизнеспособности аллографта 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.

ГЛАВА 1. ИЗОЛИРОВАННАЯ И КОМБИНИРОВАННАЯ МАШИННАЯ ПЕРФУЗИЯ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Более чем за 60 лет своего существования трансплантация печени (ТП) преодолела огромный путь от опции «отчаяния» для «безнадежных» пациентов до общепринятой методики, рутинно применяемой во всем мире. Расширение показаний к ТП и широкое распространение метода привело к дефициту органов, что заставляет клиницистов искать варианты решения проблемы наряду с дальнейшим развитием клинической трансплантологии [57, 105, 109]. Расширение показаний к донорству органов и использование так называемых «доноров с расширенными критериями (ДРК)», или маргинальных доноров, в том числе асистолических (АД), помогает субкомпенсировать существующий дефицит, но, к сожалению, ценой компроментации послеоперационных результатов и снижения выживаемости аллографтов и реципиентов [14, 61, 63, 149, 170]. Машинная перфузия (МП) стала ярким примером «хорошо забытого старого» для устранения имеющегося дефицита органов, позволяя не только осуществлять кондиционирование аллографтов перед имплантацией, но и пролонгировать сроки консервации, а также оценивать жизнеспособность трансплантатов *ex-vivo*, позволяя значительным образом расширить рамки приемлемости для ДРК [95, 133].

1.1 Исторические аспекты развития машинной перфузии трансплантатов печени

Первые преклинические исследования, посвященные развитию МП, датируются 1922 (E. Verney) и 1924 (F. Eichholtz) годами. Авторы освещали секреторную функцию изолированной почки собак и влияние на нее параметров проводимой перфузии [54, 165]. Тем не менее, настоящий ранний прорыв произошел 10 годами позже, с разработкой перфузионного аппарата нобелевским

лауреатом, французским хирургом А. Carell и американским летчиком и инженером С. Lingergh. Исследователям удалось поддерживать жизнедеятельность щитовидной железы *ex-vivo* в течение 18 дней [28]. Несмотря на наступившую Вторую мировую войну, ряд авторов сообщали о своих исследованиях в области машинной перфузии: А. Humphries успешно трансплантировал почку собаки после 48-часовой перфузии в 1964 году, F. Belzer увеличил срок динамической консервации почки до 72 часов в 1967 году [24, 78]. Годом позднее была выполнена первая трансплантация почки человеку после *ex-vivo* перфузии [143]. Тем временем, Т. Starzl в 1966 году развернул исследовательскую деятельность по машинной перфузии трансплантатов печени на модели шимпанзе с последующими попытками выполнения трансплантации [37]. F. Belzer и J. Southars из Висконсинского университета представили новый консервирующий раствор в 1986 году, перевернувший мир трансплантации печени и сделавший статическую фармакохолодовую консервацию (СФХК) золотым стандартом для сохранения органов на протяжении более 30 лет [110]. Машинная перфузия была временно забыта из-за своей технической сложности, высокой стоимости и неочевидных преимуществах по сравнению с СФХК.

Из-за роста количества суброптимальных доноров и рост числа аллографтов от асистолических доноров в начале 2000 годов трансплантационное сообщество пришло к выводу, что СФХК недостаточна для защиты органов от последствий ишемически-консервационно-реперфузионного повреждения (ИКРП) [85, 86, 100]. Работы по изучению гипотермической перфузии трансплантатов печени привели к первому клиническому применению гипотермической машинной перфузии в 2010 году группой исследователей из Нью-Джерси под руководством J. Guerrara [74]. Группа из университетской клиники Цюрих (P. Dutkowski, P-A. Clavien и соавт), изучая влияние оксигенации в ходе гипотермической перфузии на аллографты, полученные от АД, продемонстрировали серию случаев успешной трансплантации печени человеку после выполненной гипотермической оксигенированной машинной перфузии в 2013–2014 годах [67]. Параллельно велась активная работа по изучению нормотермической машинной перфузии:

первая успешная трансплантация печени человеку после сеанса нормотермической машинной перфузии была выполнена в 2013 году группой из Оксфорда (R. Ravikumar, P. Friend и соавт.) [91]. Эти знаковые события стали отправными точками для бурного изучения машинной перфузии трансплантатов печени уже в клинической парадигме в ходе второго десятилетия 21 века: рандомизированные клинические исследования (РКИ) продемонстрировали отличные результаты по протекции аллографтов печени при сравнении гипо- и нормотермической машинной перфузии по сравнению с СФХК [97, 106]. Так, с начала 2018–2020 гг. наметился четкий курс смены парадигмы консервации органов в сторону рутинного использования машинной перфузии в изолированном либо комбинированном варианте.

1.2 Обоснование применение методик машинной перфузии в клинической трансплантации печени

Мировой дефицит донорских органов

Как было упомянуто ранее, закономерным следствием расширения показаний к ТП стал острый дефицит аллографтов печени, отмечающийся в большинстве стран мира [2]. Так, согласно отчету научного регистра трансплант-реципиентов, на конец 2023 года в листе ожидания в США находилось 10124 потенциальных реципиента, за год было выполнено 10659 трансплантаций печени, количество включенных в лист ожидания составило 14312 человек, при этом, не дождавшись донорского органа, погибло 942 человека. 4730 пациентов были исключены из листа ожидания, из них 965 пациентов вошли в группу т.н. «too sick to transplant» – тяжесть их состояния и прогрессия заболевания были несовместимы с выполнением трансплантации. Согласно ориентировочным расчетам, в США в среднем умирает, не дождавшись трансплантации, 3 пациента в день, 18 человек в неделю и 79 человек в месяц [105]. Схожие данные представлены и в когорте сети Евротрансплант (Eurotransplant) [57]. На этом фоне неутешительным выглядит прогноз, основанный на анализе базы данных

Объединенной сети обмена органами (United network for organ sharing, UNOS, США) с 2000 до 2009 года с использованием дискретно-событийного моделирования с 2010 по 2030 год, освещенный в работе Orman и соавт.: при сохранении прежних тенденций в селекции органов, учитывая ежегодно возрастающую коморбидность доноров и реципиентов, к 2030 году лишь 44% аллографтов печени будет использовано для последующей трансплантации, что соответствует приблизительно 2230 трансплантациям печени в год [41]. Принимая во внимание динамику и перспективу интенсивного расширения показаний к ТП, а также роста относительного числа заболеваний печени в общей популяции, поиск стратегии безопасного расширения донорского пула становится все более и более актуальной темой.

Расширение критериев к донорству печени

Первым и закономерным шагом расширения донорского пула стало использование доноров с расширенными критериями (ДРК), то есть доноров, аллографты от которых исторически считались непригодными для использования по совокупности причин ввиду ожидаемого ухудшения послеоперационных результатов [7, 15, 60, 63]. Пороговые значения и сочетания критериев ДРК варьируют от работы к работе, а каждая трансплантационная организация на основании имеющихся трудов определяет свои критерии к расширенному донорству [62, 169]. Следует подчеркнуть, что ряд критериев не продемонстрировали свое отрицательное влияние на послеоперационные результаты у реципиентов [49]: так, Kaltenbach и соавт. при анализе базы данных UNOS с 2007 по 2016 годы сообщает об отличной выживаемости реципиентов (93,1% 6-месячная и 90,8% 1-летняя) и низком риске потери трансплантата (OR 0,87, ДИ 0,58–1,30), получивших трансплантат от донора с пиковым АЛТ > 3000 ед/л [159]. Chen и соавт. продемонстрировал незначительное влияние гипернатриемии у донора (> 145 ммоль/л) на выживаемость реципиентов ($p = 0,37$) и послеоперационный прогноз ($p = 0,40$) [53]). Тем не менее, некоторые пункты, например, макровезикулярный стеатоз вносят значительный вклад в повреждения аллографта в ходе статической фармакохолодовой консервации

(СФХК) и последующей реперфузии [7, 92, 171]. По-видимому, сочетание различных критериев субоптимальных доноров вкупе с рядом трансплантационных показателей (способ консервации, тяжесть реципиента, время холодовой ишемии) определяет прогноз при использовании органов от субоптимальных доноров. Так, например, Prasad и соавт. при ретроспективном анализе базы данных научного регистра трансплант-реципиентов и Немецкого регистра трансплантации за 2010-2016 годы и последующей валидации результатов на базе данных научного регистра с 2017-2022 г. (всего в анализ вошли 70374 трансплантации) сообщает о сопоставимых результатах при использовании аллографтов от ДРК (критерии Eurotransplant) (таблица 1) и стандартных доноров [104], в то же время как Pandya и соавт. при анализе 798 случаев трансплантации печени отмечает, что использование аллографтов от АД-ДРК по сравнению со стандартными донорами со смертью мозга ассоциировано с повышенной частотой ранней дисфункции трансплантата (50,9% vs 24,7%, $p < 0,001$) и ишемической холангиопатии (16,4% vs 1,5%; $p < 0,001$).

Таблица 1 – Критерии расширенного донорства печени согласно определению Eurotransplant [44, 104]

Критерий	Значение
Возраст донора, лет	Более 65 лет
Степень макровезикулярного стеатоза, %	Более 40% (биопсия либо визуально)
ИМТ, кг/м ²	Более 30 кг/м ²
Уровень натрия плазмы крови, ммоль/л	Более 165 ммоль/л
Время пребывания в ОРИТ/ИВЛ, дней	Более 7 суток
Время холодовой ишемии, часов	Более 13 часов
Уровень АСТ, ед/л	Более 99 ед/л
Уровень АЛТ, ед/л	Более 105 ед/л
Уровень общего билирубина, мкмоль/л	Более 51 мкмоль/л
Потребность в адреналине, да/нет	Да

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ИМТ – индекс массы тела

В то же время, использование доноров с ДСМ-ДРК при сочетании 3 и более критериев расширенного донорства Евротрансплант либо ДСМ-ДРК с макровезикулярным стеатозом более 33% ассоциировано со снижением

выживаемости реципиента и трансплантата по сравнению со стандартными ДСМ ($p = 0,02$ и $0,08$ и $0,04$ и $0,01$ соответственно). Использование ДСМ-ДРК с менее чем 3 критериями расширенного донорства Eurotransplant не связано со снижением выживаемости реципиента либо трансплантата ($p = 0,30$ и $0,25$ соответственно) [44]. Все более очевидным становится тот факт, что расширение критериев к донорству печени на фоне изолированного использования СФХК не позволяет безопасно увеличивать донорский пул.

Ишемически-консервационно-реперфузионное повреждение.

Ранняя дисфункция и первичное нефункционирование трансплантата печени

Широкое использование аллографтов от ДРК лимитируется повреждением различных звеньев трансплантата печени в ходе его консервации. Повреждение печеночно-клеточного, или гепатоцеллюлярного звена манифестирует ранней дисфункцией трансплантата печени (РДТП) и крайней, необратимой ее степенью – первичным нефункционированием трансплантата печени (ПНФТ) [8]. Основным патофизиологическим механизмом при этом считается ишемически-консервационно-реперфузионное повреждение (ИКРП) аллографта печени, возникающее в результате прекращения кровотока в органе (ишемия) и последующей реперфузии теплой, оксигенированной кровью (реперфузия) на фоне аккумулированных в ходе консервации продуктов анаэробного метаболизма [8, 52, 66]. Несмотря на то, что при СФХК температура органа снижается до 4–6 °С, метаболические реакции в нем не останавливаются полностью, а лишь снижаются до минимальных значений (порядка 10–15%). Основным локусом развития ИКРП считается митохондрия – своеобразный «аккумулятор» клетки [71, 133]. При отсутствии кислорода, как главного акцептора электронов в составе цепи передачи электронов (ЦПЭ), отмечается реверсивная работа ряда метаболических циклов в связи с аккумуляцией продуктов обмена. Так, на II комплексе ЦПЭ (сукцинатдегидрогеназа), который является и компонентом цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), нарастает восстановление фумарата до сукцината, а на I комплексе – восстановления NAD^+ до NADH [83]. Именно сукцинат, как продемонстрировал Chouchani и соавт, является одним из основных маркеров

ИКРП, и степень его аккумуляции коррелирует с выраженностью повреждения. Схематическое изображение функционирования митохондрий в норме и в периоде ишемии представлено на рисунке 1.

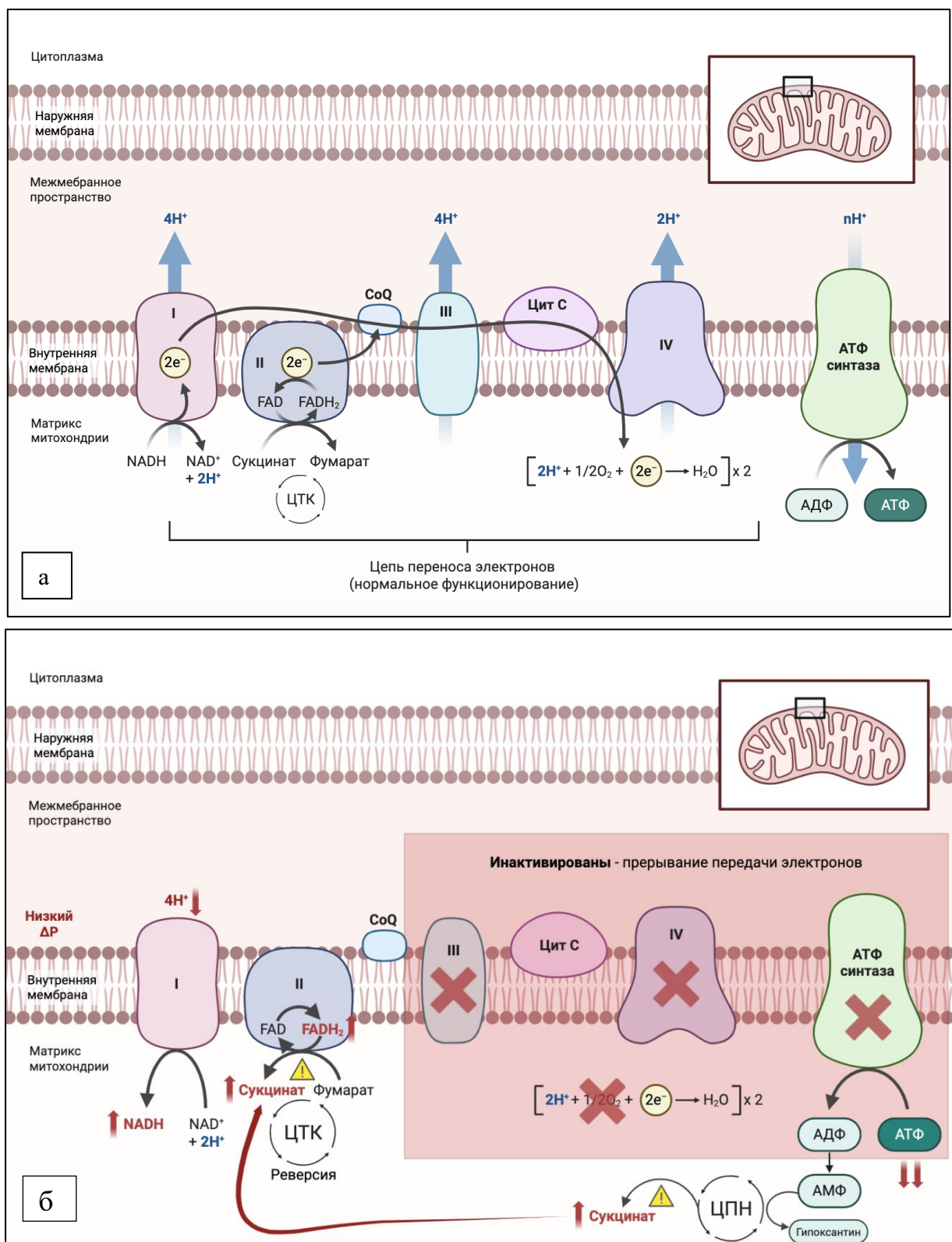


Рисунок 1 – Митохондрия во время нормального функционирования клетки (а) и ее ишемии (б)

Помимо накопления сукцината, ввиду отсутствия тока электронов по ЦПЭ, утрачивается трансмембранный градиент, что делает невозможным главный этап окислительного фосфорилирования – продукция АТФ из АДФ АТФ-фазой на внутренней мембране митохондрий. АТФ окисляется до АДФ, АМФ и инозина. Пируват, ввиду отсутствия кислорода, окисляется до лактата вместо окисления до ацетил-КоА и включения в ЦТК, что определяет закисление среды. Значительно нарушение функционирования и $\text{Na}^+\text{K}^+\text{АТФаз}$, создающие трансмембранный клеточный градиент, ведет к утрате трансмембранного потенциала и отеку клетки [71, 83, 133].

Скорейшее восстановление тока крови в органе кажется закономерным решением для профилактики последствий ишемии. Тем не менее, основное повреждение происходит именно на этапе тепловой окисигенированной реперфузии. В составе ЦПЭ появляется главный акцептор электронов – кислород – и большое количество сукцината начинает окисляться на II комплексе до фумарата, который далее вступает в ЦТК. Большое количество электронов, выделяемое при этом, создает, помимо антеградного, ретроградный ток электронов по ЦПЭ по направлению к I комплексу, что ведет к массивному образованию активных форм кислорода – свободных радикалов, которые и отвечают за массивное повреждение эндотелия и органа во время реперфузии [55, 89, 133]. На фоне дисфункции I комплекса отмечается также нарушение ортоградного тока электронов. Все это потенцирует нарушение продукции АТФ на фоне восстановления нормального кровотока и повышения температуры до физиологических значений, когда темп метаболических реакций выходит на расчетные показатели. В связи с кумулирующим повреждением клеток отмечается продукция цитокинов и молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением, потенцируя активацию воспалительного каскада, адгезии лейкоцитов, активации эндотелия и включение аффлекторного звена иммунной системы в общее повреждение органа. Как итог, лавинообразно нарастающее повреждение эндотелия ведет к его активации, нарушению продукции оксида азота-I (NO) и вазоконстрикции вкупе с микротромбозами, а повреждение других

клеток – к нарушению функционирования органа, проявляющееся РДТП либо ПНФТ, что негативно сказывается на посттрансплантационных прогнозах (рисунок 2) [55, 83, 95, 133].

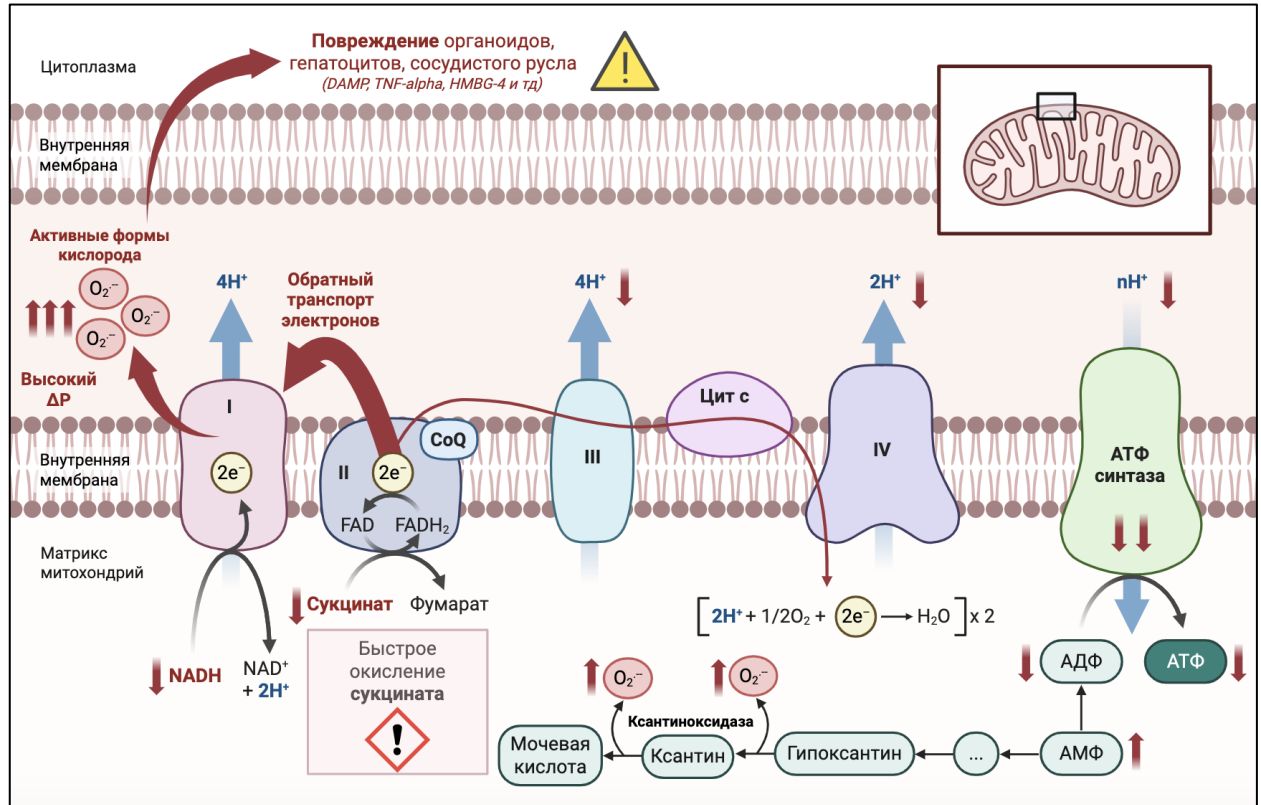


Рисунок 2 – Митохондрия во время тепловой оксигенированной реперфузии

К. Olthoff и соавт, руководствуясь разработанными критериями, докладывают о частоте РДТП 23,2%, при этом летальность у пациентов, вошедших в критерии РДТП была выше, чем у пациентов без РДТП (18,8% vs 1,8%, ОР 10.7, 95% ДИ: 3.6, 31.9, $p < 0.0001$), выше также была и вероятность потери трансплантата (26,1% vs 3,5%, ОР 7.4, 95% ДИ: 3.4, 16.3, $p < 0.0001$). Критерии Olthoff являются «золотым стандартом» для исследований в области машинной перфузии на настоящий момент из-за их простоты (анализируются три наиболее распространенных и доступных для извлечения показателя) и бинарной природы самих критериев. С другой стороны, результаты трансплантации могут варьировать в зависимости от количества достигнутых пунктов критериев РДТП [52, 127], что создает значимую гетерогенность выборки, а сами критерии не

оценивают динамику лабораторных показателей в раннем послеоперационном периоде. Сами критерии РДТП были разработаны в эру СФХК, что создает определенные ограничения по их использованию в отношении трансплантатов после применения машинной перфузии [98]. ПНФТ является крайней степенью повреждения трансплантата и ведет к смерти либо ретрансплантации в течение 7 дней. Следует подчеркнуть, что при использовании оптимальных доноров даже при пролонгированных сроках консервации частота РДТП и ПНФТ остается в пределах допустимых значений, что обуславливает чрезвычайную важность ИКРП в контексте использования аллогraftов от субоптимальных доноров [33, 79].

Ишемическая холангиопатия трансплантата печени

Повреждение холангиоцеллюлярного звена аллогraftа печени, то есть перибилиарных желез и холангиоцитов, выстилающих желчные протоки, ведет к их некрозу и развитию на более поздних сроках (как правило, 3–6 месяцев, до 12 месяцев после ТП) ишемических неанастомотических стриктур – состоянию, известному как ишемическая холангиопатия (ИХ). К ним, как правило, не относят билиарные осложнения вследствие тромбоза печеночной артерии. ИХ встречается у 10–30% реципиентов, чаще всего при использовании аллогraftов от асистолических доноров (АД, около 16%, диапазон 8–38%) и крайне редко при использовании ДСМ-трансплантатов (до 3%) [17, 43]. ИХ может быть бессимптомной (в 12% случаев) с незначимыми отклонениями в лабораторных тестах либо манифестной с синдромом холестаза, эпизодами холангитов и дисфункцией трансплантата и требует многочисленных вмешательств по стентированию стриктур и дренированию протоков: в среднем в течение первых 2 лет реципиентам с ИХ требуется до 12 эндоскопических либо чрескожных процедур (диапазон, 0–21). Около 65% реципиентов нуждаются в ретрансплантации в отдаленном периоде, а смертность может достигать 20–30% [29, 32]. Классификация ИХ была предложена Croome и соавт. на основании анализа 770 трансплантаций печени (ТП) от асистолических доноров с 1999 по 2020 год и включает в себя 4 основных типа ИХ [29]. Повреждение

холангиоцитов в ходе ИКРП протекает по аналогичному гепатоцитам сценарию. Холангиоциты, в свою очередь, теряют способность к модификации «печеночной» желчи в «протоковую»: нарушение секреции бикарбонат-анионов в просвет желчных протоков (ЖП) ведет к утрате т.н. бикарбонатного зонтика – главной линии защиты биларного эпителия от агрессивной среды желчи, в особенности желчных кислот, а снижение секреции фосфолипидов ведет к нарушению формированию мицелл, в которые включаются агрессивные желчные кислоты. Как итог, исходное ИКРП холангиоцеллюлярного звена дополняется вторичным повреждением токсичной желчью, что и определяет большую встречаемость ИХ в группе ДРК. [17, 43, 67, 134] Исторически считалось, что это связано с большей восприимчивостью холангиоцитов к тепловой ишемии. Однако, согласно исследованию Shi и соавт. и Cursio и соавт., холангиоциты, по сравнению с гепатоцитами, более чувствительны к реперфузии (то есть к ИКРП), но более устойчивы к ишемии *per se* [40, 102]. Таким образом, защита билиарной системы трансплантата от последствий ИКРП является одним из важнейших аспектов, обеспечивающих долгосрочную выживаемость трансплантатов без потребности в регулярных интервенциях.

Стеатоз трансплантата печени

Стеатоз печени становится все более частой находкой во время эксплантации печени от посмертного донора [142] из-за пандемии ожирения (к 2030 году до 86% взрослого населения США будут иметь ожирение в той или иной степени) и метаболически-ассоциированных заболеваний печени (например, неалкогольного стеатогепатита, встречающегося у 10-24% взрослой популяции западных стран) [111]. Стеатоз трансплантата печени на протяжении многих лет считался одним из главных факторов риска ранней дисфункции и первичного нефункционирования аллогraftа. Использование трансплантатов с микровезикулярным стеатозом и макровезикулярным стеатозом менее 30% на настоящий момент считается безопасным и не увеличивает частоту РДТП и ПНФТ, несмотря на то, что в ряде работ описывается увеличение частоты РДТП, постреперфузионного синдрома (ПРС) и острого повреждения почек (ОПП) при

использовании аллографтов с макростеатозом более 30% [46, 50]. В противовес этому, использование аллографтов со средним (30–60%) и тяжелым (более 60%) макростеатозом может восприниматься как относительное противопоказание ввиду умеренного либо высокого риска развития РДТП, ПНФТ и ОПП, что вкуче ведет к снижению выживаемости реципиента и трансплантата [69, 142]. Анализ базы данных научного регистра реципиентов после трансплантации (Scientific Registry of Transplant Recipients, SRTR) показал, что наличие макростеатоза более 30% уменьшает шанс использования печени на 87–95%, а трансплантация таких аллографтов увеличивает риск РДТП либо ПНФТ на 53% [80]. Аллографты с умеренным макростеатозом (30-60%) считаются пограничными: при учете баланса донорских и реципиентских факторов риска при их использовании можно достичь приемлемых результатов. Так, Chavin и соавт. не отметили ни одного случая ПНФТ и 35% РДТП с 81% 1-летней выживаемостью трансплантата [132, 139]. Использование аллографтов со стеатозом более 60% – нечастое явление, и большинство центров рутинно отказываются от таких органов из-за высокого риска неприемлемых результатов. Так, Gabrielli и соавт. докладывают о частоте ПНФТ и РДТП 22% и 60% соответственно и однолетней выживаемостью трансплантата 67%. Следует отметить малое число пациентов в выборках ($n < 20$), что подчеркивает распространенную тенденцию к отказу от использования трансплантатов с тяжелым макростеатозом [142]. Менее благоприятные результаты использования органов с умеренным и выраженным макростеатозом связаны с их высокой восприимчивостью к ИКРП (при наличии линейной зависимости от выраженности макростеатоза): накопление липидов сопровождается повреждением ядра клетки, митохондриальной дисфункцией, нарушением β -окисления жирных кислот и повышенным образованием активных форм кислорода а также повышенной активацией эндотелиальных клеток и клеток Купфера; в аллографтах с высоким макростеатозом снижен синтез АТФ на фоне хронического истощения его запасов, что усугубляет энергетический дефицит клетки [75, 138]. Наличие крупной жировой вакуоли приводит к увеличению гепатоцита в размере, обструкции синусоидов и нарушении

печеночной микроциркуляции. Это обостряется во время реперфузии аллогraftа с разрушением мембран гепатоцитов и выходу жировых вакуолей во внеклеточное пространство, что усугубляет и без того нарушенную микроциркуляцию вкупе с дисбалансом синтеза эндотелина и оксида азота [69, 75]. Так, использование аллогraftов с умеренным и высоким макровезикулярным стеатозом является нерешенной проблемой донорства с расширенными критериями с эру СФХК.

Постреперфузионный синдром

Постреперфузионный синдром (ПРС) – жизнеугрожающее состояние, возникающее интраоперационно после снятия зажима с воротной вены и пуска кровотока в трансплантате печени. ПРС сопровождается сердечно-сосудистыми (снижение артериального давления и сердечного выброса, брадикардия вплоть до асистолии) и метаболическими нарушениями, что вкупе может негативно влиять на течение послеоперационного периода и выживаемость реципиента. Встречаемость ПРС варьирует от 12% до 77%. Впервые ПРС был описан Aggarwal и соавт [121] как снижение среднего АД более чем на 30% от исходного значения в течение более 1 минуты, возникающее в первые 5 минут после реперфузии аллогraftа печени. В дальнейшем Hilmi и соавт. модифицировали это определение, разделив ПРС на среднюю и тяжелую стадии [150]. Патогенез ПРС многофакторный и связан с быстрым поступлением в сердце и в системный кровоток порции холодного раствора, обедненного кальцием, богатого калием и провоспалительными цитокинами. Системная воспалительная реакция, вазодилатация, нарушение насосной и проводящей функций сердца обуславливают развитие жизнеугрожающих форм ПРС [65].

Основные факторы риска развития ПРС можно разделить на донорские (время холодовой ишемии, возраст донора, индекс риска донора, степень макровезикулярного стеатоза, большой размер аллогraftа) и реципиентские (возраст, балл MELD, уровень калия, кальция, креатинина, низкий гемоглобин, фульминантная печеночная недостаточность как показание к трансплантации и так далее) [65, 120]. Ряд авторов отмечают влияние ПРС на частоту

послеоперационных осложнений: так, Sahmeddini и соавт. при анализе результатов 1182 трансплантаций печени (ТП) сообщают об увеличении частоты острого повреждения почек с потребностью в ЗПТ (18% и 3,2%, $p < 0,001$), постоперационного делирия (10,5% и 5,1%, $p = 0,001$), койко-дню в ОРИТ (8 vs 9 дней, $p = 0,014$) и смертности (из-за ПНФТ: 1 vs 9%, из-за сепсиса: 3,7% vs 15,7%, $p < 0,001$) у пациентов с ПРС [130, 140]. Следует отметить, что одним из протективных эффектов машинной перфузии (МП) является снижение частоты ПРС [70, 114].

Недостатки статической фармакохолодовой консервации

Несмотря на бурное развитие трансплантации печени с момента ее первого применения в клинической практике до настоящего времени, способ консервации органов практически не менялся до начала прошлого десятилетия. Статическая фармакохолодовая консервация (СФХК) до сих пор является самым простым и экономически выгодным способом консервации аллографтов солидных органов, позволяющим обеспечить безопасное хранение органа на срок до 10–12 часов [90]. Протективный эффект СФХК достигается за счет комбинации гипотермии (4–6 °С, так называемый Q_{10} -эффект) и специальных консервирующих растворов, что позволяет считать СФХК методом выбора для органов от доноров стандартного риска. Тем не менее, протективный потенциал СФХК недостаточен, когда речь идет об аллографтах от ДРК. ИКРП нивелируется оптимальным качеством органа, в то же время ведя к массивному его повреждению в изначально компроментированном аллографте, и, как следствие, к развитию РДТП, ПНФТ и ИХ [10, 94]. Кроме того, использование СФХК у ДРК существенно лимитирует срок холодовой ишемии: так, в своей работе Mathur и соавт. и Abt и соавт. описывают возрастание риска потери трансплантата с каждым последующим часом СФХК у АД (ОР 1.06, $p < 0.001$ и ОР 1.17, соответственно) [47, 144]. Prete и соавт. подтверждают этот довод: каждый дополнительный час СФХК повышает риск потери трансплантата на 3,4% (ОР 1.034, $P < 0.001$), а общий срок СФХК более 7 часов способствует увеличению времени госпитализации (ОШ, 2.05, 95% ДИ 1.57–2.67 для 13–14 часов) [73, 145].

Наиболее губительно время СФХК для аллографтов с умеренным и выраженным стеатозом [112]. Таким образом, роль СФХК в консервации органов от ДРК уменьшается с развитием динамической консервации, оставаясь, тем не менее, актуальной опцией для идеальных аллографтов либо для краткосрочной консервации маргинальных аллографтов, когда транспортировка устройства для перфузии в донорский стационар (т.н. подход upfront, далее – инициальный подход) связана с логистическими и экономическими трудностями.

1.3 Аппаратное и техническое обеспечение машинной перфузии

Проведение перфузии с помощью аппарата искусственного кровообращения

Наиболее простой и доступный для большинства начинающих программ способ проведения машинной перфузии заключается в использовании аппарата искусственного кровообращения (АИК) и модифицированного одноразового комплекта расходных материалов для проведения процедуры ИК. Подобный подход отличается своей экономической эффективностью по сравнению с заводскими устройствами (стоимость коммерческого аппарата может достигать €62 000 (XVIVO Liver assist, Швеция), аренда – до €30000 в год (аппарат OrganOx Metra) а одноразового комплекта – €6700 и €7200 соответственно) [38, 39] и доступностью на территории России. На данный момент не существует универсальной и единой схемы контура для проведения перфузии на основе одноразового комплекта для проведения ИК. Отрицательной стороной данного подхода является необходимость в ручном управлении и постоянном контроле за параметрами перфузии ввиду отсутствия специализированного программного обеспечения.

Коммерческие аппараты для проведения машинной перфузии трансплантатов печени

С развитием и широким внедрением в клиническую практику машинной перфузии аллографтов печени на рынке стало появляться все большее количество специализированных устройств для выполнения этой задачи. Представленные на

данный момент аппараты можно классифицировать в зависимости от выполняемых задач, способу дренирования венозной крови, типу резервуара, возможности транспортировки и т. д. (рисунок 3).



Рисунок 3 – Коммерческие аппараты для проведения машинной перфузии трансплантатов печени. Воспроизведено с разрешения автора (R. Porte и соавт.)

Высокая стоимость как самих аппаратов, так и расходного материала, ставит вопрос о целесообразности и экономической эффективности данного подхода по сравнению с адаптированным комплексом для проведения машинной перфузии.

Состав перфузата

Потребность гепатоцитов и холангиоцитов в кислороде экспоненциально снижается при понижении температуры аллогraftа [126]. При температурном режиме перфузии ниже 20 °C объема растворенного в перфузате (при условии его активной оксигенации) кислорода достаточно для обеспечения аэробного метаболизма в тканях без необходимости добавления переносчиков кислорода. Последние, по утверждению Vodewes и соавт., приобретают свое значение при повышении температурного режима перфузии выше 20 °C и необходимы для обеспечения нормального функционирования аллогraftа [113, 133]. Таким образом, для гипотермического режима перфузии используются модифицированные консервирующие растворы, а для нормотермического режима

– перфузат на основе эритроцитарной массы либо переносчиков кислорода на основе гемоглобина (ПКОГ) [71, 95, 133]. Последние выгодно отличаются от эритроцитарной массы более низкой стоимостью и доступностью, а также независимостью от донорского ресурса центров крови. Кроме того, эритроциты, будучи термолабильными клетками, разрушаются из-за повышенной хрупкости их мембраны при температуре ниже 15 °С. ПКОГ же может использоваться при всех температурных режимах, допуская, таким образом, возможность проведения комбинированной последовательной гипотермической-нормотермической перфузии без необходимости смены перфузата [124, 152]. Большинство исследований, посвященных гипотермической оксигенированной машинной перфузии, используют раствор Висконсинского университета (Belzer Machine Perfusion Solution, Belzer MPS) с или без добавления различных компонентов в качестве перфузата [16, 72, 96, 134]. Применение альтернативных растворов (гистидин-триптофан-кетоглутарат, Histidine-tryptophan-ketoglutarate, НТК) с добавлением коллоидных компонентов (например, альбумина) для создания коллоидно-осмотического давления не является распространенной практикой, но, тем не менее, описывается рядом авторов [56]. Модифицированный раствор НТК «Custodiol-N» с добавлением хелаторов железа и измененным составом аминокислот используется при проведении управляемого кислородного согревания (controlled oxygenated rewarming, COR) [34]. В немногочисленных исследованиях, посвященных гипотермической машинной перфузии, используется раствор «Vasosol», созданный на базе раствора Висконсинского университета и содержащий дополнительно вазодилататоры (простагландин E1, нитроглицерин) и антиоксиданты (ацетилцистеин) [118]. При нормотермическом режиме перфузии исторически используется перфузат на основе эритроцитарной массы, растворов альбумина либо желатина и различных электролитов, нутриентов (аминокислоты), глюкозы и тд, имитируя тем самым исходный состав крови [116, 141]. Liu и соавт. описывают возможность добавления в состав перфузата свежезамороженной плазмы [58]. Все более популярным, особенно в контексте комбинированных протоколов (при сочетании нескольких режимов

перфузии, как правило, гипотермическая оксигенированная и нормотермическая перфузия, соединенные управляемым кислородным согреванием), становится использование ПКОГ вместо эритроцитарной массы на всех этапах [136]. Следует подчеркнуть субъективность и широкую вариативность перфузионных растворов в различных исследованиях, в то же время практически отсутствуют работы, сравнивающие целесообразность применения тех или иных компонентов.

Потенциальные осложнения машинной перфузии

Особенностями гипотермического режима перфузии является сниженный метаболический потенциал аллографта (до 15–20% от исходного) и безопасное для трансплантата изменение метода консервации с динамической на СФХК при каких-либо проблемах либо нарушениях работы перфузионного аппарата. Одним из потенциальных осложнений является повреждение интимы и эндотелия печеночной артерии с последующей дистальной диссекцией при ее канюляции либо тромбозом, когда используется двойная (через порталную и артериальную системы) гипотермическая оксигенированная машинная перфузия [146]. Инфицирование перфузата (в результате трансмиссии инфекции от донора либо от персонала во время проведения перфузии) и самого аллографта в процессе перфузии может достигать 10%, летальность при этом может достигать 35% [68]. При нормотермическом режиме машинной перфузии аллографт находится в своем полном метаболическом статусе. Прерывание перфузии из-за технических неисправностей либо ошибок персонала ведет к возникновению тепловой ишемии, необходимости повторной консервации с использованием СФХК и, как следствие, повторным ИКРП. Нарушение методологии перфузии, например гипоксия из-за недостатка подачи кислорода, нарушение артериальной либо порталной перфузии из-за некорректного положения канюли, несвоевременная коррекция метаболических и электролитных расстройств может вести к повреждению аллографта.

1.4 Основные виды изолированной машинной перфузии трансплантатов печени

Применение относительно фармакохолодовой статической консервации (инициальный и постишемический подходы)

Все имеющиеся на данный момент методы проведения машинной перфузии, в зависимости от времени их инициации с момента начала холодовой ишемии, подразделяются на два основных вида: инициальный (оригинальный термин – upfront) и постишемический (от англ. end-ischemic; альтернативное наименование – back-to-base) подходы. В первом случае перфузия начинается в донорском стационаре, сразу же после эксплантации аллогraftа и его обработки. Время холодовой ишемии, как правило, не превышает 60–90 минут. После подключения органа устройство для перфузии вместе с аллогraftом перемещается в стационар реципиента. В случае постишемического подхода, как следует из названия, аллогraft печени эксплантируется, упаковывается и транспортируется в стационар реципиента в условиях СФХК и подключается к перфузии после более длительного периода холодовой ишемии, сильно варьирующего в зависимости от условий и правил распределения органа [10, 16, 95, 106]. Очевидным преимуществом инициального подхода является сокращение периода холодовой ишемии до показателей, недостижимых без использования машинной перфузии (до 1–2 часов) [97]. С другой стороны, наличие и необходимость транспортировки полностью автономного аппарата для перфузии в донорский стационар и обратно может быть крайне затруднительным моментом [16, 133]. В противовес инициальному методу, концепция постишемической перфузии выглядит довольно удобной опцией, не требующей транспортировки аппарата для перфузии и команды в донорский стационар и обратно, что позволяет использовать технически более простые (и, как следствие, более дешевые) аппараты. Тем не менее, время холодовой ишемии в этом случае в несколько раз превышает таковое при инициальном подходе, что накладывает основные ограничения в использовании этой техники [95, 97]. В мировой

литературе описаны комбинации различных методов перфузии и инициального и постишемического подходов, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [12, 80, 97]. Выбор оптимальной стратегии перфузии должен проводиться с учетом как донорских, так и реципиентских факторов, а также материально-технического оснащения стационаров и донорской службы.

Гипотермическая и гипотермическая оксигенированная машинная перфузия

Проведение машинной перфузии в гипотермическом (менее 12 °C) режиме является простым в выполнении и наименее экономически обременительным методом динамической консервации аллографтов печени. В условиях гипотермии метаболизм аллографта не превышает 15–20% от расчетного, что позволяет использовать более простые перфузионные среды. Кроме того, необходимость постоянного мониторинга состава перфузата (в частности содержания различных метаболитов) не так актуальна, как при нормотермическом режиме, что делает сам процесс перфузии менее трудозатратным [1, 71, 133, 134]. Сниженный метаболизм также позволяет безопасно проводить перфузию только через систему воротной вены, не выполняя потенциально опасный этап канюляции печеночной артерии [51, 103]. С другой стороны, редуцированный метаболизм не позволяет провести полноценную оценку жизнеспособности аллографта и, как следствие, оценить безопасность трансплантации конкретного органа [22]. Перфузионное давление в системе воротной вены не превышает 3–5 мм.рт.ст., а рядом исследователей заявляется о необходимости поддержания давления ниже 3 мм.рт.ст. для защиты портального эндотелия от повреждения избыточным давлением. Давление в артериальной системе (когда используется артериальная перфузия), как правило, не превышает 25–30 мм.рт.ст.. Сниженный метаболизм позволяет воздержаться от обязательного использования переносчиков кислорода: растворенного в перфузионном растворе кислорода хватает для обеспечения должного уровня метаболизма в клетках аллографта [71, 133, 134]. В настоящее время в клинической практике выделяют два основных вида гипотермической машинной перфузии: гипотермическая машинная перфузия с добавлением кислорода (HMP-O₂, hypothermic machine perfusion-O₂) и

гипотермическая оксигенированная машинная перфузия (HOPE, hypothermic oxygenated machine perfusion). Главное отличие двух видов перфузии заключается в активной оксигенации перфузата: в НМР-О₂ производится предварительная оксигенация перфузата до значений pO_2 600–800 мм рт.ст., после чего начинается перфузия без активной дотации кислорода [119]. Различные методики проведения гипотермической перфузии представлены на рисунке 4.

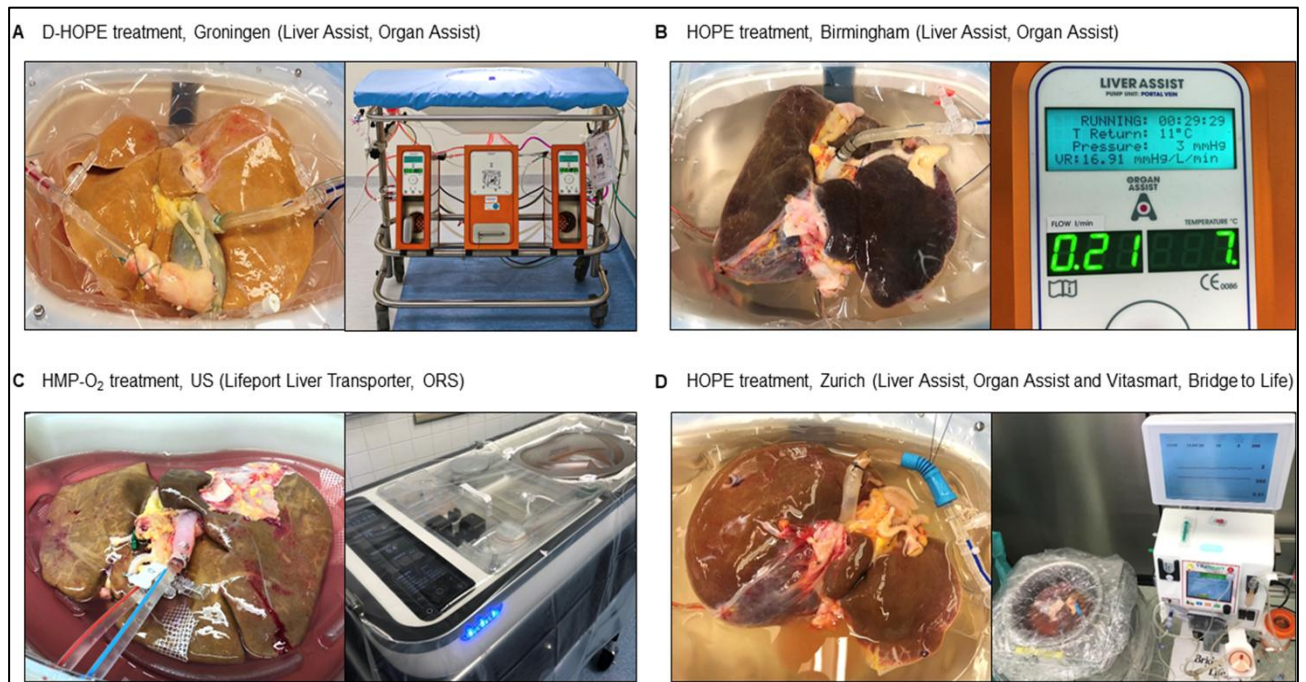


Рисунок 4 – Различные методики проведения гипотермической перфузии [71]

НМР-О₂ активно изучалась группой из Нью-Джерси (Guarotta и соавт) [119]. Для перфузии использовался раствор «Vasosol», а сама перфузия проводилась по прибытии аллогraftа в центр (постишемическая техника). Более поздние работы той же исследовательской группы, посвященные НМР-О₂, описывали технику подключения трансплантата в донорском стационаре с преоксигенацией перфузата до значений pO_2 400–600 мм.рт.ст. и непрерывной перфузией на протяжении всей транспортировки и вплоть до окончания гепатэктомии у реципиента [119]. Техника HOPE же подразумевает активную оксигенацию на протяжении всей перфузии и чаще всего используется в постишемическом формате в реципиентском стационаре в течение нескольких часов (как правило, до момента готовности к имплантации) [71, 131]. Чаще всего

для перфузии используется заводской раствор (UW-MPS) либо модифицированные в центре кристаллоидные (НТК с добавлением альбумина либо желатина) растворы [71, 133, 134]. Классический НОРЕ подразумевает только портальную перфузию, а модифицированная версия «двойного» НОРЕ (dual-НОРЕ, D-НОРЕ), подразумевает совместную порто-артериальную перфузию [67, 95, 103, 133]. Внедрение гипотермической перфузии в клиническую практику началось с фундаментальной работы Guarrera и соавт. в 2012 году [74]. В ней авторы сообщают об успешном использовании постишемической НМР-О₂ в течение 3–7 часов у 20 реципиентов при кондиционировании аллографтов печени с последующим сравнением с когортой, получившей органы со стандартной СФХК-консервацией. В обеих группах не отмечено ни одного случая ПНФТ, частота ранней дисфункции составила 5% в группе НМР-О₂ и 25% в группе СФХК ($p = 0,08$). Статистической значимости достигло время госпитализации (10.9 ± 4.7 дней в группе НМР vs. 15.3 ± 4.9 дней в группе СФХК, $p = 0.006$) и пиковый уровень трансаминаз и общего билирубина (НМР-О₂ vs СФХК, АСТ: 1154 ± 79.5 vs 3339 ± 755.1 ед/л, $p = 0.011$, АЛТ: 560.0 ± 79.5 vs 1358 ± 270.2 ед/л, $p = 0.044$). Исследование PILOT, организованное той же группой исследователей, продемонстрировало схожие результаты: из 179 рандомизированных пациентов 90 получили аллографт после НМР-О₂, а 89 – аллографт после СФХК. Риск потери трансплантата по шкале L-GrAFT7 ($p=0.024$) и частота неинфекционных неблагоприятных событий ($p = 0,044$) был ниже в группе НМР-О₂. Частота ранней дисфункции (7% vs 12%, $p = 0,37$) не достигла статистической значимости, но следует отметить, что исследование имело дизайн «non-inferiority» и не было смоделировано для определения НМР-О₂ как превосходящей СФХК методики [119]. Учитывая данные проведенных исследований, протективный потенциал НМР-О₂ невелик по сравнению с методикой НОРЕ. По-видимому, положительный эффект связан с постоянным перфузионным потоком в портальной и артериальной системах, что предотвращает активацию эндотелия посредством напряжения сдвига [64, 117]. Постоянная перфузия, в свою очередь, способствует так называемому «wash-out» феномену, связанному как с

«вымыванием» продуктов анаэробного метаболизма, что также может иметь положительный протективный эффект, так и с «вымыванием» высвобождающихся из клеток аллогraftа трансаминаз, что может искажать результаты исследований, где в качестве конечных точек выбран уровень АСТ и АЛТ как суррогатного маркера ИКРП [95, 101, 133].

Гипотермическая оксигенированная машинная перфузия – самая распространенная и изученная на данный момент техника гипотермического режима перфузии, продемонстрировавшая свой мощный протективный эффект даже в отношении аллогraftов, полученных от доноров с остановкой эффективного кровообращения [97]. По современным представлениям, механизм эффективности НОРЕ связан с оксигенированным кондиционированием аллогraftа печени: постоянное насыщение перфузата большим количеством кислорода позволяет восстановить ток электронов по цепи передачи электронов, способствуя возобновлению окислительного фосфорилирования и утилизации, накопленного в периоде холодовой и тепловой ишемии сукцината и NADH. В экспериментальных работах ряд авторов продемонстрировали нарастание содержания АТФ в 2-15 раз от исходного уровня с последующим ингибированием окислительного фосфорилирования по типу обратной связи через 60–90 минут активной оксигенированной перфузии в гипербарических условиях (pO_2 более 70 кПа) в то же время меньшие значения pO_2 либо меньшая продолжительность оксигенации ведут к снижению протективного эффекта [77, 151]. Вышеуказанные процессы, протекающие в холангиоцитах, позволяют последним сохранить свою жизнеспособность и защититься от токсичной желчи за счет формирования «бикарбонатного зонтика» и модификации качественного состава желчи. Для реализации протективного потенциала НОРЕ достаточно короткого сеанса в течение 60–90 минут. Схематическое изображение протективного эффекта НОРЕ представлено на рисунке 5 [11, 95, 133, 134].

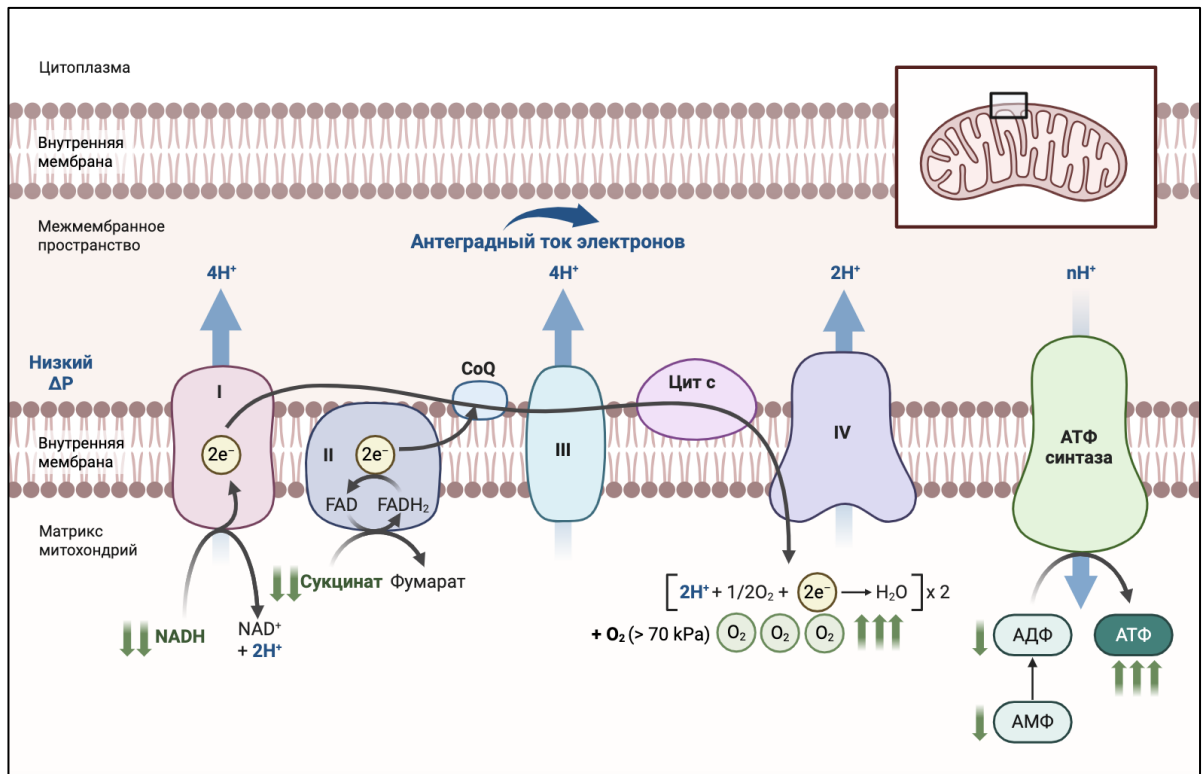


Рисунок 5 – Митохондрия во время проведения гипотермической оксигенированной перфузии

Первое клиническое исследование и трансплантация аллографта после сеанса NOPE, было опубликовано в 2014 году Dutkowski и соавт. Авторы проанализировали опыт трансплантации аллографтов от АД со средней тепловой ишемией 38 минут 8 реципиентам, демонстрируя отличные результаты при сравнении с когортой стандартных доноров со смертью мозга (ДСМ): не было зафиксировано ни одного случая потери аллографта в срок 6 месяцев, ПНФТ, РДТП и ишемической холангиопатии в обеих группах [67]. Вслед за этим группой университетской клиники Гронинген была разработана альтернативная версия D-NOPE. В первом РКИ van Rijn и соавт. сравнивали результаты трансплантации аллографтов от АД после D-NOPE и после СФХК. Ишемическая холангиопатия (ИХ) развилась у 6% пациентов в группе перфузии и у 18% в группе СФХК ($p=0.03$). Частота постреперфузионного синдрома (12% против 27%) и ранней дисфункции трансплантата печени (РДТП, 26% против 40%) также была ниже в группе машинной перфузии [70]. Schlegel и соавт. в РКИ, посвященном классическому NOPE, сопоставляли результаты трансплантации аллографтов от доноров со смертью мозга после NOPE ($n=85$) и СФХК ($n=85$). Несмотря на то,

что исследование изначально не достигло первичной конечной точки (наличие хотя бы одного осложнения Clavied-Dindo $> III$ на пациента, 54,1% против 51,8%, ОШ 0.91, 95% ДИ 0.50-1.66; $p = 0.76$), при проведении «post-hoc» анализа были обнаружены статистически значимые различия по количеству осложнений в пользу группы с проведением NOPE (ОР 0.26, 95% ДИ 0.07-0.77, $p = 0.027$). Кроме того, потеря аллогraftа из-за осложнений, связанных с трансплантатом, не возникла ни в одном случае в группе NOPE и произошла в 7% в группе контроля ($p = 0.004$) [11]. Положительный эффект двойной гипотермической оксигенированной машинной перфузии (D-NOPE) по сравнению с классическим NOPE не раз изучался рядом групп. Несмотря на теоретическое преимущество ввиду артериальной перфузии, которая, по всей видимости, должна оказать дополнительный протективный эффект в отношении билиарного дерева, на практике статистически значимой разницы не определяется между двумя методиками [51, 82, 103]. Следует подчеркнуть, что желчные протоки так же получают свое кровоснабжение и из портальной системы, однако в *in-vivo* условиях низкой оксигенации портальной крови не хватает для полноценного кровоснабжения холангиоцитов, что вызывает деструктивные и ишемические изменения с их стороны в случае нарушении артериального кровотока. В условиях сниженного метаболизма ключевое значение имеет сам факт билиарной перфузии, нежели ее источник, а сниженная потребность в кислороде позволяет ограничиться только портальной перфузией. В своей экспериментальной работе на лабораторных мышах Schlegel и соавт. ярко продемонстрировали равномерную и достаточную перфузию общего желчного протока уже через 5 минут изолированной портальной перфузии аллогraftов печени [82]. Клинические исследования подтверждают указанную концепцию: Koch и соавт. при ретроспективном анализе 181 трансплантации печени с последующей псевдорандомизацией (NOPE $n = 90$, D-NOPE $n = 93$) пришли к выводу, что выживаемость пациента (81,7% vs 81,7%, $p=0,990$), трансплантата (91.2% vs 93.3%, $p = 0.893$) и количество ишемической холангиопатии (ИХ, 10,96% vs 8,22%, $p = 0.574$) не достигло статистических различий в двух группах [103].

Эффективная протекция большинства аллографтов печени в ходе НОРЕ омрачается наличием случаев первичного нефункционирования, тяжелой ранней дисфункции и ишемической холангиопатии трансплантатов. [11, 95, 133, 134]. Сильное повреждение органа в ходе первичной тепловой и холодовой ишемии (особенно в случае тяжелого стеатоза) может быть необратимым даже при использовании кондиционирования с использованием НОРЕ. Так, оценка жизнеспособности аллографтов печени занимает особое значение в выборе перфузионной стратегии консервации. Рядом групп исследовались различные параметры перфузата: Рагпо и соавт. при изучении уровня АСТ, АЛТ, ЛДГ, лактата, глюкозы и рН каждые 30 минут перфузии обнаружили следующие закономерности: все показатели, кроме лактата, коррелировали с частотой развития РДТП, при этом уровень АЛТ на 90 минуте перфузии достиг максимальной взаимосвязи (ROC-анализ: 0,84). Показатели существенно различались у аллографтов с макростеатозом более 30%. Тем не менее, при проведении многофакторного анализа, единственным фактором, коррелирующим с развитием РДТП, был уровень макростеатоза более 30% (ОШ 5.44; 95% ДИ 1.05-28.21; $p = 0.04$) [115]. Так, редуцированный метаболизм аллографта в условиях гипотермии существенно снижает прогностическую способность метаболитов, в связи с чем последние не используются для оценки пригодности аллографта на данный момент. Крайне перспективным выглядит определение маркера повреждения трансплантата – флавин-моноклеотида (ФМН), представляющего собой компонент I комплекса ЦПЭ. При реоксигенации даже в условиях гипотермии в случае выраженного повреждения органа ФМН диссоциирует от I комплекса и начинает определяться в перфузате с помощью флуорометрии или масс-спектрометрии. Eden и соавт. при проведении мультицентрового валидационного исследования был проведен анализ 473 образцов перфузата на 60 минуте НОРЕ или D-НОРЕ. Уровень ФМН, измеряемый с помощью масс-спектрометрии либо флуорометрии, коррелировал с потерей трансплантата из-за ПНФТ либо ишемической холангиопатией ($p < 0.0001$) [22]. Тем не менее, роль ФМН в клинической практике на данный момент не определена ввиду необходимости наличия специализированного оборудования для его выявления.

Управляемое кислородное согревание

Еще один вид повреждения, возникающий при консервации аллографта печени – так называемое «rewarming injury», или тепловое повреждение, связанное с резким изменением температуры аллографта за короткий промежуток времени. Это наблюдается, как правило, при имплантации и тепловой реперфузии в организме реципиента либо при начале нормотермической машинной перфузии ex-vivo [35, 99]. Большинство авторов сходятся во мнении, что повреждение в данном случае опосредовано митохондриальной дисфункцией и выходом ионов кальция вкупе с нарушением окислительного фосфорилирования в условиях возрастающей с подъемом температуры потребности клеток в кислороде и АТФ и массивной продукцией свободных радикалов кислорода и азота на I комплексе митохондрий [99, 128]. Логичным решением выглядит постепенное этапное согревание органа в условиях высокой оксигенации [6]. Группа исследователей из университетской клиники г. Эссен предложили способ кондиционирования трансплантата, получивший название управляемое кислородное согревание (controlled oxygenated rewarming, COR). COR во всех исследованиях проводился в постишемическом формате. В условиях высокой оксигенации проводилась 90-минутная перфузия с постепенным повышением температуры до 20 °C и последующим охлаждением до ~16 °C. В работе, посвященной первому клиническому применению COR, Нoyer и соавт. демонстрируют снижение пикового уровня АСТ на 50% (563.5 против 1204 ед/л, $p = 0.023$) по сравнению с группой контроля – СФХК. 6-месячная выживаемость реципиентов и трансплантатов составила 100% в группе COR и 80,9% и 84,7% в группе СФХК ($p = 0,24$ и $p = 0,28$, соответственно) [36]. Проведенное РКИ не достигло первичной конечной точки: пиковый уровень АСТ не достиг статистической значимости (1371 ± 2871 ед/л для СФХК и 767 ± 1157 ед/л, $p = 0.273$) [34]. Таким образом, протективный эффект изолированного COR не был изучен в крупных исследованиях и не сопоставлялся с другими способами перфузионной консервации.

Нормотермическая машинная перфузия

В противоположность гипотермическому режиму, во время нормотермической машинной перфузии (NMP) органы поддерживаются в неофизиологических условиях в своем полном метаболическом статусе при температуре около 37 °C и физиологических перфузионных показателях [95, 97, 133]. Отсутствие аффлекторного звена иммунной системы, экзогенных вазоконстрикторов, эндогенных цитокинов и прочих факторов реципиента, повреждающих орган при тепловой реперфузии *in situ*, позволяет провести «мягкую» тепловую реперфузию органа *ex-vivo*, что теоретически должно смягчать ИКРП [81, 95, 133]. Несмотря на то, что первоначальные исследования рассматривали NMP как один из вариантов кондиционирования аллографтов перед трансплантацией, причем в инициальном режиме, дальнейший фокус исследований сместился в сторону оценки жизнеспособности трансплантатов на этапе NMP. Полный метаболический статус органа позволяет оценить не только гепатоцеллюлярную, но и холангиоцеллюлярную жизнеспособность аллографта. Трансплантат печени во время проведения NMP представлены на рисунке 6.

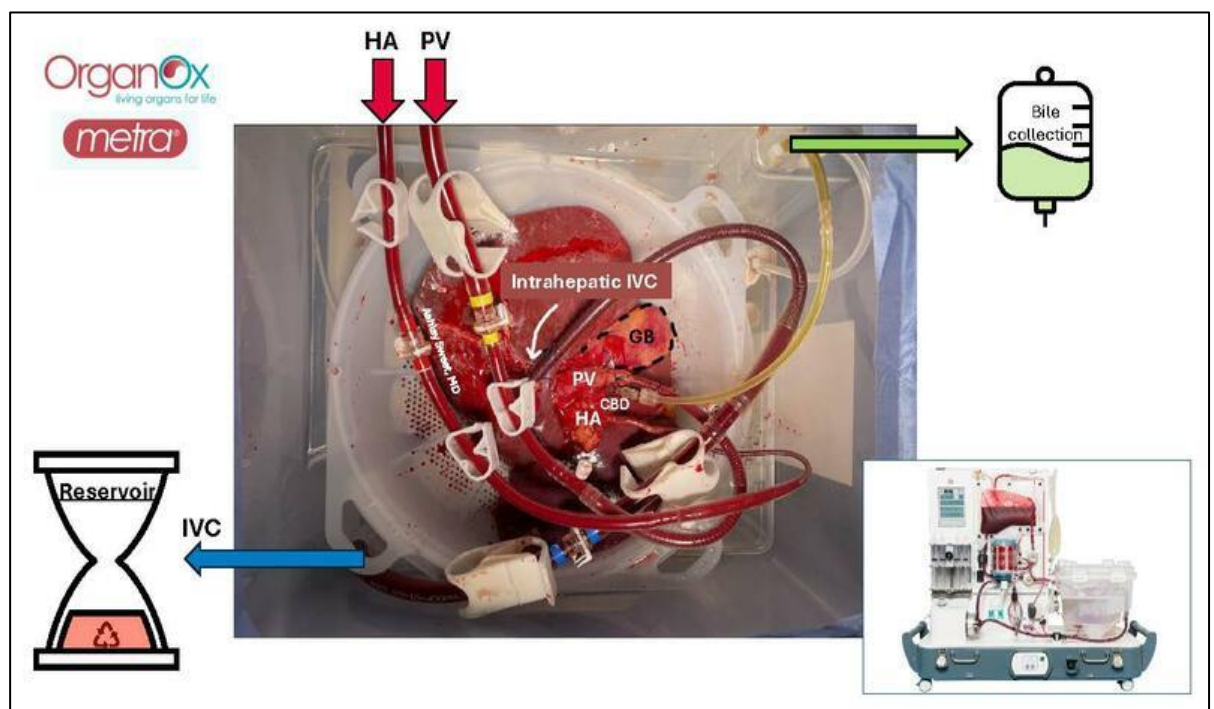


Рисунок 6 – Нормотермическая машинная перфузия трансплантата печени

Ravikumar и соавт. описали первый клинический опыт трансплантации аллографтов печени после инициальной NMP: 20 пациентам была выполнена трансплантация аллографтов после машинной перфузии, после чего был проведен сравнительный анализ с контрольной группой. Хотя 30-дневная выживаемость трансплантата не отличалась между группами ($p = 1,00$), пиковый уровень АСТ в течение первых 7 дней был ниже в группе NMP (417 ед/л vs 902 ед/л, $p = 0.03$) [91]. Первое РКИ, посвященное NMP, было проведено в нескольких центрах под руководством группы исследователей из университета Оксфорда. Аллографты печени были рандомизированы и трансплантированы пациентам после сеанса инициальной NMP ($n=121$) и СФХК ($n=101$). Исследование достигло первичной точки (снижение пикового уровня АСТ в течение первых 7 дней): АСТ в группе NMP был ниже на 49,4% ($p < 0.001$), в особенности в группе АД-аллографтов (снижение на 73.3%, $p < 0.001$). Также частота РДТП была ниже на 74% в группе NMP (ОШ 0.263, 95% ДИ 0.126–0.550; $p < 0.001$). Частота ИХ между группами не отличалась (7,4% vs 5,4%, $p = 0,180$). Следует отметить, что все вышеописанные исследования оценивали NMP не как инструмент селекции и оценки жизнеспособности, а как способ кондиционирования трансплантата печени для восстановления уровня АТФ, утилизации продуктов анаэробного метаболизма и пролонгирования времени консервации. Использование NMP в постишемическом формате также было описано рядом исследовательских групп. Bral и соавт. сравнили результаты применения постишемической NMP ($n=26$) с инициальной NMP ($n=17$). 30-дневная выживаемость трансплантатов и реципиентов, частота осложнений и функция аллографтов не отличалась между группами [9]. Patrono и соавт. выполняли трансплантацию аллографтов с макростеатозом более 30% после сеанса постишемической NMP. Из 14 аллографтов в период с 2019 по 2022 год, 10 органов были трансплантированы (71%). ПНФТ возникло у 2 пациентов (их трансплантаты отличал замедленный или неполный клиренс лактата и тд), остальные реципиенты имели нормальную функцию печени [166]. По мнению большинства рабочих групп по машинной перфузии, от изолированной постишемической NMP следует воздержаться, так как ИКРП во время тепловой

реперфузии, следующей за длительным периодом холодовой ишемии, оказывает повреждающее действие на аллогraft, схожее с таковым при тепловой реперфузии у реципиента *in vivo* [45, 81, 95, 97, 133, 138]. Мета-анализ РКИ, проведенный Parente и соавт., говорит о низком протективном потенциале NMP в отношении снижения количества ишемической холангиопатии (ИХ, ОР 0.46, 95% ДИ 0.17 – 1.22, $p = 0.12$), общего количества билиарных осложнений (ОР 0.68, 95% ДИ 0.46 – 1.02, $p = 0.06$), частоты ретрансплантаций (ОР 1.33, 95% ДИ 0.58 – 3.04, $p = 0.49$) и тд, однако влияние на частоту РДТП достигло статистической значимости (ОР 0.50, 95% ДИ 0.30 – 0.86, $p=0.01$) [97].

Одной из отрицательных сторон NMP является потребность в повторном охлаждении после окончания перфузии, перед имплантацией аллогraftа и на все ее время. Это способствует возникновению повторного ИКРП, или повреждения, связанного с повторным охлаждением («recooling-injury»). Chen и соавт. обнаружили статистически значимое снижение пикового уровня АСТ и АЛТ после трансплантации ($P = 0.0015$ и 0.016 , соответственно) по сравнению *non-recooling* с *recooling* группой. Частота РДТП также была ниже в группе «*non-recooling*» ($p = 0.022$) [156].

1.5 Оценка жизнеспособности трансплантата печени

Оценка жизнеспособности на этапе NMP является одной из самых актуальных тем машинной перфузии трансплантатов печени. Благодаря уровню метаболической активности в нормотермическом режиме, приближающейся к 100%, оценка параметров гемодинамики, уровня и клиренса ряда метаболитов, выделения желчи, ее характеристик и кислотно-основного состояния перфузата позволяет комплексно оценить функционирование органа [167, 168].

Уровень лактата перфузата – основной параметр оценки гепатоцеллюлярной функции, фигурирующий практически во всех критериях жизнеспособности. Зона 1 печеночного ацинуса содержит лактатдегидрогеназу, ответственную за метаболизм лактата, и при повреждении гепатоцитов этой зоны орган утрачивает способность

перерабатывать лактат, что ведет к его накоплению в перфузате. Нарушение микроциркуляции и, как следствие, перфузии и оксигенации аллографта также ведет к накоплению в перфузате лактата в результате анаэробного метаболизма. Более того, высокий уровень глюкозы также может вести к накоплению лактата и лактат-ацидозу. С другой стороны, зона 1 ацинусов расположена вблизи кровеносных сосудов и менее подвержена ишемическому повреждению, чем зона 3, ответственная за катаболизм ксенобиотиков (так, например, клиренс рокурония изучался рядом исследователей как один из маркеров повреждения аллографта [123]). Возможно, это объясняет существование так называемых «high-lactate» трансплантатов (в работе Panconesi и соавт. аллографты, которые не метаболизировали лактат ниже принятых критериями значений (как правило, выше 2,5 ммоль/л) имели сопоставимые результаты с теми, у кого наблюдался более выраженный клиренс [129]), которые не достигают классических абсолютных значений лактата, но оказываются, несмотря на это, жизнеспособными и пригодными к трансплантации. Большинство групп используют отсечки абсолютных значений лактата, варьирующихся от 1,8 до 4,5 и выше ммоль/л. [167, 168]. Более поздние исследования используют стандартизованный клиренс лактата (Quintini и соавт. 2022) [155]. Вероятнее всего, динамика снижения лактата более репрезентативна относительно функции аллографта, чем абсолютные значения.

Поддержание стабильного уровня pH без необходимости в постоянных инфузиях гидрокарбоната натрия – еще один популярный критерий жизнеспособности. Помимо лактат-ацидоза, возникающего при аккумуляции лактата по схеме, описанной выше, снижение pH может возникать из-за повреждения гепатоцитов преимущественно 1 и 2 зоны ацинусов, ответственных за метаболизм аминокислот (в том числе транс- и дезаминирование) и синтез мочевины. Однако следует отметить, что при сохранной функции холангиоцеллюлярного звена холангиоциты активно секретируют в просвет желчных протоков гидрокарбонат-анионы, создавая так называемый «гидрокарбонатный зонтик», что также может вызвать закисление перфузата [167, 168].

Поддержание стабильных перфузионных потоков отражает адекватную перфузию аллогraftа печени и минимальное повреждение микроциркуляторного русла, а также адекватную канюляцию афферентных сосудов. Пороговые значения, установленные на уровне более 150 мл/мин для системы печеночной артерии и более 500 мл/мин [167, 168] для системы воротной вены относительны, и в последнее время замещаются расчетными показателями на вес печени: так, Quintini и соавт. предлагают в качестве отсечки использовать потоки $>0,05$ мл/мин/г печени для печеночной артерии и $0,4$ мл/мин/г печени для воротной вены [155]. Следует отметить, что практически все жизнеспособные и большинство нежизнеспособных аллогraftов удовлетворяют эти критерии.

Метаболизм глюкозы, заключающийся в поддержании ее стабильного уровня либо снижении с течением времени, является еще одним интересным критерием жизнеспособности. После инициации NMP уровень глюкозы, как правило, остается относительно высоким в течение 1 часа: это связано с гликогенолизом, протекающим в ходе статической фармакохолодовой консервации (СФХК) и подавлением анаэробного гликолиза по принципу обратной связи. Жизнеспособные трансплантаты, как правило, метаболизируют накопленную в перфузате глюкозу до физиологических значений с последующей потребностью в болюсах декстрозы [20].

Продукция желчи в билиарное древо также является примером активного транспорта, напрямую зависящего от продукции АТФ и функции гепатоцитов. Несмотря на то, что многие группы устанавливают порог по часовой и кумулятивной продукции желчи, это не является универсальной закономерностью: Brüggenwirth и соавт. в своем обзоре подчеркивает, опираясь на работу van Leeuwen и соавт., что, хотя и зачастую отсутствие желчи связано с технической проблемой канюляции протока и положения дренажа, органы, которые не выделяют желчь, могут быть успешно трансплантированы с приемлемыми результатами [147, 164].

Оценка качественного состава желчи отражает функцию холангиоцитов, выстилающих желчные протоки. Их повреждение в позднем

посттрансплантационном периоде может манифестировать неанастомотической ишемической холангиопатией. Так, в одном из фундаментальных исследований постишемической NMP «VITTAL» классические критерии оценки жизнеспособности не содержали обязательной оценки качественного состава желчи. Это привело к развитию холангиопатии у 4 из 22 (18%) реципиентов, всем из них потребовалась ретрансплантация. В дальнейшем критерии VITTAL были модифицированы с учетом этого осложнения [45]. Matton и соавт. при анализе 23 случаев постишемической NMP выявили, что с меньшим повреждением желчных протоков были связаны значения бикарбоната в желчи > 16 ммоль ($p = 0,002$), pH желчи $> 7,48$ ($p=0,019$), глюкоза желчи менее 16 ммоль/л ($p=0,013$) и отношение глюкозы желчи к глюкозе перфузата менее 0,67 ($p=0,013$) [26].

Следует отметить, что на данный момент отсутствуют общепринятые критерии, более того – парадигма оценки меняется в сторону более либеральных моделей. Так, Panconesi и соавт. в своей обзорной работе приводит пример относительности в оценке жизнеспособности: так, при использовании критериев Cleveland 6,1% органов были признаны нежизнеспособными. При ретроспективном применении в отношении этих органов других, более строгих критериев, 14,6% (критерии Гронинген) и 11,2% (критерии Брисбейн) аллографтов оказались непригодны к трансплантации [129]. С другой стороны, излишняя либерализация критериев может привести к росту числа осложнений.

1.6 Безышемическая трансплантация и имплантация печени

Субоптимальные аллографты, в особенности с высокой степенью стеатоза, наиболее чувствительны к ИКРП из-за изначально компроментированного статуса. Исключение ИКРП из процесса консервации органа выглядит оптимальным решением имеющейся проблемы: так, X. He и соавт. предложили концепцию безышемической трансплантации печени (ischemia-free liver transplantation, IFLT). Первые результаты оправдали ожидания: Guo и соавт. сообщает об успешной трансплантации печени с уровнем макровезикулярного

стеатоза более 85-95% и пиковым значением АСТ и АЛТ 375, 123 ед/л соответственно и пиковым общим билирубином 96,8 ммоль/л [148]. Реципиент был выписан на 18 сутки и жив без признаков осложнений на данный момент [148]. Проведенное РКИ подтвердило ранее полученные результаты: РДТП (24% vs 6%, $p = 0.044$), постреперфузионный синдром (24% vs 9%, $p < 0.001$), ишемические неанастомотические стриктуры (36% vs 8%, $p = 0.014$) чаще возникали в группе статической фармакохолодовой консервации (СФХК) [13]. Существенным ограничением IFLT, помимо технически более сложной операции, является необходимость транспортировки аппарата для перфузии в донорский стационар и удлинение времени операции по эксплантации. Возможным решением данной проблемы является разработанная той же группой техника безышемической имплантации печени (ischemia-free liver implantation, IFLI). Chen и соавт. упоминают о меньшей частоте постреперфузионного синдрома (8% vs. 58.8%, $p < 0.001$) в группе IFLI и более высокой частоте ПНФТ в группе NMP ($p = 0.041$), при этом 97,1% доноров в группе IFLI и 100% доноров в группе NMP относились к группе с расширенными критериями [84].

1.7 Комбинированная машинная перфузия трансплантатов печени

Актуальность применения комбинированного подхода

С накоплением информации о различных методах машинной перфузии становится очевидным, что основные и наиболее распространенные методики, а именно HOPE, COR и NMP – не конкурирующие, а дополняющие друг друга опции, при этом каждая из которых может использоваться изолированно для различных категорий аллографтов. Комбинирование методик позволяет сконцентрировать положительные стороны каждой, нивелировав при этом их недостатки [23].

Протокол “D-HOPE – COR”: теоретическое обоснование подхода

Все имеющиеся на данный момент исследования, посвященные постишемической HOPE и D-HOPE, предполагают проведение короткого сеанса перфузии перед имплантацией. Ранее были обозначены потенциально неблагоприятные события, возникающие в ходе имплантации печени, соответствующие периоду вторичной тепловой ишемии, а именно тепловое и ишемические повреждения. Комбинирование D-HOPE или HOPE с COR является логичным решением данной проблемы, позволяющей защитить аллогraft на этапе вторичной тепловой ишемии либо максимально подготовить орган к ее наступлению.

Протокол “D-HOPE-COR-NMP”: теоретическое обоснование и результаты применения

Как указывалось ранее, короткий сеанс постишемической HOPE или D-HOPE позволяет реанимировать митохондрии трансплантата после длительного периода холодовой ишемии. COR, являясь связующим звеном между двумя перфузионными режимами, позволяет «мягко» подвести орган к нормотермическому режиму перфузии. В свою очередь, тепловая реперфузия на этапе NMP в околофизиологических и менее агрессивных условиях позволяет гладко вывести аллогraft на полный уровень метаболизма и оценить его жизнеспособность перед имплантацией [136]. Перфузионная стратегия может быть дополнена IFLI, позволяя избежать recooling-повреждения [84], в особенности у органов крайне высокого риска, которые могут испытать сильное повреждение даже после достижения ими критериев жизнеспособности. Впервые комбинированный протокол HOPE-NMP был описан и сравнен с NMP Botteon и соавт. в составе доклинических исследований [31]. De Vries и соавт. в 2019 году описали первую серию случаев успешной трансплантации органов с использованием протокола D-HOPE-COR-NMP: из 7 аллогraftов от АД, от использования которых отказались другие центры на национальном уровне, 5 было успешно трансплантировано с 3-месячной выживаемостью реципиентов и

трансплантатов 100%, при этом не было зафиксировано ни одного случая ишемической холангиопатии либо РДТП [124]. Дальнейшие работы также подтверждали высокую эффективность комбинированного протокола: van Leeuwen и соавт. проанализировали опыт трансплантации 54 органов высокого риска от АД с расширенными критериями (медиана индекса риска донора – 2.84, размах 2.52–3.11), от использования которых отказались остальные центры. 63% органов было успешно пересажено после применения комбинированного протокола DHOPE-COR-NMP без единого случая ПНФТ и с однолетней выживаемостью трансплантата и реципиента 94% и 100%, соответственно. ИХ развилась лишь у одного пациента (3%), при этом анализ желчи данного аллогraftа не достиг ранее predeterminedных авторами критериев жизнеспособности [136]. Та же группа при проведении проспективного клинического исследования сообщает об успешной трансплантации 69% аллогraftов высокого риска (медиана индекса риска донора 2,82), при этом органы, от использования которых было решено отказаться, не достигли критериев жизнеспособности только по холангиоцеллюлярному звену. 3- и 6-месячная выживаемость реципиентов и трансплантатов составила 100%, а общее количество выполняемых трансплантаций от посмертного донора выросло на 20% [157]. На данный момент отсутствуют опубликованные крупные когортные и рандомизированные исследования вышеупомянутых протоколов ввиду относительно недавнего введения в клиническую практику.

1.8 Селекция оптимального метода машинной перфузии трансплантата печени

Один из главных нерешенных вопросов машинной перфузии заключается в выборе оптимальной перфузионной тактики для каждого конкретного органа исходя из уровня его субоптимальности. Становится очевидным, что ряду органов недостаточно проведения сеанса HOPE; с другой стороны, включение NMP в протокол кондиционирования всех субоптимальных органов ведет к увеличению

ресурсоемкости перфузии, а также увеличения ее стоимости. Одним из первых алгоритмов селекции перфузионной стратегии является протокол университетской клиники Цюрих [95]: согласно нему, после стратификации на оптимальные (донорство после смерти мозга, стандартные критерии), субоптимальные (например, донорство после смерти мозга с расширенными критериями, менее 30% макровезикулярный стеатоз, либо донорство после остановки кровообращения с временем функциональной тепловой ишемии менее 45 мин) и тяжело поврежденные (например, стеатоз 30-60%, функциональная тепловая ишемия более 45 минут) трансплантаты, они направляются на NOPE с последующей оценкой содержания флавин-моноклеотида (ФМН) в перфузате в качестве пре-скрининга и повторной стратификацией на группы риска в зависимости от уровня ФМН перфузата. Так, от использования и дальнейшей оценки тяжело поврежденных органов с высоким высвобождением ФМН следует отказаться, а оптимальные органы низкого и среднего риска, а также маргинальные органы низкого риска следует трансплантировать без последующей оценки. В остальных случаях необходимо расширенное тестирование жизнеспособности и восстановление органа на этапе долгосрочного NMP (от 3 до 10 дней) [95]. Не меньший интерес вызывает протокол группы Гронинген [163]: в нем авторы предлагают пересаживать органы от доноров со смертью мозга (ДСМ) стандартного риска без использования машинной перфузии, а аллографты от асистолических доноров (АД) стандартного риска, маргинальные ДСМ-трансплантаты, сплит-аллографты и органы, трансплантация которых откладывается по логистическим соображениям (в том числе комбинированные трансплантации), с использованием постишемической D-NOPE. Органы высокого риска (маргинальные АД, а также ДСМ, от которых отказались другие центры) следует направить на тестирование жизнеспособности на этапе NMP через D-NOPE и COR [163]. На данный момент ни один из протоколов не получил валидации на широкой выборке пациентов.

1.9 Резюме

Суммируя накопленный доклинический и клинический опыт, можно уверенно назвать машинную перфузию трансплантатов печени современным и актуальным методом консервации аллографтов печени от доноров с расширенными критериями. Выраженный протективный потенциал метода позволяет безопасно использовать органы, которые на протяжении долгого времени считались либо непригодными к трансплантации, либо были сопряжены с высоким риском послеоперационных осложнений. Представленные на данный момент в клинической практике виды машинной перфузии изначально изучались как конкурирующие подходы, не являясь таковыми на самом деле: они призваны дополнять друг друга, позволяя максимизировать протекцию аллографта от губительных последствий ИКРП. Комбинация различных перфузионных техник позволяет составить индивидуальную перфузионную стратегию для каждого органа основываясь на степени его субоптимальности, обеспечивая, таким образом, существенное расширение донорского пула с одной стороны без компрометирования результатов трансплантации с другой. К сожалению, в настоящий момент не существует единого взгляда как на оптимальный способ проведения комбинированной перфузионной консервации, так и на метод селекции подходящего варианта машинной перфузии. Таким образом, разработка алгоритма селекции способа проведения комбинированной перфузионной консервации с последующей оценкой клинических результатов являются одной из приоритетных направлений для исследования в современной трансплантологии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа была выполнена на базе хирургического отделения №2 (трансплантация печени) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. От всех реципиентов (или их законных представителей), вошедших в проспективную группу, было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

2.1 Дизайн 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» Минздрава России 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 [104] ($n = 128$). 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).

Схема исследования

Работа состояла из пяти этапов. Схематическая иллюстрация проведенной диссертационной работы представлена на рисунке 7.

На *первом этапе* исследования с целью определения показаний к проведению комбинированной машинной перфузии выполнялась разработка протокола стратификации риска и селекции способа консервации аллогraftа печени путем изучения факторов риска развития РДТП в ретроспективной когорте реципиентов печени от доноров с расширенными критериями согласно определению Eurotransplant [44, 104] ($n = 128$, январь 2021 – июль 2024, использовалась однократно только в рамках выполнения первого этапа) вкпе с обзором мировой и отечественной литературы. На *втором этапе* исследования был проведен обзор мировой литературы для разработки протокола оценки жизнеспособности трансплантата печени при проведении комбинированной машинной перфузии. На *третьем этапе* исследования с целью изучения и характеристики возможных вариантов проведения комбинированной машинной перфузии разработанный протокол применялся по отношению к трансплантатам печени от доноров с расширенными критериями, составившим в дальнейшем проспективную группу ($n = 50$, июль 2024 – июнь 2025).

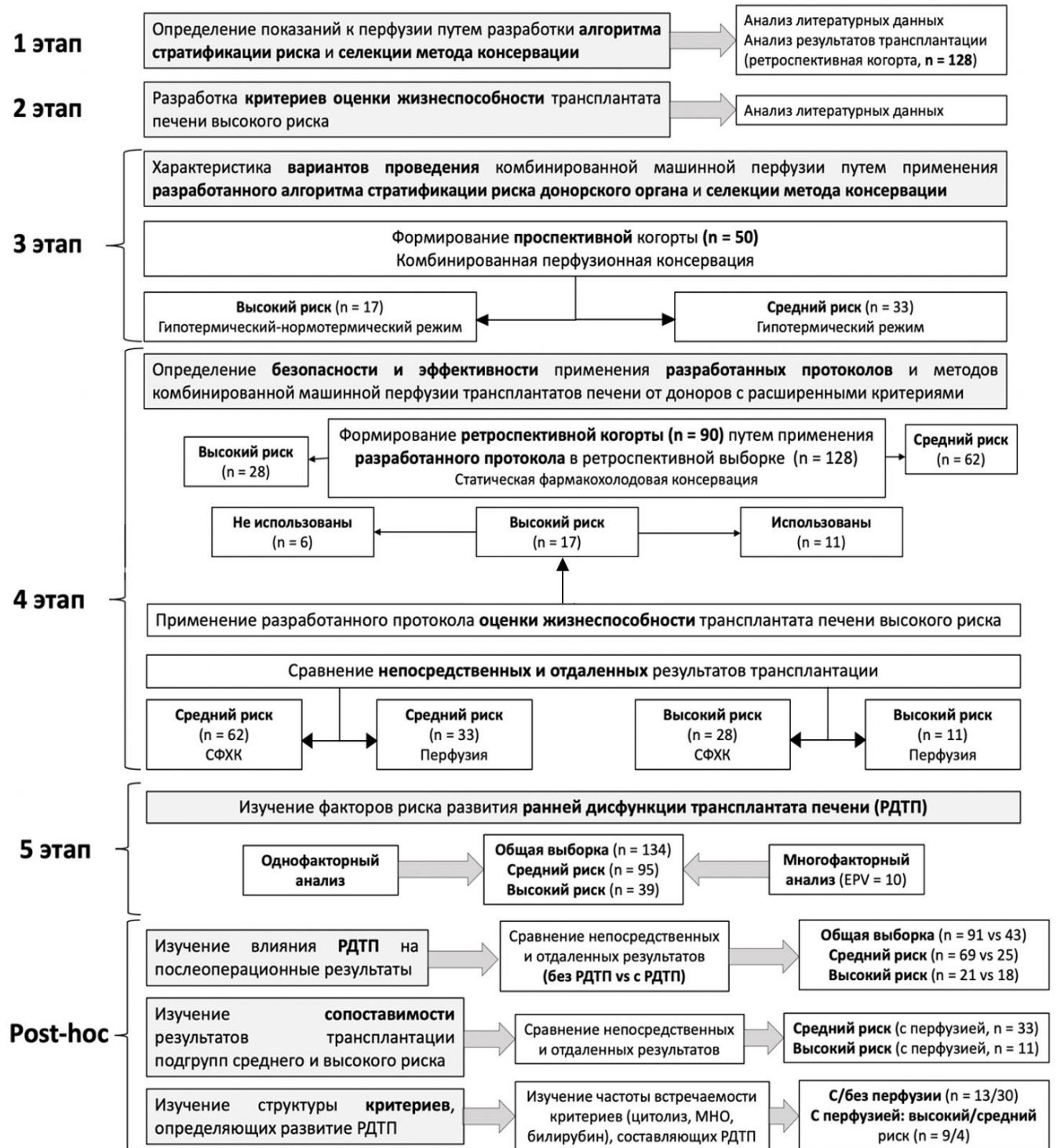


Рисунок 7 – Схема и этапы проводимого исследования

На *четвертом* этапе исследования для формирования группы сравнения разработанный протокол стратификации риска был применен в ретроспективной группе ($n = 128$, февраль 2021 – июль 2024, исключены аллографты подгруппы низкого риска ($n = 38$)) с формированием ретроспективной когорты ($n = 90$). Далее, для определения безопасности и эффективности применения

разработанных протоколов и методов комбинированной машинной перфузии был проведен сравнительный анализ базовых характеристик доноров и реципиентов и результатов трансплантации в общей выборке и подгруппах среднего и высокого рисков между проспективной и ретроспективной когортами. Проводилась оценка результатов и безопасности применения машинной перфузии в подгруппе высокого риска и оценка эффективности комбинированного протокола машинной перфузии для реабилитации трансплантатов печени высокого риска. *На пятом этапе* исследования, с целью изучения факторов, влияющих на шанс развития ранней дисфункции трансплантата печени, в общей, ретроспективной и проспективной когорте был проведен однофакторный и многофакторный анализ с последующей оценкой выживаемости трансплантатов и реципиентов.

В заключение настоящей диссертационной работы, после выполнения основных ее этапов, был проведен дополнительный анализ. На первом его этапе изучалось влияние РДТП на послеоперационные результаты путем сравнительного анализа последних в общей группе и подгруппах среднего и высокого риска. На втором этапе исследовалась сопоставимость результатов трансплантации аллографтов подгрупп среднего и высокого риска после применения комбинированной машинной перфузии путем сравнения исходов между двумя подгруппами. На третьем этапе изучалось распределение критериев, определяющих развитие РДТП, между ретроспективной и проспективной когортами и подгруппами среднего и высокого риска.

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 [162]). 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.

2.2 Используемые определения для анализируемых данных

В настоящей работе для определения *ранней дисфункции трансплантата печени (РДТП)* использовались критерии, описанные К. Olthoff: а) Билирубин выше 171 мкмоль/л на 7 послеоперационные сутки; б) МНО > 1,6 на 7 послеоперационные сутки; в) АСТ или АЛТ > 2000 ЕД/л в течение первых 7 послеоперационных дней [162]. *Первичное нефункционирование трансплантата (ПНФТ)* определялось согласно критериям UNOS как смерть пациента либо ретрансплантация в течение первых 7 суток, при этом: уровень АСТ > 3000 ед/д и как минимум одно из следующих условий: МНО $\geq 2,5$; рН артериальной крови $\leq 7,3$; рН венозной крови $\leq 7,25$; уровень лактата ≥ 4 ммоль/л [66, 98]. Под *острым повреждением почек (ОПП)* подразумевалось повышение уровня креатинина $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 часов, либо повышение креатинина $\geq 1,5$ раз от исходного уровня, произошедшее за последние 7 дней, либо диурез < 0,5 мл/кг/ч в течение ≥ 6 часов (согласно критериям KDIGO [87]). *Ишемическая неанастомотическая холангиопатия (ИХ)* подозревалась при совокупности лабораторных, клинических и инструментальных методов исследования [3, 5]. *Острое отторжение* подозревалось на основании совокупности лабораторных и инструментальных методов исследования при условии исключения других потенциальных осложнений и подтверждалось проведением пункционной биопсии печени с последующим патоморфологическим исследованием. Под определением «*сосудистые осложнения*» подразумевали любые осложнения (тромбоз, стеноз либо обкрадывание) со стороны афферентного либо эфферентного звена кровотока трансплантата. Под определением «*билиарные осложнения*» понимали сужение желчных протоков в зоне анастомоза либо вне ее, а также желчные свищи по определению международной группы изучения хирургии печени (International Study Group of Liver Surgery, ISGLS) вне зависимости от их стадии. Под определением «*инфекционные осложнения*» понимали любую системную либо локальную инфекцию, за исключением поверхностной (кожа и подкожная клетчатка) и глубокой (мышцы, фасции)

инцизионной инфекции со стороны хирургической раны (superficial и deep incisional site, surgical site infection, SSI). В понятие «раневые осложнения» включали непосредственно SSI за исключением полостной инфекции (organ/space site) и неинфекционные осложнения со стороны послеоперационной раны. Под определением «Прочие осложнения» подразумевали все осложнения, не входящие в ранее описанные категории. Под «тяжелым осложнением» понимали развитие хотя бы одного осложнения III и более класса по шкале Clavien-Dindo. Под определением «тяжелое состояние» в отношении реципиента подразумевалось нахождение пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии на момент трансплантации печени. Под определением «массивная вазопрессорная поддержка» понимали потребность в вазопрессорной поддержке норадреналином в дозе более чем 1000 нг/кг/мин либо потребность в использовании адреналина в любой дозе как инотропного и второго вазопрессорного агента.

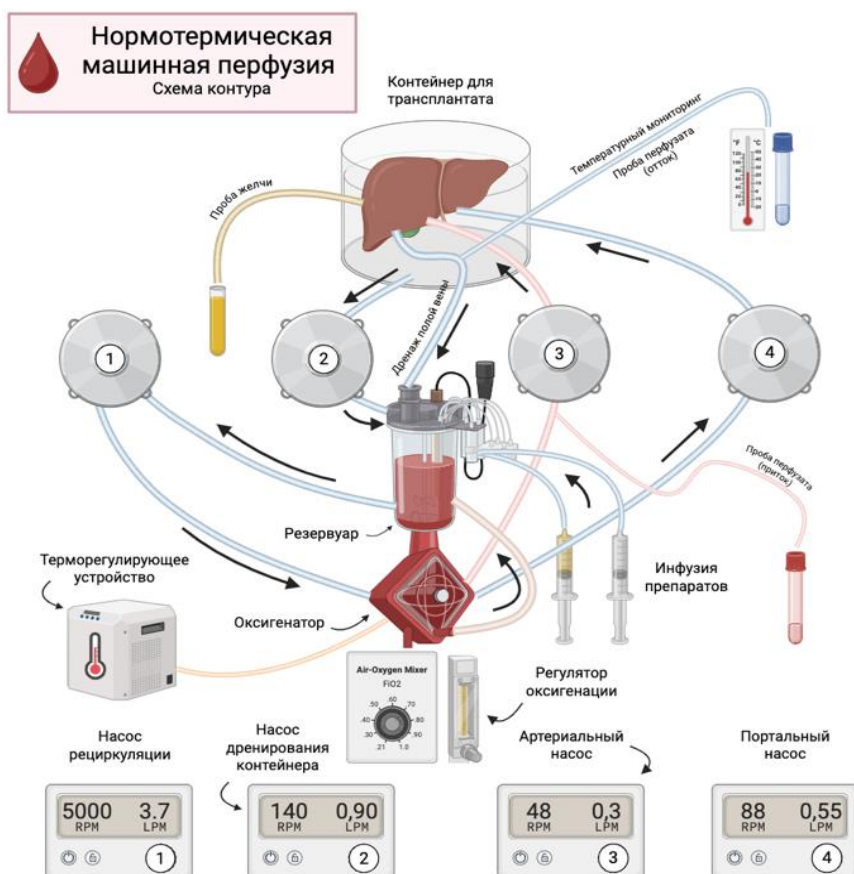
2.3 Материально-техническое обеспечение проведения машинной перфузии трансплантата печени

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) [3, 5]. 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) [3, 5]. При гипотермическом режиме перфузии использовался открытый контур: отток перфузата из аллогraftа осуществлялся пассивно через подпеченочный и надпеченочный конец нижней полой вены в

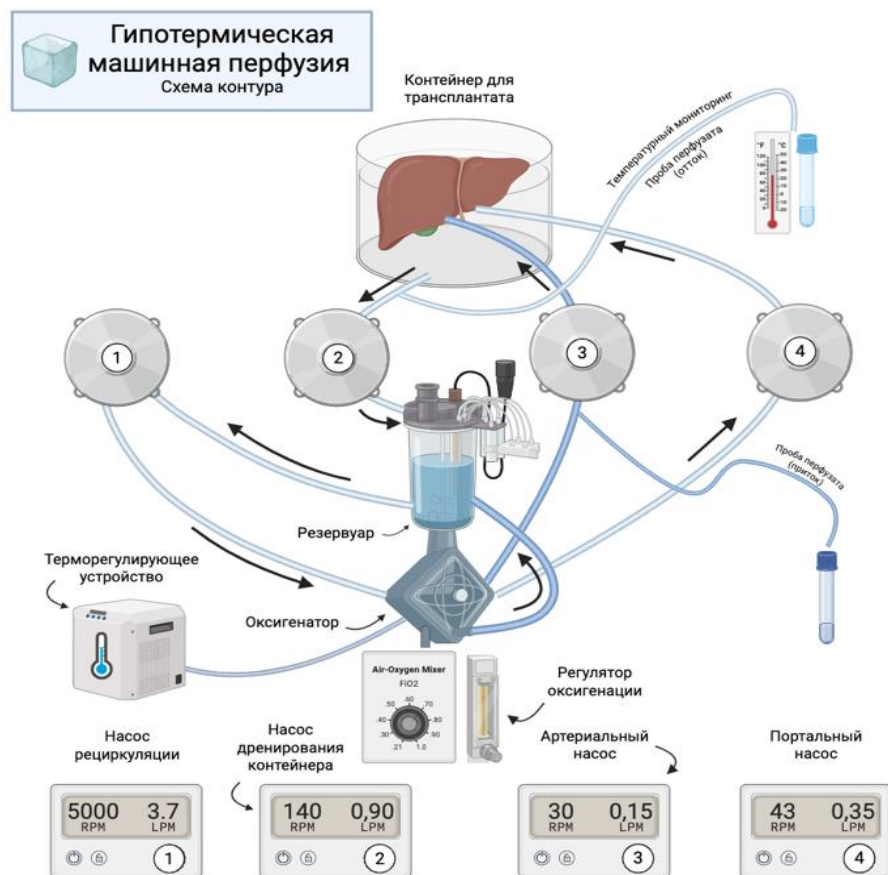
емкость с трансплантатом с последующим активным дренированием в кардиотомный резервуар. При нормотермическом режиме использовался замкнутый контур: отток перфузата осуществлялся пассивно непосредственно через канюлю в нижней полой вене в кардиотомный резервуар, а надпеченочный отдел пережимался сосудистым зажимом. Замкнутый контур также применялся при имплантации аллографта без вторичной тепловой ишемии.

Перфузия в гипотермическом режиме проводилась с использованием перфузата на основе раствора гистидин-триптофан-кетоглутарат (Кустодиол*) с добавлением альбумина человеческого 25% и дополнительных компонентов (антиоксидантов, вазодилататоров и пр.). Перфузат для нормотермического режима перфузии 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.).

Схематическое изображение контура для проведения различных способов перфузии представлено на рисунке 8.



а



б

Рисунок 8 – Схема контура для проведения нормотермической (а) и гипотермической (б) машинной перфузии

2.4 Режим проведения комбинированной машинной перфузии

Перфузия проводилась с управлением по потоку с поддержанием показателей целевого давления и оксигенации согласно таблице 2. Рециркуляция перфузата проводилась со скоростью потока не менее 1 литра в минуту.

Таблица 2 – Режимы проведения различных видов машинной перфузии

Параметр	D-HOPE	COR	NMP
Температура перфузата	8-10 °C	Как минимум за час до окончания гепатэктомии: 12 °C – 30 минут 16 °C – 15 минут 20 °C – 15 минут и далее до конца перфузии	36-37 °C
Оксигенация	$pO_2 > 70-75$ кПа (> 500 мм.рт.ст.), поток 1 л/мин, FiO_2 – 100%	$pO_2 > 70-75$ кПа (> 500 мм.рт.ст.), поток 1 л/мин, FiO_2 – 100%	$pO_2 > 90$ мм.рт.ст., не более 200 мм.рт.ст. Поток 400-1300 мл/мин, FiO_2 – 35-50%
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

Гипотермический режим перфузии: во всех случаях проводилась «двойная» гипотермическая оксигенированная машинная перфузия (D-HOPE) через систему печеночной артерии (ПА) и воротной вены (ВВ). Общий вид аллогraftа при проведении D-HOPE отражен на рисунке 9.

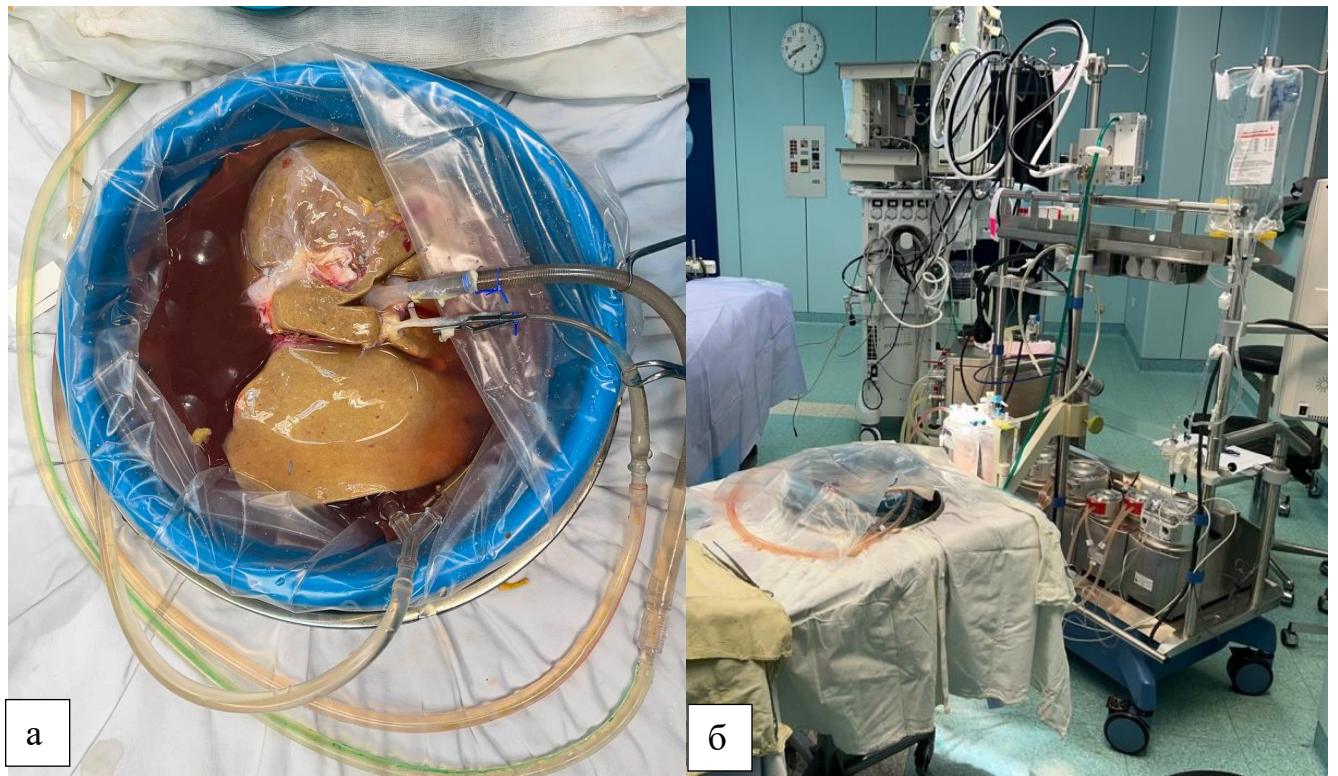


Рисунок 9 – Вид аллогraftа (а) и общего материально-технического комплекса (б) во время проведения гипотермической машинной перфузии

По прибытии аллогraftа печени в центр проводилась одномоментная перфузия 2 литрами раствора гистидин-триптофан-кетоглутарат через систему воротной вены. После этого выделялась воротная вена, проводилась ее полная герметизация, в сосуд помещалась канюля с последующей надежной фиксацией. Параллельно проводилась подготовка материально-технического оснащения для проведения D-NORE. 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 (если не предусматривалось проведение нормотермической

перфузии на втором этапе). Анализ кислотно-щелочного равновесия (КЩС) и биохимического состава (БХ) перфузата проводился каждые 30 минут перфузии.

Нормотермический режим перфузии: после окончания сеанса D-NORP-COR аллогraft печени отключался от перфузионного контура и помещался в отдельную емкость с холодным консервирующим раствором и ледовой крошкой. Проводилась канюляция подпеченочного отдела нижней полой вены (НПВ) (для оттока перфузата) и желчного протока (для контроля количества и состава желчи). Лигировался пузырьный проток и пузырьная артерия для исключения желчного пузыря из системы кровообращения и желчеоттока. 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. Начальная температура устанавливалась на уровне 20 °С. Корректировался состав праймера исходя из анализа КЩС с достижением целевого уровня гемоглобина и оксигенации согласно таблицам 1 и 2. 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 нормотермическую машинную перфузию. Осуществлялся гемостаз трансплантата печени. Через инфузионный насос осуществлялась непрерывная инфузия гепарина (1000 ед/ч) и алпростадилла (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.

Аллографт печени во время нормотермической перфузии и выделение им желчи представлены на рисунке 10.

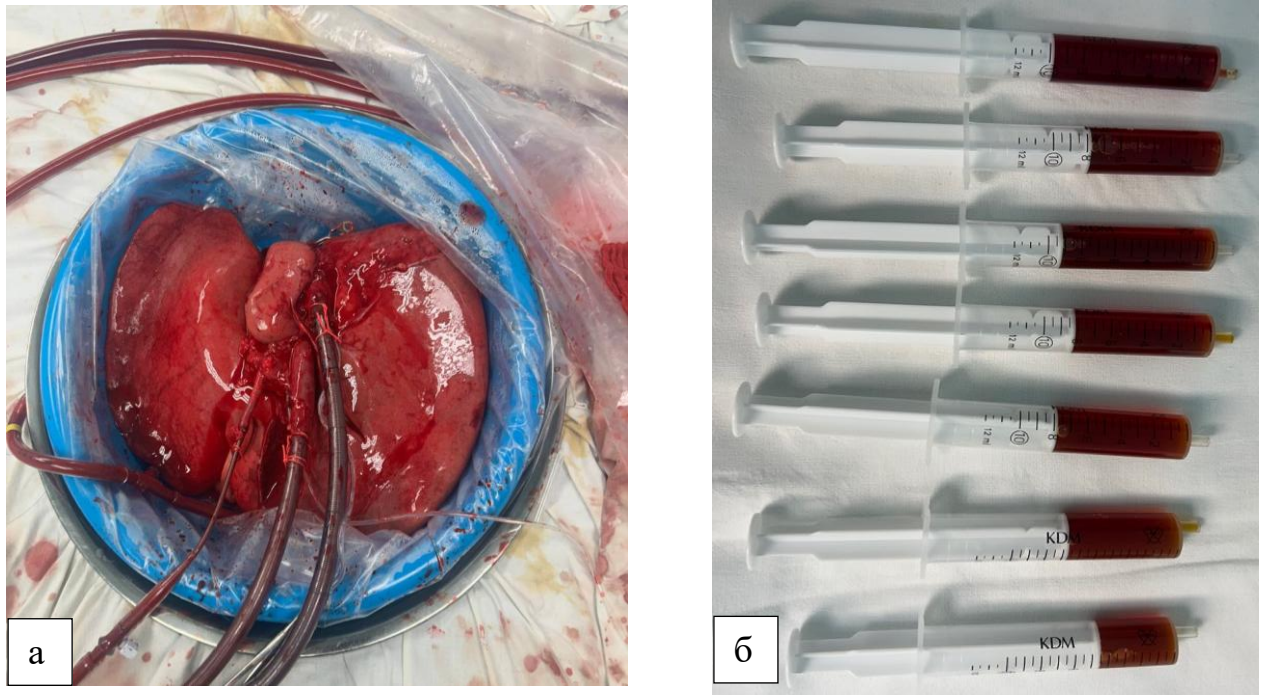


Рисунок 10 – Аллографт печени (а) и выделение им желчи (б) во время проведения нормотермической машинной перфузии

2.5 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 11.

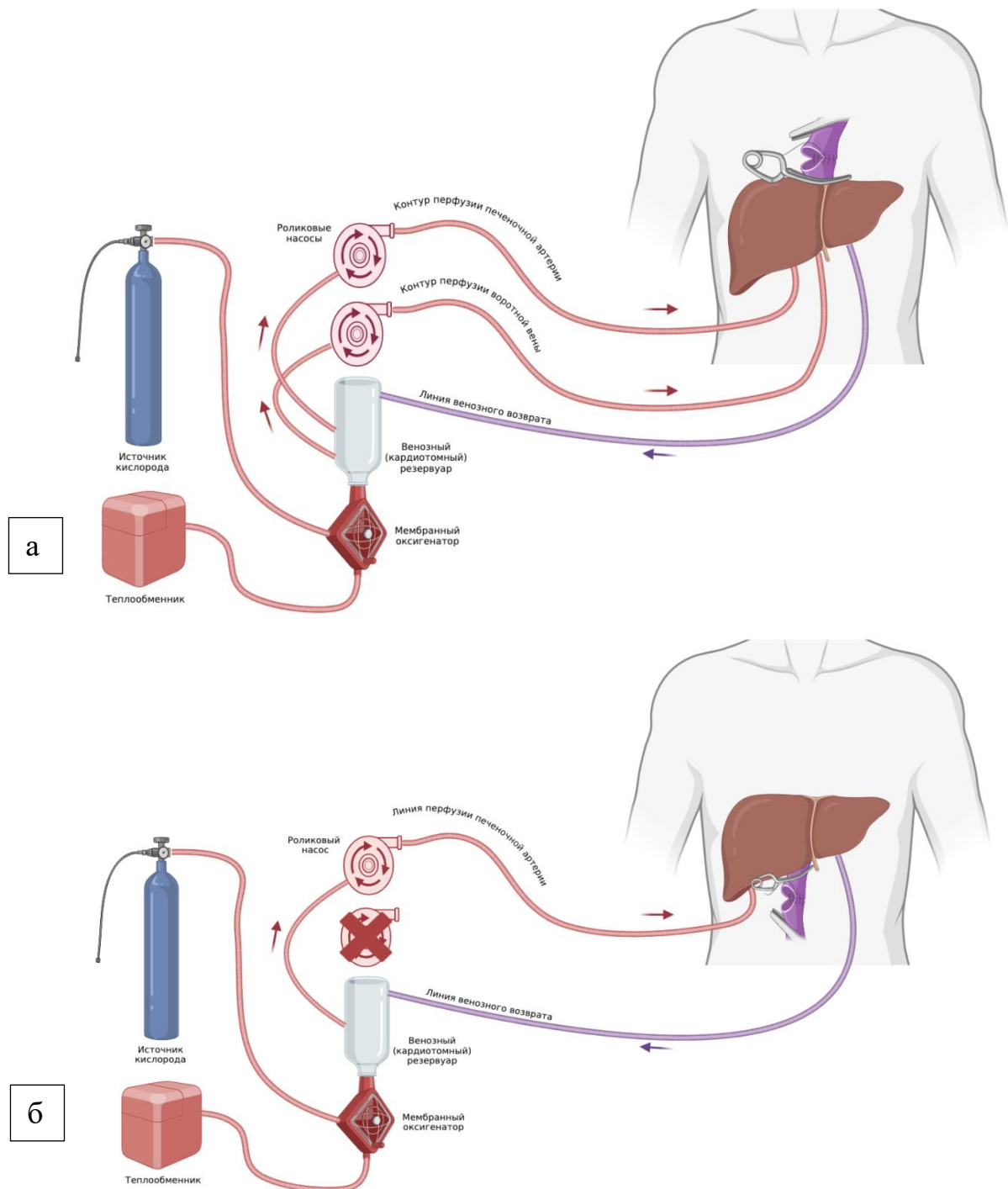


Рисунок 11 – Схема имплантации печени в условиях продолжающейся перфузии: а – формирование кавального анастомоза, б – формирование портального анастомоза

По окончании формирования портального анастомоза подпеченочный отдел НПВ деканюлировался и ушивался наглухо либо пережимался сосудистым зажимом для последующего формирования нижнего кавакавального анастомоза. Перфузия прекращалась, проводили реперфузию трансплантата по стандартной методике. После этого деканюлировали печеночную артерию и формировали при необходимости нижний кавакавальный анастомоз. Имплантация в условиях нормотермической перфузии осуществлялась по аналогичной схеме. Уделяли внимание положению канюль и трансплантата во время его имплантации для профилактики перегиба сосудов либо смещению канюли, что так же бы нарушило процесс перфузии.

Аллографт во время имплантации печени без вторичной тепловой ишемии (SWIFT) и при имплантации печени без ишемии (IFLI) представлены на рисунке 12.

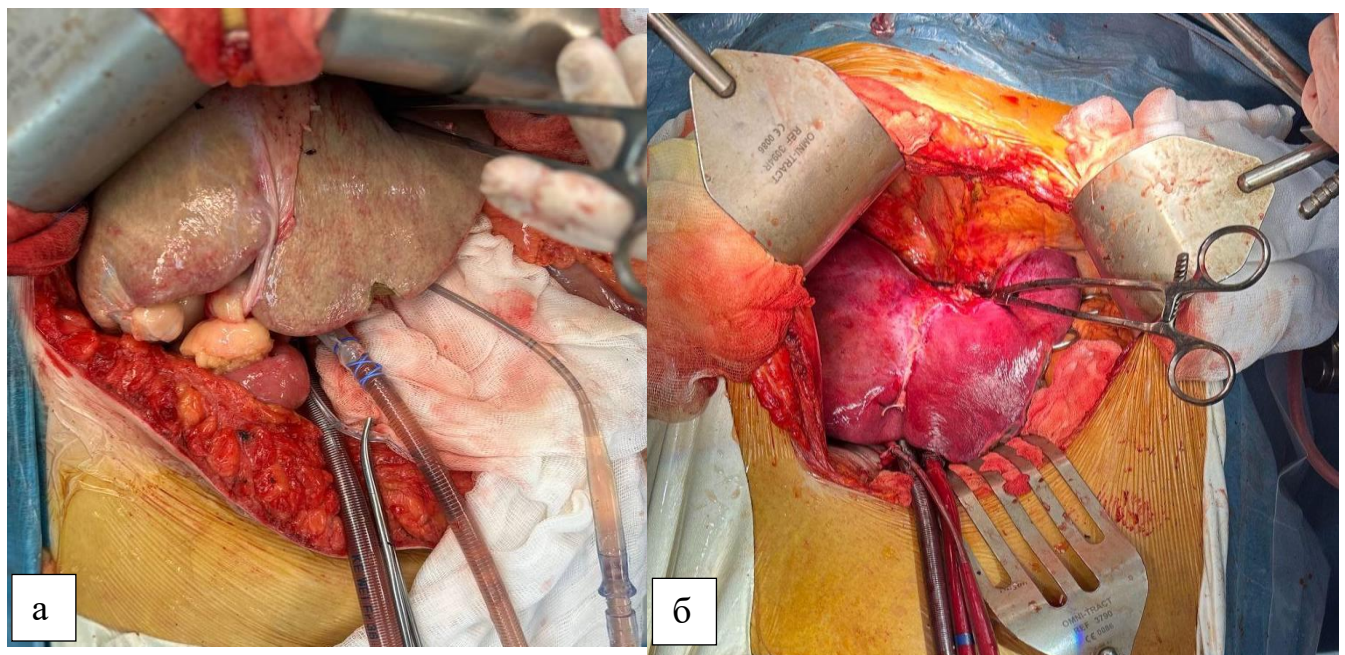


Рисунок 12 – Имплантация печени без вторичной тепловой ишемии (SWIFT, а) и без ишемии (IFLI, б)

Все полученные данные вносились в разработанный протокол для последующего анализа (рисунок 13).

а

[ЛИСТ 3] Карта проведения перфузии (анализ желчи)								
Время перфузии		30`	1h	1h 30`	2h	3h	4h	5h
Время (MSC)								
Лабораторные параметры	pH							
	pCO2 (mmHg)							
	pO2 (mmHg)							
	Na+ (mmol/l)							
	K+ (mmol/l)							
	Ca++ (mmol/l)							
	Glu (mmol/l)							
	Lac (mmol/l)							
	HCO3- (mmol/l)							
	HCOstd (mmol/l)							
BEecf (mmol/l)								
Другое	Цвет							
	Количество (мл)							
	Фотофиксация (желчь)							
	Другое							
	Фотофиксация (трансплантат)							
	Вес органа (г)	Перед началом:			Окончание:			

а

[ЛИСТ 1] Карта проведения перфузии (анализ перфузата, показатели перфузии, газообмен)									
Время перфузии		Перед началом	10 мин	30' (± 10 мин)	60' (± 10 мин)	1 h 30' (± 10 мин)	2 h (± 10 мин)	2 h 30' (± 10 мин)	
Время (MSC)									
Лабораторные параметры	pH								
	pCO ₂ (mmHg) A+V								
	pO ₂ (mmHg) A+V								
	Na ⁺ (mmol/l)								
	K ⁺ (mmol/l)								
	Ca ⁺⁺ (mmol/l)								
	Glu (mmol/l)								
	Lac (mmol/l)								
	Hct (%)								
	HCO ₃ ⁻ (mmol/l)								
	HCOstd (mmol/l)								
	BEecf (mmol/l)								
	Hb (g/l)								
Другое	Консистенция								
	Гомогенность								
	АСТ/АЛТ								
	Инфузии/болюс								
	Urea								
	Т органа (°C)								
Артериальная перфузия	Давление (mmHg)								
	Скорость потока (мл/мин)								
	RPM (об/мин)								
	Т перфузата (°C)								
Портальная перфузия	Давление (mmHg)								
	Скорость потока (мл/мин)								
	RPM (об/мин)								
	Т перфузата (°C)								
Газообмен	Поток газовой смеси (мл/мин)								
	FiO ₂ (%)								

б

Рисунок 13 – Протокол учета параметров проводимой перфузии

2.6 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.

2.7 Микроскопическое исследование трансплантатов печени

Во всех случаях по принятому в центре протоколу проводилось ретроспективное микроскопическое исследование биоптата аллографта 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 5х5 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 (заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом, д.м.н., Можейко Н.П.).

2.8 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). Нормальность распределения количественных данных оценивалась с помощью критериев Шапиро–Уилка или Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении показатели представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M (SD)$), при ненормальном – в виде медианы и межквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$), в ряде случаев дополненных диапазоном от минимального до максимального значений ($min - max$). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Категориальные данные описывались абсолютными и относительными величинами (*абс. (%)*). 95% ДИ для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Для сравнения количественных показателей использовались t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни в зависимости от распределения данных. Сравнение категориальных переменных проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ выполнялся с поправкой Холдейн–Энскомб. Отношения шансов (ОШ) рассчитывались с 95% ДИ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ выживаемости выполнялся методом Каплана-Мейера с применением лог-рангового теста Мантеля-Кокса. Для проведения однофакторного и многофакторного анализа применялась бинарная логистическая регрессия. Мерой определенности модели служил коэффициент R^2 Найджелкерка. В многофакторный анализ включались клинически значимые и статистически значимые (по результатам однофакторного анализа) переменные с учетом правила EPV (events per variable ≥ 10) при условии отсутствия мультиколлинеарности.

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ПРОТОКОЛА СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА И СЕЛЕКЦИИ МЕТОДА КОНСЕРВАЦИИ ДОНОРСКОГО ОРГАНА И КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ АЛЛОГРАФТА ПЕЧЕНИ

В настоящей главе представлены результаты первых двух этапов исследования. В первую очередь, для выбора способа консервации трансплантата печени разработан алгоритм стратификации риска посмертного донора и полученного от него аллогraftа печени. Далее, для трансплантатов подгруппы высокого риска были сформулированы критерии оценки жизнеспособности на этапе нормотермической машинной перфузии. Наконец, разработанные алгоритм стратификации риска и селекции метода консервации и критерии оценки жизнеспособности трансплантата печени были объединены в единый протокол, использующийся на следующих этапах исследования для определения подгруппы риска, выбора метода перфузионной консервации и решения вопроса о пригодности трансплантата печени к использованию.

3.1 Разработка алгоритма стратификации риска и селекции метода консервации трансплантата печени

Каждый конкретный способ проведения перфузии или их сочетание должны базироваться на прогнозировании и оценке степени ишемически-консервационно-реперфузионного повреждения (ИКРП) аллогraftа печени. Классическое определение донора с расширенными критериями (ДРК) разнятся в зависимости от региона и локальной трансплант-организации [52, 122]. Большинство групп используют определение ДРК из работ Vodkin [169] и соавт., Cameron [27] и соавт. и критерии расширенного донорства печени Eurotransplant [44, 104]. Учитывая вышеуказанные ограничения, в рамках настоящей диссертационной работы был разработан протокол 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 (таблица 2) [44, 104] ($n = 128$, 57,9%). В таблице 3 представлены результаты проведенного однофакторного анализа в указанной когорте ($n = 128$) для выявления предикторов развития ранней дисфункции трансплантата печени (РДТП, согласно критериям К. Olthoff [162] ($n = 43$, 33,6%).

Таблица 3 – Однофакторный анализ факторов риска развития ранней дисфункции трансплантата печени в ретроспективной группе

Факторы риска развития ранней дисфункции трансплантата печени	Однофакторный анализ	
	НОШ; 95% ДИ	p
Причина смерти донора: ЧМТ (да/нет)	0,958; 0,320 – 2,872	0,939
Количество суток в ОРИТ, на каждый день	1,028; 0,876 – 1,206	0,734
Возраст донора, на каждый год	0,990; 0,953 – 1,028	0,613
Возраст донора ≥ 65 лет (да/нет)	0,855; 0,240 – 3,043	0,808
Национальная аллокация (да/нет)	1,661; 0,411 – 6,706	0,476
Время холодовой ишемии, на каждый час	1,127; 0,887 – 1,432	0,331
Индекс риска донора (DRI), на каждый балл	1,047; 0,256 – 4,289	0,949
DRI $\geq 1,7$ (да/нет)	0,836; 0,324 – 2,158	0,711
Индекс баланса рисков (BAR), на каждый балл	0,924; 0,837 – 1,019	0,113
BAR ≥ 9 (да/нет)	0,551; 0,203 – 1,496	0,242
Уровень натрия донора ≥ 165 (да/нет)	4,143; 0,360 – 47,656	0,254
Уровень АСТ донора ≥ 99 ед/л (да/нет)	0,572; 0,253 – 1,342	0,182
Уровень АЛТ донора ≥ 105 ед/л (да/нет)	1,958; 0,728 – 5,265	0,183
ИМТ донора ≥ 30 (да/нет)	0,689; 0,285 – 1,665	0,409
Наличие асистолии в ходе кондиционирования (да/нет)	0,873; 0,273 – 2,790	0,818
Норадреналин 500-1000 нг/кг/мин (да/нет)	0,593; 0,218 – 1,618	0,308
Норадреналин ≥ 1000 нг/кг/мин (да/нет)	2,523; 1,043 – 6,234	0,042*
Уровень макровезикулярного стеатоза донора, на каждые 10%	1,094; 0,914 – 1,305	0,327
Макровезикулярный стеатоз 30-60% (да/нет)	0,791; 0,327 – 1,916	0,603
Макровезикулярный стеатоз более 60% (да/нет)	2,160; 0,573 – 8,142	0,255
Фиброз печени донора F1 по шкале METAVIR (да/нет)	1,000; 0,391 – 2,560	1,000
<i>Фиброз печени донора F2 по шкале METAVIR (да/нет)</i>	<i>0,253; 0,049 – 1,290</i>	<i>0,098**</i>

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ЧМТ – черепно-мозговая травма, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ИМТ – индекс массы тела. (*) – наличие статистической значимости ($p < 0,05$), (**) – тенденция к наличию статистической значимости ($p > 0,05$, при этом $p < 0,1$)

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, средняя ИМТ реципиентов составила $23,5 \pm 4,9$ кг/м², медиана ИМТ доноров – 30,9 [25,6–33,7] кг/м², массивная вазопрессорная поддержка (норадреналин > 1000 нг/кг/мин) встречалась у 10,7% доноров, фиброз F2 – у 17,9% доноров. В указанную выборку не включались реципиенты симультанных аллографтов (печень и почка, печень и легкие), сплит-трансплантаты и редуцированные трансплантаты.

В результате проведенного однофакторного анализа лишь вазопрессорная поддержка норадреналином ≥ 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, $p = 0,098$). Далее, принимая во внимание ограничения статистического анализа, связанные с относительно небольшой выборкой, малым количеством событий и более благоприятными характеристика доноров в исторической когорте, в разработку алгоритма были включены критерии, полученные в результате анализа отечественной и международной литературы (таблица 4). Особое внимание уделялось роли кумуляции факторов риска [132, 153].

Таблица 4 – Факторы риска развития осложнений и неблагоприятных исходов при трансплантации печени от доноров с расширенными критериями [15, 18, 59, 60, 63, 161, 169]

Фактор риска	Осложнения	Причины
Возраст более 50-70 лет	Снижение выживаемости трансплантата Увеличение частоты: ПНФТ, РДТП, билиарные осложнения	Снижение толерантности к холодовой ишемии Повышенная чувствительность к ИКРП Снижение потенциала регенерации
Индекс риска донора (DRI) более 1,7-2	Увеличение частоты: РДТП Снижение 1-летней выживаемости	Показатель кумуляции факторов риска посмертного донора

Продолжение таблицы 4 – Факторы риска развития осложнений и неблагоприятных исходов при трансплантации печени от доноров с расширенными критериями [15, 18, 59, 60, 63, 161, 169]

Фактор риска	Осложнения	Причины
Уровень макростеатоза более 30-60% ИМТ более 27-30 кг/м ²	Увеличение частоты: РДТП, ПНФТ, ОПП Снижение выживаемости трансплантата и реципиента	Усиление ИКРП Нарушение микроциркуляции Снижение окислительного фосфорилирования «Жировой» эмболизм
Уровень натрия более 155-170 ммоль/л	Увеличение частоты: РДТП Увеличение пиковых значений цитолиза Увеличение риска ретрансплантации и потери аллографта в течение 1 месяца	Нарушение ионного клеточного баланса, осмотическое повреждение клеток Повышение осмоляльности, отек клеток Повышенная чувствительность и повреждение во время реперфузии
Койко-день в ОРИТ/ИВЛ более 4-7 суток	Увеличение частоты: РДТП, ПНФТ Инфекционные осложнения у реципиента	Высокий риск инфицирования нозокомиальной флорой Использование вазопрессоров длительное время – нарушение микроциркуляции
Холодовая ишемия более 10-14 часов	Увеличение частоты: РДТП, ПНФТ, билиарных осложнений Снижение выживаемости трансплантата	Потенцирование ИКРП
АСТ/АЛТ более 105/99 ед/л и выше Общий билирубин более 51 мкмоль/л	Увеличение частоты: РДТП, ПНФТ Требуют интерпретации генеза повышения	Маркер повреждения печени у посмертного донора
Вазопрессорная поддержка норадреналином более 500-1000 нг/кг/мин либо допамином более 6-10 мкг/кг/мин	Увеличение частоты: РДТП, ПНФТ, инфекционных осложнений	Нарушение микроциркуляции
Асистолия/эпизоды гипотензии в анамнезе	Увеличение частоты: РДТП, ПНФТ Чаще рассматривается как компонент асистолического донорства	Ишемическая травма гепатоцитов и холангиоцитов Дестабилизация состояния донора – увеличение потребности в вазопрессорах
Консистенция органа, фиброз	Увеличение частоты: РДТП, ПНФТ Риск разрыва и тяжелого повреждения органа после реперфузии – риск кровотечения	Наличие фиброза либо тяжелого стеатоза (уплотнение) Наличие тяжелого стеатоза, «крошащаяся» печень Фиброз – наличие хронического повреждения печени, снижение устойчивости к СФХК и ИКРП

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ИМТ – индекс массы тела, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени, ПНФТ – первичное нефункционирование трансплантата, СФХК – статическая фармакохолодовая консервация, ОПП – острое повреждение почек

В результате анализа собственного опыта (таблица 3), обзора мировой и отечественной литературы (таблица 4) был разработан алгоритм стратификации риска (таблица 5) и выбора метода консервации аллогraftа печени (рисунок 14).

Таблица 5 – Критерии стратификации подгруппы риска посмертного донора [3, 5]

Средний риск (≥ 2 критериев)	Высокий риск (≥ 2 критериев)
Макростеатоз трансплантата $\geq 30\%$	Макростеатоз трансплантата $\geq 60\%$
ИМТ ≥ 30 кг/см ²	ИМТ ≥ 30 кг/см ²
Холодовая ишемия ≥ 13 часов	Холодовая ишемия ≥ 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 ≥ 65 лет	
Уровень Na ⁺ ≥ 165 ммоль/л	
Время ОРИТ/ИБЛ > 7 дней	
Индекс риска донора (DRI) $> 1,7$	

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИБЛ – искусственная вентиляция легких, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ИМТ – индекс массы тела, СрАД – среднее артериальное давление

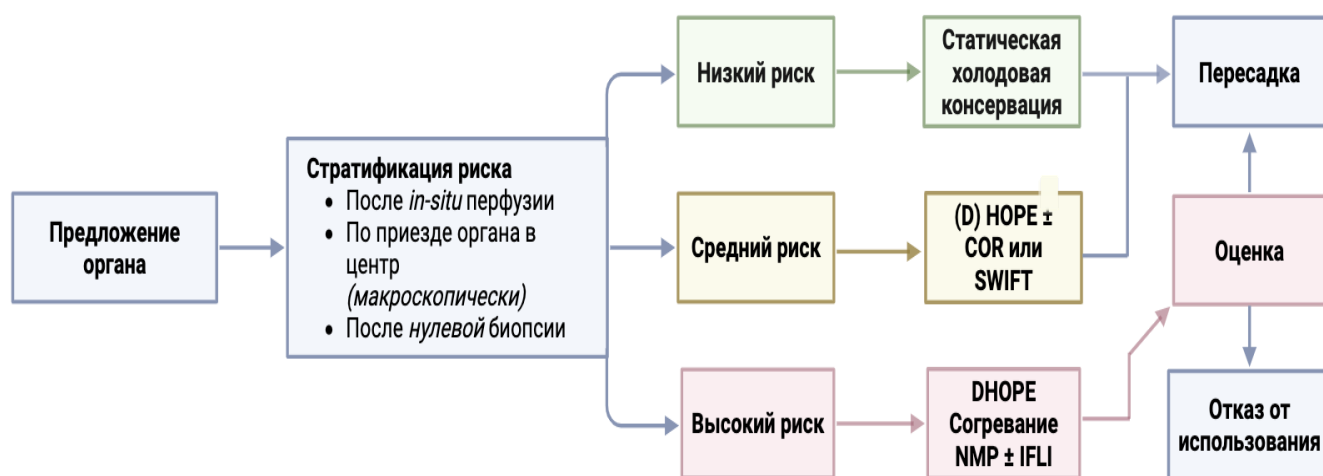


Рисунок 14 – Алгоритм выбора метода консервации в зависимости от подгруппы риска донора

При достижении аллогraftом критериев среднего риска в качестве метода консервации использовалась машинная перфузия в гипотермическом режиме. В случае, если трансплантат отвечал критериям высокого риска, в качестве метода консервации использовалась комбинированная гипотермическая-нормотермическая машинная перфузия. Органы подгруппы низкого риска исключались из настоящего исследования, так как в их отношении машинная перфузия не применялась, а СФХК являлся основным способом консервации.

3.2 Разработка критериев оценки жизнеспособности аллогraftа печени

На основании обзора накопленного мирового опыта [4] в НМИЦ ТИО были модифицированы критерии жизнеспособности трансплантата печени. Наиболее распространенные критерии оценки жизнеспособности представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Критерии оценки жизнеспособности трансплантата печени от донора с расширенными критериями на этапе нормотермической перфузии: мировой опыт

Авторы	АД/ДСМ	Критерии	Результаты
Olumba и соавт. [107] (2023)	10/22	В течение 2 часов перфузии: Лактат < 2,2 ммоль/л; Поток по печеночной артерии (ПА) > 100 мл/мин, по воротной вене (ВВ) > 500 мл/мин 2 и более из критериев: Метаболизм глюкозы; рН перфузата > 7,25, потребность в гидрокарбонате натрия менее 70 мл; Продукция желчи; АСТ перфузата менее 10000 ед/л, АЛТ – менее 7000 ед/л; Равномерная перфузия, мягкая консистенция аллогraftа	Ни одной смерти, связанной с дисфункцией трансплантатом ИХ (n=0) ПНФТ (n=0)
van Leeuwen и соавт. [136] (2022)	53/1	После 2,5 часов перфузии: Лактат < 1,7 ммоль/л; рН перфузата 7,35-7,45 без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия; Продукция желчи > 10 мл, из которых > 4 за последний час; рН желчи > 7,45; Δ рН между желчью и перфузатом >0,10; Δ бикарбонат-анионов между желчью и перфузатом >5,0; Δ глюкозы между желчью и перфузатом < -5,0	1-летняя выживаемость трансплантатов – 94% ИХ (n=1) АС (n=12) Желчный свищ (n=4)
Ceresa и соавт. [154] (2019)	8/23	В течение 4 часов перфузии: Клиренс (снижение) лактата; Метаболизм глюкозы; Поддержание рН; Продукция желчи; Снижения уровня трансаминаз перфузата; Потоки перфузии по ПА и ВВ	ПНФТ (n=0) ИХ (n=0)

Продолжение таблицы 6 - Критерии оценки жизнеспособности трансплантата печени от донора с расширенными критериями на этапе нормотермической перфузии: мировой опыт

Авторы	АД/ ДСМ	Критерии	Результаты
Quintini и соавт. [155] (2022)	13/8	В течение 6 часов перфузии: 2 и более критериев: Лактат перфузата < 4,5 ммоль/л или снижение на 60% от максимального уровня в первые 4 часа; Продукция желчи > 2 мл в час; Стабильные потоки перфузии по ПА и ВВ (> 0,05 мл/мин/гр и > 0,4 мл/мин/гр); Гомогенная перфузия и мягкая консистенция	РДТП (n=7) ИХ (n=1) ПНФТ (n=0)
Mergental и соавт. [45] (2024)	14/17	В течение 4 часов перфузии: Лактат перфузата < 2,5 ммоль/л 2 и более из критериев: Продукция желчи; pH перфузата > 7,3 без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия; Метаболизм глюкозы; Стабильные потоки в ВВ и ПА (> 150 мл/мин и > 500 мл/мин соответственно); Гомогенная перфузия, мягкая консистенция	1-летняя выживаемость трансплантата – 86,4% РДТП (n=7) ИХ (n=4) АС (n=2) ПНФТ (n=0)
Cardini и соавт. [30] (2020)	4/30	После 2 часов перфузии: Быстрое снижение и поддержание низкого уровня лактата в течение первых 2 часов перфузии; Секреция желчи, pH желчи; Поддержание физиологического pH без необходимости постоянной инфузии гидрокарбоната натрия; исключительно высокий и резко выраженный рост АСТ, АЛТ, ЛДГ	АС (n=7) Желчный свищ (n=4) ПНФТ (n=0) ИХ (n=0)
Watson и соавт. [108] (2018)	35/12	В течение 2 часов перфузии: Максимальное снижение уровня лактата > 4,4 ммоль/л/кг/час; АЛТ < 600 ед/л на 2 часе перфузии; pH перфузата > 7,2, при этом инфузия гидрокарбонатов < 30 ммоль/л; Максимальный pH желчи > 7,5; Концентрация глюкозы в желчи < 3 ммоль/л или меньше, чем в перфузате, на 10 ммоль/л и более; Снижение уровня глюкозы после 2 часов перфузии или глюкоза перфузата < 10 ммоль/л с последующим снижением во время введения 2,5 грамм глюкозы; АЛТ перфузата < 6000 ЕД/л	ПНФТ (n=1) ИХ (n=4) РДТП (n=1)

Примечание: Адаптировано из выполненных литературных обзоров [4, 167, 168]. ПА – печеночная артерия, ВВ – воротная вена, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ИХ – ишемическая холангиопатия, ПНФТ – первичное нефункционирование трансплантата, АС – анастомотическая стриктура, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени

Оценка жизнеспособности проводилась через 4–6 часов после начала нормотермической перфузии. В случае удовлетворения принятых критериев трансплантат признавался пригодным к использованию и по мере выполнения гепатэктомии пересаживался реципиенту. Модифицированные критерии жизнеспособности трансплантата печени отражены в таблице 7.

Таблица 7 – Критерии оценки жизнеспособности трансплантата печени от донора с расширенными критериями подгруппы высокого риска [3]

Критерии жизнеспособности (после 4-6 часов нормотермической перфузии)
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
Наличие продукции желчи, ПРИ ЭТОМ: – Разница pH между желчью и перфузатом более 0,05 и pH желчи $\geq 7,48$; – Разница HCO_3^- между желчью и перфузатом более 3,0 и HCO_3^- желчи > 18 ммоль/л (Разница глюкозы между желчью и перфузатом менее -3,0 ИЛИ отношение глюкозы желчи к перфузату $< 0,67$) И глюкоза желчи < 16 ммоль/л
Два и более из следующих пунктов:
pH перфузата $> 7,3$ без необходимости в постоянной инфузии раствора 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 по истечении 6 часов нормотермической перфузии последняя прекращалась, а трансплантат признавался непригодным к использованию и утилизировался.

В настоящей главе разработаны и научно обоснованы алгоритм стратификации риска и селекции способа консервации трансплантата и критерии оценки жизнеспособности аллогraftа печени на этапе нормотермической машинной перфузии. В зависимости от подгруппы риска посмертного донора и полученного от него трансплантата печени варьирует и предпочтительный способ консервации. В подгруппе низкого риска достаточно использования СФХК, а в подгруппе среднего риска – гипотермического режима перфузии. Использование трансплантатов подгруппы высокого риска небезопасно без их комплексной оценки на нормотермическом этапе комбинированной машинной перфузии. Разработанные критерии жизнеспособности позволяют принять окончательное решение о пригодности аллогraftа печени к трансплантации.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАШИННОЙ ПЕРФУЗИИ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ

В настоящей главе представлены результаты третьего, четвертого и пятого этапов исследования, направленных на применение разработанных в предыдущей главе протоколов и изучение безопасности и эффективности их применения. На третьем этапе сформирована проспективная группа реципиентов трансплантата печени от донора с расширенными критериями за счет использования протокола стратификации риска и селекции способа консервации; дана характеристика машинной перфузии аллографтов печени. На четвертом этапе алгоритм стратификации риска применялся по отношению к ретроспективной выборке для формирования группы сравнения, где во всех случаях использовалась статическая фармакохолодовая консервация (СФХК). В дальнейшем безопасность и эффективность перфузионной консервации оценивалась за счет проведения сравнительного анализа между ретроспективной и проспективной группами. В подгруппе высокого риска проспективной группы использовался протокол оценки жизнеспособности аллографта печени. Дана характеристика неиспользованных аллографтов печени. Наконец, на пятом этапе, для изучения факторов, влияющих на шанс развития ранней дисфункции трансплантата печени, во всех подгруппах риска и в общей группе реципиентов проводился однофакторный и многофакторный анализ.

4.1 Характеристика машинной перфузии трансплантатов печени

В проспективной группе (n=50) проводилась комбинированная машинная перфузия трансплантатов печени согласно разработанному протоколу стратификации риска и селекции способа перфузии. Сводные данные по проведенным перфузиям отражены в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика перфузий трансплантатов печени

Параметр		Подгруппа среднего риска (n=33)	Подгруппа высокого риска (n=17)	p-value
Время холодовой ишемии, мин		262 [195; 406]	226 [199; 284]	0,256
Общее время DHOPE, мин		141,00 [125,00; 220,00]	92,00 [67,00; 111,00]	< 0,001*
Общее время COR, мин		66 (22)	68 (12)	0,880
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%)	11 (64,7%)	< 0,001*
Вид перфузии	DHOPE+SWIFT	5 (15,2%)	-	-
	DHOPE+COR	28 (84,8%)	-	-
	DHOPE+COR+NMP, пересажено без IFLI	-	2 (11,8%)	-
	DHOPE+COR+NMP, пересажено с 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

Гипотермический режим перфузии использовался в отношении трансплантатов подгруппы среднего риска (n = 33): в подавляющем большинстве случаев применялась двойная гипотермическая оксигенированная машинная перфузия, дополненная управляемым кислородным согреванием (DHOPE+COR, n = 28, 84,4%). У 15,6% реципиентов применялась имплантация печени без вторичной тепловой ишемии (DHOPE+SWIFT). Медиана времени СФХК составила 262 [195; 406] минут, а медиана времени перфузии – 160 [126; 220] минут. Все 33 (100%) трансплантата печени подгруппы среднего риска были пересажены реципиентам, в отличие от подгруппы высокого риска (n = 17), где лишь 64,7% (n = 11) аллографтов печени были признаны пригодными к дальнейшему использованию после комплексной оценки жизнеспособности на этапе нормотермической машинной перфузии. В двух случаях после окончания перфузии аллографт печени повторно консервировался путем СФХК и

пересаживался реципиенту, а в остальных девяти случаях использовалась имплантация печени без ишемии (IFLI).

4.2 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 по характеристикам доноров использованных и неиспользованных трансплантатов печени отражены в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика доноров неиспользованных трансплантатов печени

Параметр донора		Не использован (n=6)	Использован (n=11)	p-value
Сутки в ОРИТ, дней		1,00 [1,00; 1,00]	3,00 [1,50; 4,00]	0,012*
Возраст, лет		45,50 (14,63)	53,36 (11,63)	0,242
Мужской пол		5 (83,3%)	6 (54,5%)	0,333
Причина смерти	ОНМК	4 (66,7%)	8 (72,7%)	0,624
	Черепно-мозговая травма	2 (33,3%)	2 (18,2%)	
	Аноксическое повреждение мозга	0 (0%)	1 (9,1%)	
Национальная аллокация		1 (16,7%)	0 (0%)	0,353
Время холодовой ишемии, мин		315 (82)	217 (36)	0,004*
Индекс риска донора (DRI)		1,43 (0,25)	1,44 (0,25)	0,988
DRI > 1,7		1 (16,7%)	1 (9,1%)	1,000
Асистолия		1 (16,7%)	4 (36,4%)	0,600
Потребность в норадреналине		6 (100%)	9 (81,8%)	0,515
Массивная вазопрессорная поддержка		1 (16,7%)	2 (18,2%)	1,000
Норадреналин 500 – 1000 нг/кг/мин		1 (16,7%)	1 (9,1%)	1,000
Норадреналин > 1000 нг/кг/мин		1 (16,7%)	2 (18,2%)	1,000
Потребность в адреналине		0 (0%)	1 (9,1%)	1,000
Уровень натрия, ммоль/л		152,33 (7,74)	141,27 (4,94)	0,003*
АСТ, ед/л		122,50 [66,75; 339,50]	55,00 [38,50; 86,50]	0,056
АЛТ, ед/л		103,00 [52,00; 193,00]	43,00 [33,10; 76,35]	0,132
Общий билирубин, мкмоль/л		21,05 [15,75; 22,82]	10,00 [7,55; 17,10]	0,088
Креатинин, мкмоль/л		112,50 [93,75; 135,75]	93,00 [90,00; 126,00]	0,687
ИМТ, кг/м ²		29,65 (8,29)	36,36 (8,74)	0,145

Продолжение таблицы 9 - Характеристика доноров неиспользованных трансплантатов печени

Параметр донора		Не использован (n=6)	Использован (n=11)	p-value
Макровезикулярный стеатоз	Макровезикулярный стеатоз (общий)	92,50 [90,00; 95,00]	45,00 [5,00; 80,00]	< 0,001*
	Менее 30%	0 (0%)	4 (36,4%)	0,237
	30-60%	0 (0%)	2 (18,2%)	0,515
	>60%	6 (100%)	5 (45,5%)	0,043*
Фиброз по METAVIR	F-0	0 (0%)	1 (9,1%)	0,084
	F-1	1 (16,7%)	7 (63,6%)	
	F-2	5 (83,3%)	3 (27,3%)	
Наличие фиброза по METAVIR (F1-F2)		6 (100%)	10 (90,9%)	1,000

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 (%)). ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ИМТ – индекс массы тела

Непересаженные аллографты отличались от пересаженных более длительной холодовой ишемией (315 (82) vs 217 (36) мин, $p = 0,004$), уровнем натрия в плазме крови донора (152,33 (7,74) vs 141,27 (4,94) ммоль/л, $p = 0,003$), степенью макровезикулярного стеатоза (92,50% [90,00; 95,00] vs 45,00% [5,00; 80,00], $p < 0,001$) и числом аллографтов с тяжелым макровезикулярным стеатозом (>60%, 6 (100%) vs 5 (45,5%), $p = 0,043$). Сводные данные оценки жизнеспособности неиспользованных трансплантатов печени отражены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты оценки жизнеспособности трансплантатов печени подгруппы высокого риска

Критерий/Номер аллографта	№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%

Оценка жизнеспособности трансплантатов печени проводилась на нормотермическом этапе комбинированной последовательной машинной перфузии. Клиренс лактата с достижением его целевых значений и продукция желчи с приемлемыми лабораторными характеристиками являлись обязательными критериями при оценке жизнеспособности аллографтов. Так, все неиспользованные органы не достигли критерия лактата (0%); в то же время, достаточная продукция желчи наблюдалась у 83,3% аллографтов, а ее характеристики соответствовали приемлемым значениям у 66,8% трансплантатов. Лишь один (16,8%) нежизнеспособный трансплантат мог поддерживать стабильный уровень pH без поддержки гидрокарбонатом натрия. У 33,3% ($n = 2$) органов отмечался метаболизм глюкозы и ее прогрессивное снижение. Примечательно, что все нежизнеспособные аллографты печени (100%) поддерживали стабильные значения гемодинамики и перфузировались равномерно, без участков ишемии.

4.3 Сравнительный анализ характеристик доноров и реципиентов и результатов трансплантации общей группы с использованием машинной перфузии и без таковой

Согласно разработанному алгоритму проспективная когорта подразделялась на подгруппы среднего и высокого риска. Для формирования группы сравнения разработанный алгоритм был применен и в ретроспективной выборке с формированием аналогичных подгрупп. В проспективной когорте применялась гипотермическая оксигенированная перфузия (подгруппа среднего риска) либо комбинированная последовательная гипотермическая оксигенированная и нормотермическая машинная перфузия (подгруппа высокого риска), а в ретроспективной когорте во всех случаях применялась статическая фармакохолодовая консервация. Анализ результатов трансплантации и базовых характеристик доноров и реципиентов проводился как в зависимости от наличия перфузии (без учета ее вида), так и в зависимости от подгруппы риска донора.

Характеристика доноров

Характеристика посмертных доноров в группе с перфузией и без таковой представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Общая характеристика доноров с расширенными критериями в зависимости от способа консервации

Параметр		Группа без перфузии (n=90, 64,3%)	Группа с перфузией (n=50, 35,7%)	p-value
Сутки в ОРИТ, дней		3,00 [2,00; 4,75]	3,00 [2,00; 4,75]	0,842
Возраст, лет		53,00 [43,25; 60,75]	52,00 [38,50; 59,00]	0,441
Пол	Мужской	55 (61,1%)	31 (62,0%)	0,918
	Женский	35 (38,9%)	19 (38,0%)	
Причина смерти	ОНМК	71 (78,9%)	36 (72,0%)	0,638
	Черепно-мозговая травма	18 (20,0%)	13 (26,0%)	
	Аноксическое повреждение мозга	1 (1,1%)	1 (2,0%)	
Аллокация	Локальная	67 (74,4%)	28 (56,0%)	0,019*
	Региональная	14 (15,6%)	8 (16,0%)	
	Национальная	9 (10,0%)	14 (28,0%)	
Национальная аллокация		9 (10,0%)	14 (28,0%)	0,009*
Время холодовой ишемии, мин		301 [246; 378]	248 [196; 367]	0,025*
Индекс риска донора (DRI)		1,50 (0,31)	1,51 (0,32)	0,934
DRI > 1,7		30 (33,3%)	14 (28,0%)	0,515
Шкала баланса рисков (BAR)		7,00 [2,00; 10,75]	7,50 [5,00; 11,25]	0,303
BAR ≥ 9		28 (31,1%)	20 (45,5%)	0,104
Асистолия		16 (17,8%)	10 (20,0%)	0,822
Потребность в норадреналине		71 (78,9%)	43 (86,0%)	0,368
Массивная вазопрессорная поддержка		4 (4,4%)	5 (10,0%)	0,281
Норадреналин 500 – 1000 нг/кг/мин		28 (31,1%)	12 (24,0%)	0,372
Норадреналин > 1000 нг/кг/мин		3 (3,3%)	5 (10,0%)	0,134
Потребность в адреналине		1 (1,1%)	1 (2,0%)	1,000
Уровень натрия, ммоль/л		145,94 (7,82)	149,86 (9,26)	0,009*
АСТ, ед/л		41,00 [27,30; 94,25]	59,50 [38,00; 138,85]	0,029*
АЛТ, ед/л		34,60 [21,55; 75,12]	65,60 [26,95; 110,97]	0,120
Общий билирубин, мкмоль/л		13,90 [9,43; 20,45]	13,00 [7,94; 23,62]	0,848
Креатинин, мкмоль/л		97,00 [73,90; 127,00]	98,90 [79,50; 129,25]	0,840
ИМТ, кг/м ²		30,45 [24,88; 33,95]	28,20 [24,69; 34,74]	0,811
Макровезикулярный стеатоз	Макровезикулярный стеатоз (общий)	30,00 [0,00; 40,00]	22,50 [0,00; 72,50]	0,729
	Менее 30%	37 (41,1%)	25 (50,0%)	0,310
	30-60%	43 (47,8%)	8 (16,0%)	< 0,001*
	>60%	10 (11,1%)	17 (34,0%)	0,002*

Продолжение таблицы 11 – Общая характеристика доноров с расширенными критериями в зависимости от способа консервации

Параметр		Группа без перфузии (n=90, 64,3%)	Группа с перфузией (n=50, 35,7%)	p-value
Фиброз по METAVIR	F-0	37 (41,1%)	8 (16,0%)	0,008*
	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%)	0,002*

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 (%)). ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ИМТ – индекс массы тела

При анализе исходных характеристик посмертных доноров были выявлены статистически значимые различия между группами без перфузии и с перфузией: так, в группе машинной перфузии аллографты чаще поступали в центр по национальному распределению (10,0% vs 28,0%; $p = 0,009$), отмечалась меньшая длительность холодовой ишемии (301 [246–378] vs 248 [196–367] мин; $p = 0,025$), более высокий уровень натрия и АСТ у доноров ($p = 0,009$ и $p = 0,029$ соответственно). Также в группе перфузии реже регистрировались средний и чаще – тяжелый макровезикулярный стеатоз (47,8% vs 16%, $p < 0,001$ и 11,1% vs 34%, $p = 0,002$) и фиброз F1–F2 по шкале METAVIR (58,9% vs 84,0%; $p = 0,002$).

Характеристика реципиентов

Характеристика реципиентов в группе с перфузией и без таковой представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Общая характеристика реципиентов в зависимости от способа консервации

Параметр		Группа без перфузии (n=90, 67,2%)	Группа с перфузией (n=44, 32,8%)	p-value
Возраст, лет		45,0 [32,0; 55,8]	46,0 [36,5; 53,2]	0,957
MELD, баллов		18 [15; 25]	23 [16; 27]	0,265
MELD $\geq$ 20 баллов		40 (44,4%)	26 (59,1%)	0,111
Гепаторенальный синдром		7 (7,8%)	2 (4,5%)	0,717
Пол	Мужской	47 (52,2%)	21 (47,7%)	0,625
	Женский	43 (47,8%)	23 (52,3%)	
ИМТ, кг/м ²		23,4 (4,9)	24,1 (4,5)	0,372
Диагноз	Вирусный ЦП	28 (31,1%)	13 (29,5%)	0,270
	Аутоимунный холестатический ЦП	14 (15,6%)	5 (11,4%)	
	Аутоимунный нехолестатический ЦП	2 (2,2%)	6 (13,6%)	
	Болезнь Вильсона-Коновалова	5 (5,6%)	2 (4,5%)	
	Алиментарно-токсический цирроз	9 (10,0%)	3 (6,8%)	
	Гепатоцеллюлярная карцинома	8 (8,9%)	4 (9,1%)	
	Другая опухоль	2 (2,2%)	2 (4,5%)	
	Хроническое отторжение	4 (4,4%)	4 (9,1%)	
	Синдром/болезнь Бадда-Киари	3 (3,3%)	2 (4,5%)	
	Другое	15 (16,7%)	3 (6,8%)	
MELD, баллов		18 [15; 25]	23 [16; 27]	0,265
MELD $\geq$ 20 баллов		40 (44,4%)	26 (59,1%)	0,111
Гепаторенальный синдром		7 (7,8%)	2 (4,5%)	0,717
Статус ургентности	Находился ОРИТ	4 (4,4%)	3 (6,8%)	0,653
	Госпитализирован	22 (24,4%)	13 (29,5%)	
	Вне стационара	64 (71,1%)	28 (63,6%)	
Тяжелое состояние реципиента		4 (4,4%)	3 (6,8%)	0,683
Ретрансплантация		4 (4,4%)	4 (9,1%)	0,438
Операции на брюшной полости		36 (40,0%)	15 (34,1%)	0,508

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 (%)). ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, MELD – модель для оценки терминального заболевания печени, ЦП – цирроз печени

Машинная перфузия применялась у 32,8% реципиентов, составляющих всецело проспективную когорту. В ретроспективной когорте (n=90) применялась статическая фармакохолодовая консервация (СФХК). Группы были сопоставимы, без статистически значимых различий по основным параметрам.

Результаты трансплантации

Результаты трансплантации аллографтов от донора с расширенными критериями в зависимости от наличия перфузии представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Общая характеристика результатов трансплантации печени в зависимости от способа консервации

Параметр	Группа без перфузии (n=90, 67,2%)	Группа с перфузией (n=44, 32,8%)	p-value
Время операции, мин	349 [295; 415]	340 [274; 416]	0,400
Время операции более 6 часов	42 (46,7%)	17 (38,6%)	0,379
Время имплантации, мин	30 [26; 35]	30 [25; 33]	0,313
Билиарная ишемия, мин	30 [25; 35]	28 [22; 40]	0,779
Гемотрансфузия, доз	6,00 [5,00; 8,00]	4,50 [4,00; 6,00]	0,268
Гемотрансфузия более 3 доз	36 (40,0%)	11 (25,0%)	0,087
Плазмотрансфузия, доз	6,00 [5,00; 8,00]	4,50 [4,00; 6,00]	0,001*
Кровопотеря, мл	1000,00 [800,00; 1500,00]	800,00 [500,00; 1125,00]	0,003*
АСТ 1-е сутки., ед/л	922,45 [425,05; 1748,37]	950,40 [467,75; 2103,05]	0,665
АЛТ 1-е сутки., ед/л	604,15 [408,63; 992,75]	586,10 [342,95; 1325,15]	0,773
Общий билирубин, 1-е сутки	73,30 [47,90; 126,03]	65,80 [38,65; 94,65]	0,175
МНО, 1-е сутки	1,57 [1,34; 1,85]	1,62 [1,33; 2,25]	0,366
АСТ 3-е сутки., ед/л	181,90 [119,10; 372,00]	223,20 [117,20; 585,75]	0,413
АЛТ 3-е сутки., ед/л	340,00 [216,00; 598,69]	406,60 [190,85; 808,25]	0,696
Общий билирубин, 3-е сутки	50,10 [30,90; 111,30]	49,60 [30,90; 92,95]	0,466
МНО, 3-е сутки	1,28 [1,12; 1,45]	1,25 [1,13; 1,48]	0,894
АСТ 7-е сутки., ед/л	48,15 [36,21; 78,44]	51,40 [35,70; 79,30]	0,928
АЛТ 7-е сутки., ед/л	144,70 [95,08; 229,05]	131,80 [89,55; 260,63]	0,808
Общий билирубин, 7-е сутки	45,97 [30,55; 80,92]	58,50 [30,65; 86,45]	0,431
МНО, 7-е сутки	1,16 [1,10; 1,24]	1,21 [1,10; 1,32]	0,315
АСТ 90-е сутки., ед/л	21,40 [16,76; 26,96]	25,60 [19,18; 30,77]	0,013*
АЛТ 90-е сутки., ед/л	19,60 [12,30; 28,86]	26,75 [19,64; 35,57]	0,010*
ГГТ 90-е сутки, ед/л	32,60 [22,03; 56,00]	27,96 [23,40; 43,45]	0,566
ЩФ 90-е сутки, ед/л	104,64 [82,00; 148,26]	92,11 [74,54; 122,38]	0,266
Общий билирубин, 90-е сутки	12,95 [9,60; 20,80]	11,03 [8,80; 14,30]	0,071
МНО, 90-е сутки	1,10 [1,03; 1,17]	1,12 [1,05; 1,23]	0,399
AUC АСТ (7 дней)	1382,22 [831,88; 2641,57]	1639,85 [747,18; 3914,06]	0,513
AUC АЛТ (7 дней)	1907,78 [1203,36; 2937,29]	2183,80 [1052,05; 3761,63]	0,946
AUC МНО (7 дней)	7,71 [7,15; 8,68]	7,82 [7,07; 8,76]	0,866
AUC общего билирубина (7 дней)	324,45 [206,65; 594,97]	302,20 [227,30; 613,17]	0,844
РДТП (Olthoff)	30 (33,7%)	13 (29,5%)	0,629
ПНФТ	0 (0%)	1 (2,3%)	0,328
Сосудистые осложнения	2 (2,2%)	0 (0%)	0,552
Желчный затек	1 (1,1%)	0 (0%)	1,000
Анастомотическая стриктура	15 (16,7%)	1 (2,3%)	0,021*
Билиарные осложнения	16 (17,8%)	1 (2,3%)	0,014*
ИХ	3 (3,3%)	0 (0%)	0,551

Продолжение таблицы 13 - Общая характеристика результатов трансплантации печени в зависимости от способа консервации

Параметр	Группа без перфузии (n=90, 67,2%)	Группа с перфузией (n=44, 32,8%)	p-value
Инфекционные осложнения	21 (23,3%)	4 (9,1%)	0,059
Раневые осложнения	13 (14,4%)	10 (22,7%)	0,235
Кровотечение	14 (15,6%)	8 (18,2%)	0,805
Прочие осложнения	20 (22,2%)	9 (20,5%)	1,000
Наличие тяжелых осложнений (Clavien-Dindo $\geq$ 3A) на момент выписки	38 (42,2%)	10 (22,7%)	0,027*
Наличие тяжелых осложнений (Clavien-Dindo $\geq$ 3A) через 3 месяца	44 (48,9%)	11 (25,0%)	0,008*
ОПП	13 (14,4%)	15 (34,1%)	0,012*
Потребность в ЗПТ	15 (16,7%)	12 (27,3%)	0,172
Релапаротомия	15 (16,7%)	9 (20,5%)	0,635
Острое отторжения	7 (7,8%)	5 (11,4%)	0,528
Койко-день	17,00 [13,00; 25,75]	18,50 [14,00; 27,00]	0,330
Койко-день ОРИТ	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,580
Койко-день ОРИТ более 4 суток	5 (5,6%)	3 (6,8%)	0,717
Ретрансплантация	1 (1,1%)	1 (2,3%)	0,551
Срок наблюдения, мес	24 [15; 37]	8 [5; 10]	<0,001*
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
1-летняя актуарная выживаемость реципиентов	88,8% [80,2 – 93,8]	90,8% [77,3 – 96,4]	0,730
1-летняя актуарная выживаемость трансплантатов (цензурированная по смерти реципиента)	98,9% [92,4 – 99,8]	97,7% [84,9 – 99,7]	0,615

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 – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, АУС – площадь под кривой, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени, ПНФТ – первичное нефункционирование трансплантата печени, ИХ – ишемическая холангиопатия, ОПП – острое повреждение почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

В группе с использованием перфузии отмечались меньший объем кровопотери (1000,00 [800,00; 1500,00] vs 800,00 [500,00; 1125,00] мл, $p = 0,003$) и

плазмотрансфузии (6,00 [5,00; 8,00] vs 4,50 [4,00; 6,00] доз, $p = 0,001$). Частота анастомотических стриктур и билиарных осложнений была ниже в группе перфузии (16,7% vs 2,3% и 17,8% vs 2,3%, $p < 0,05$). Острое повреждение почек чаще развивалось при использовании перфузии (14,1% vs 34,1%; $p = 0,012$). Тяжелые осложнения реже наблюдались в группе перфузии как к моменту выписки, так и через 3 месяца (42,2% vs 22,7%, $p = 0,027$ и 48,9% vs 25%, $p = 0,008$).

На рисунке 15 продемонстрирована 90-дневная летальность реципиентов в группах с проведением перфузии и без таковой.

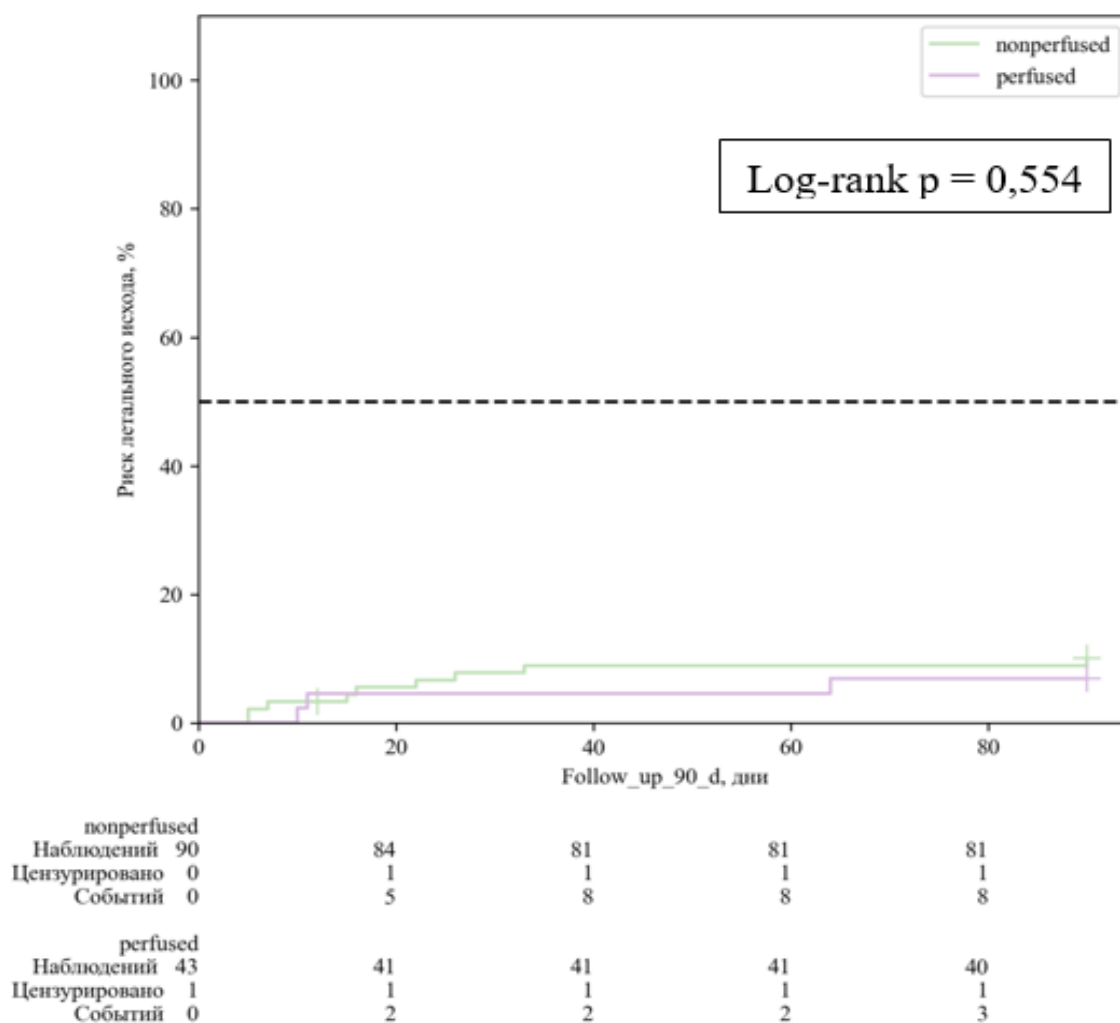


Рисунок 15 – 90-дневная летальность реципиентов

Статистически значимых различий между группами без перфузии и с перфузией по 90-дневной летальности реципиентов (9,0% [4,6–17,1] vs 7,0% [2,3–

20,1], $p=0,554$) и трансплантатов (1,1% [0,2–7,9] vs 2,3% [0,3–15,1], $p=0,608$) выявлено не было.

4.4 Сравнительный анализ характеристик доноров и реципиентов и результатов трансплантации аллографтов подгруппы среднего риска с использованием машинной перфузии и без таковой

Характеристика доноров

Данные доноров подгруппы среднего риска с проведением машинной перфузии и без таковой представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Общая характеристика доноров с расширенными критериями подгруппы среднего риска

Параметр		Группа без перфузии (n=62, 65,26%)	Группа с перфузией (n=33, 34,74%)	p-value
Сутки в ОРИТ, дней		3,00 [2,00; 4,00]	3,00 [2,00; 6,00]	0,249
Возраст, лет		57,00 [48,00; 64,00]	52,00 [38,00; 59,00]	0,092
Пол	Мужской	37 (59,7%)	20 (60,6%)	0,930
	Женский	25 (40,3%)	13 (39,4%)	
Причина смерти	ОНМК	51 (82,3%)	24 (72,7%)	0,300
	Черепно-мозговая травма	11 (17,7%)	9 (27,3%)	
	Аноксическое повреждение мозга	-	-	
Аллокация	Локальная	49 (79,0%)	16 (48,5%)	0,002*
	Региональная	7 (11,3%)	4 (12,1%)	
	Национальная	6 (9,7%)	13 (39,4%)	
Национальная аллокация		6 (9,7%)	13 (39,4%)	0,001*
Время холодовой ишемии, мин		292 [238; 356]	262 [195; 406]	0,560
Индекс риска донора (DRI)		1,54 (0,33)	1,55 (0,35)	0,937
DRI $\geq 1,7$		23 (37,1%)	12 (36,4%)	0,944
Шкала баланса рисков (BAR)		7,00 [2,00; 11,00]	9,00 [6,00; 12,00]	0,123
BAR ≥ 9		20 (32,3%)	18 (54,5%)	0,035*
Асистолия		12 (19,4%)	5 (15,2%)	0,780
Потребность в норадреналине		22 (78,6%)	15 (88,2%)	0,690
Массивная вазопрессорная поддержка		4 (14,3%)	3 (17,6%)	1,000
Норадреналин 500 – 1000 нг/кг/мин		23 (37,1%)	10 (30,3%)	0,508
Норадреналин ≥ 1000 нг/кг/мин		0 (0%)	2 (6,1%)	0,118
Потребность в адреналине		-	-	-
Уровень натрия, ммоль/л		146,69 (7,94)	152,27 (9,04)	0,003*

Продолжение таблицы 14 – Общая характеристика доноров с расширенными критериями подгруппы среднего риска

Параметр		Группа без перфузии (n=62, 65,26%)	Группа с перфузией (n=33, 34,74%)	p-value
АСТ, ед/л		42,00 [24,25; 78,57]	59,00 [32,00; 136,00]	0,052
АЛТ, ед/л		33,00 [21,00; 81,88]	66,20 [17,10; 110,00]	0,568
Общий билирубин, мколь/л		12,70 [9,00; 18,45]	11,00 [7,40; 24,20]	0,956
Креатинин, мкмоль/л		96,80 [72,22; 119,25]	98,00 [66,10; 130,00]	0,925
ИМТ, кг/м ²		30,86 [25,57; 33,73]	27,68 [24,49; 31,22]	0,117
Макровезикулярный стеатоз	Макровезикулярный стеатоз (общий)	30,00 [0,00; 35,00]	10,00 [0,00; 30,00]	0,291
	Менее 30%	29 (46,8%)	21 (63,6%)	0,117
	30-60%	32 (51,6%)	6 (18,2%)	0,002*
	>60%	1 (1,6%)	6 (18,2%)	0,007*
Фиброз по METAVIR	F-0	28 (45,2%)	7 (21,2%)	0,060
	F-1	24 (38,7%)	20 (60,6%)	
	F-2	10 (16,1%)	6 (18,2%)	
Наличие фиброза по METAVIR (F1-F2)		34 (54,8%)	26 (78,8%)	0,021*

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 (%)). ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ИМТ – индекс массы тела

В подгруппу среднего риска (n = 95) вошли ретроспективная когорта без перфузии (n = 62) и проспективная когорта с гипотермическим режимом перфузии (n = 33). В группе перфузии чаще выявлялись тяжелый (1,6% vs 18,2%, p = 0,007) и реже – средний (51,6% vs 18,2%, p = 0,002) макровезикулярный стеатоз, а также фиброз F1–F2 по METAVIR (54,8% vs 78,8%; p = 0,021). Аллографты после проведения перфузии чаще поступали в центр по национальному обмену (9,7% vs 39,4%; p = 0,001).

Характеристика реципиентов

Данные о реципиентах трансплантата подгруппы среднего риска с применением перфузии и без таковой представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Общая характеристика реципиентов подгруппы среднего риска

Параметр		Группа без перфузии (n=62, 65,26%)	Группа с перфузией (n=33, 34,74%)	p-value
Возраст, лет		45,0 [38,2; 55,8]	49,0 [34,0; 53,0]	0,824
Мужской пол		35 (56,5%)	15 (45,5%)	0,307
Женский пол		27 (43,5%)	18 (54,5%)	
ИМТ, кг/м ²		23,5 (4,9)	24,1 (4,7)	0,591
Диагноз	Вирусный ЦП	21 (33,9%)	10 (30,3%)	0,594
	Аутоимунный холестатический ЦП	10 (16,1%)	3 (9,1%)	
	Аутоимунный нехолестатический ЦП	2 (3,2%)	3 (9,1%)	
	Болезнь Вильсона-Коновалова	4 (6,5%)	2 (6,1%)	
	Алиментарно-токсический цирроз	7 (11,3%)	3 (9,1%)	
	Гепатоцеллюлярная карцинома	4 (6,5%)	2 (6,1%)	
	Другая опухоль	1 (1,6%)	1 (3,0%)	
	Хроническое отторжение	2 (3,2%)	4 (12,1%)	
	Синдром/болезнь Бадда-Киари	1 (1,6%)	2 (6,1%)	
Другое		10 (16,1%)	3 (9,1%)	
MELD, баллов		18 [14; 26]	24 [17; 28]	0,095
MELD ≥ 20 баллов		28 (45,2%)	22 (66,7%)	0,046*
Гепаторенальный синдром		4 (6,5%)	2 (6,1%)	1,000
Статус ургентности	Находился ОРИТ	2 (3,2%)	3 (9,1%)	0,298
	Госпитализирован	16 (25,8%)	11 (33,3%)	
	Вне стационара	44 (71,0%)	19 (57,6%)	
Тяжелое состояние		2 (3,2%)	3 (9,1%)	0,338
Ретрансплантация		2 (3,2%)	4 (12,1%)	0,178
Операции на брюшной полости		25 (40,3%)	12 (36,4%)	0,706

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 (%)). ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Реципиенты трансплантата после проведения машинной перфузии были тяжелее по баллу MELD (28 (45,2%) vs 22 (66,7%) баллов, p=0,046).

Результаты трансплантации

Результаты трансплантации аллографта подгруппы среднего риска в зависимости от наличия перфузии представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Общая характеристика результатов трансплантации печени от доноров с расширенными критериями подгруппы среднего риска

Параметр	Группа без перфузии (n=62, 65,26%)	Группа с перфузией (n=33, 34,74%)	p-value
Время операции, мин	354 [296; 404]	340 [275; 420]	0,614
Время операции более 6 часов	29 (46,8%)	13 (39,4%)	0,490
Время имплантации, мин	30 [28; 35]	30 [25; 33]	0,061
Билиарная ишемия, мин	30 [25; 38]	27 [25; 39]	0,733
Гемотрансфузия, доз	2,00 [1,00; 3,00]	2,00 [1,00; 3,00]	0,357
Гемотрансфузия более 3 доз	25 (40,3%)	9 (27,3%)	0,206
Плазмотрансфузия, доз	6,00 [5,00; 8,75]	5,00 [4,00; 6,00]	0,004*
Кровопотеря, мл	1000,00 [825,00; 1500,00]	700,00 [500,00; 1000,00]	0,003*
АСТ 1-е сутки., ед/л	908,10 [429,43; 1572,02]	638,50 [398,73; 1095,88]	0,398
АЛТ 1-е сутки., ед/л	615,80 [436,12; 972,77]	450,45 [264,12; 758,90]	0,044*
Общий билирубин, 1-е сутки	75,87 [51,25; 136,68]	61,85 [32,17; 88,60]	0,044*
МНО, 1-е сутки	1,57 [1,39; 1,89]	1,46 [1,30; 1,76]	0,162
АСТ 3-е сутки., ед/л	178,70 [118,70; 363,20]	163,25 [111,80; 444,15]	0,752
АЛТ 3-е сутки., ед/л	336,72 [220,20; 568,00]	342,65 [171,05; 489,20]	0,352
Общий билирубин, 3-е сутки	62,80 [34,10; 119,40]	48,40 [29,95; 82,42]	0,073
МНО, 3-е сутки	1,26 [1,13; 1,44]	1,22 [1,11; 1,41]	0,421
АСТ 7-е сутки., ед/л	45,90 [36,28; 72,50]	52,20 [33,47; 76,70]	0,875
АЛТ 7-е сутки., ед/л	136,70 [93,90; 225,10]	123,30 [82,95; 179,00]	0,389
Общий билирубин, 7-е сутки	53,50 [34,80; 87,00]	58,30 [30,45; 78,88]	0,512
МНО, 7-е сутки	1,19 [1,11; 1,30]	1,19 [1,10; 1,24]	0,523
АСТ 90-е сутки., ед/л	21,68 [16,76; 26,50]	25,85 [19,23; 30,14]	0,036*
АЛТ 90-е сутки., ед/л	20,80 [11,90; 28,86]	27,04 [17,54; 36,33]	0,037*
ГГТ 90-е сутки, ед/л	34,40 [22,70; 64,10]	27,07 [19,88; 43,18]	0,239
ЩФ 90-е сутки, ед/л	115,30 [82,60; 159,50]	91,31 [71,80; 121,99]	0,181
Общий билирубин, 90-е сутки	13,20 [9,90; 20,80]	11,36 [8,39; 14,15]	0,039*
МНО, 90-е сутки	1,11 [1,03; 1,19]	1,08 [1,05; 1,19]	0,911
AUC АСТ (7 дней)	1232,89 [799,09; 2316,18]	1144,50 [700,19; 2895,81]	0,726
AUC АЛТ (7 дней)	1853,47 [1224,34; 2836,84]	1666,90 [943,38; 2420,28]	0,228
AUC МНО (7 дней)	7,80 [7,20; 8,72]	7,44 [6,93; 8,12]	0,130
AUC общего билирубина (7 дней)	370,83 [229,53; 766,01]	304,20 [219,07; 513,69]	0,151
РДТП (Olthoff)	21 (34,4%)	4 (12,1%)	0,027*
ПНФТ	0 (0%)	1 (3,0%)	0,347
Сосудистые осложнения	1 (1,6%)	0 (0%)	1,000
Желчный затек	1 (1,6%)	0 (0%)	1,000
Анастомотическая стриктура	12 (19,4%)	1 (3,0%)	0,030*
Билиарные осложнения	13 (21,0%)	1 (3,0%)	0,030*
ИХ	2 (3,2%)	0 (0%)	0,551
Инфекционные осложнения	9 (14,5%)	4 (12,1%)	1,000
Раневые осложнения	9 (14,5%)	8 (24,2%)	0,269
Кровотечение	12 (19,4%)	6 (18,2%)	1,000

Продолжение таблицы 16 – Общая характеристика результатов трансплантации печени от доноров с расширенными критериями подгруппы среднего риска

Параметр	Группа без перфузии (n=62, 65,26%)	Группа с перфузией (n=33, 34,74%)	p-value
Прочие осложнения	14 (22,6%)	9 (27,3%)	0,623
Наличие тяжелых осложнений (Clavien-Dindo $\geq$ 3A) на момент выписки	28 (45,2%)	8 (24,2%)	0,049*
Наличие тяжелых осложнений (Clavien-Dindo $\geq$ 3A) через 3 месяца	32 (51,6%)	8 (24,2%)	0,010*
ОПП	8 (12,9%)	12 (36,4%)	0,016*
Потребность в ЗПТ	10 (16,1%)	9 (27,3%)	0,281
Релапаротомия	12 (19,4%)	8 (24,2%)	0,604
Острое отторжения	3 (4,8%)	5 (15,2%)	0,121
Койко-день	17,00 [13,25; 26,00]	19,00 [12,00; 29,00]	0,681
Койко-день ОРИТ	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,846
Койко-день ОРИТ более 4 суток	2 (3,2%)	3 (9,1%)	0,338
Ретрансплантация	0 (0%)	1 (3,0%)	0,347
Срок наблюдения, мес	26 [15; 40]	8 [7; 11]	<0,001*
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
1-летняя актуарная выживаемость реципиентов	88,6% [77,7-94,4]	87,7% [70,4 – 95,2]	0,887
1-летняя актуарная выживаемость трансплантатов (цензурировано по смерти реципиента)	100% [100-100]	97% [80,4-99,6]	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]). АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, АУС – площадь под кривой, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени, ПНФТ – первичное нефункционирование трансплантата печени, ИХ – ишемическая холангиопатия, ОПП – острое повреждение почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

В группе перфузии была ниже кровопотеря (1000,00 [825,00; 1500,00] vs 700,00 [500,00; 1000,00] мл, $p = 0,003$) и плазмотрансфузия (6,00 [5,00; 8,75] vs 5,00 [4,00; 6,00] доз, $p = 0,004$). Частота РДТП также была ниже у реципиентов трансплантата после проведения перфузии (34,4% vs 12,1%; $p = 0,027$). В группе с

применением перфузии реже регистрировались анастомотические стриктуры и билиарные осложнения (19,4% vs 3,0% и 21,0% vs 3,0%; $p = 0,030$), тяжелые осложнения на момент выписки и через 3 месяца (45,2% vs 24,2%, $p = 0,049$ и 51,6% vs 24,2%, $p = 0,010$). Острое повреждение почек, напротив, чаще развивалось в группе перфузии (12,9% vs 36,4%; $p = 0,016$).

На рисунке 16 продемонстрированы 90-дневная летальность реципиентов трансплантата подгруппы среднего риска в группах с проведением перфузии и без таковой.

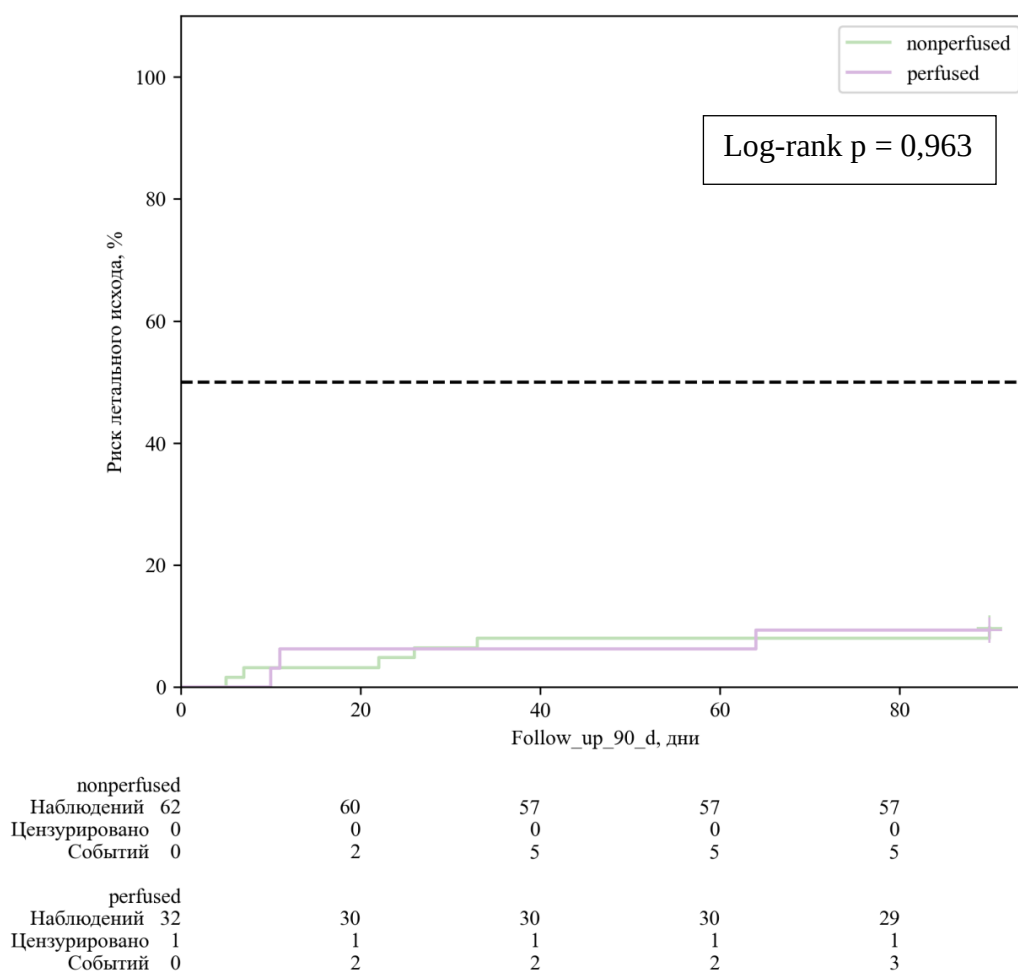


Рисунок 16 – 90-дневная летальность реципиентов трансплантата подгруппы среднего риска

Статистически значимых различий между группами без перфузии и с перфузией по 90-дневной летальности реципиентов (8,1% [3,4-18,3] vs 9,4% [3,1 – 26,3], $p=0,963$) и трансплантатов (0% vs 3% [0,4-19,6], $p=0,146$) выявлено не было.

4.5 Сравнительный анализ базовых характеристик доноров и реципиентов и результатов трансплантации аллографтов подгруппы высокого риска с использованием машинной перфузии и без таковой

Характеристика доноров

Данные доноров трансплантата подгруппы высокого риска с проведением перфузии и без таковой представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Общая характеристика доноров с расширенными критериями подгруппы высокого риска

Параметр		Группа без перфузии (n=28, 62,22%)	Группа с перфузией (n=17, 37,78%)	p-value
Сутки в ОРИТ, дней		3,00 [2,00; 5,00]	2,00 [1,00; 3,00]	0,046*
Возраст, лет		46,68 (10,32)	50,59 (12,90)	0,269
Пол	Мужской	18 (64,3%)	11 (64,7%)	1,000
	Женский	10 (35,7%)	6 (35,3%)	
Причина смерти	ОНМК	20 (71,4%)	12 (70,6%)	0,934
	Черепно-мозговая травма	7 (25,0%)	4 (23,5%)	
	Аноксическое повреждение мозга	1 (3,6%)	1 (5,9%)	
Аллокация	Локальная	18 (64,3%)	12 (70,6%)	0,839
	Региональная	7 (25,0%)	4 (23,5%)	
	Национальная	3 (10,7%)	1 (5,9%)	
Национальная аллокация		3 (10,7%)	1 (5,9%)	1,000
Время холодовой ишемии, мин		361 (119)	248 (69)	0,001*
Индекс риска донора (DRI)		1,42 (0,27)	1,44 (0,24)	0,876
DRI $\geq$ 1,7		7 (25,0%)	2 (11,8%)	0,447
Шкала баланса рисков (BAR)		7,00 (4,96)	5,64 (3,47)	0,411
BAR $\geq$ 9		8 (28,6%)	2 (18,2%)	0,693
Асистолия		4 (14,3%)	5 (29,4%)	0,265
Потребность в норадреналине		49 (79,0%)	28 (84,8%)	0,589
Массивная вазопрессорная поддержка		0 (0%)	2 (6,1%)	0,118
Норадреналин 500 – 1000 нг/кг/мин		5 (17,9%)	2 (11,8%)	0,693
Норадреналин $\geq$ 1000 нг/кг/мин		3 (10,7%)	3 (17,6%)	0,658
Потребность в адреналине		27 (96,4%)	16 (94,1%)	1,000
Уровень натрия, ммоль/л		1 (3,6%)	1 (5,9%)	0,706
АСТ, ед/л		41,00 [34,00; 139,75]	60,00 [40,00; 142,50]	0,276
АЛТ, ед/л		40,35 [25,07; 61,75]	48,00 [35,20; 127,00]	0,085
Общий билирубин, мкмоль/л		14,90 [10,68; 20,93]	14,00 [8,20; 21,10]	0,656

Продолжение таблицы 17 – Общая характеристика доноров с расширенными критериями подгруппы высокого риска

Параметр		Группа без перфузии (n=28, 62,22%)	Группа с перфузией (n=17, 37,78%)	p-value
Креатинин, мкмоль/л		104,50 [77,75; 135,75]	100,00 [90,00; 127,00]	0,770
ИМТ, кг/м ²		29,63 (6,78)	33,99 (8,95)	0,071
Макровезикулярный стеатоз	Макровезикулярный стеатоз (общий)	45,00 [10,00; 61,25]	80,00 [30,00; 90,00]	0,073
	Менее 30%	8 (28,6%)	4 (23,5%)	1,000
	30-60%	11 (39,3%)	2 (11,8%)	0,088
	>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%)	
Наличие фиброза по METAVIR (F1-F2)		19 (67,9%)	16 (94,1%)	0,064

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 (%)). ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ИМТ – индекс массы тела

В подгруппу высокого риска (n = 45, 32,14%) была включена ретроспективная когорта (n = 28), где в качестве метода консервации применялась СФХК, и проспективная когорта (n = 17), где использовалась комбинированная последовательная гипотермическая и нормотермическая машинная перфузия. В результате проведенного анализа характеристик посмертных доноров выявлены различия между подгруппами без перфузии и с перфузией по длительности пребывания в ОРИТ (3,00 [2,00; 5,00] vs 2,00 [1,00; 3,00] дней, p = 0,046), времени холодовой ишемии (361 (119) vs 248 (69) минут, p = 0,001), частоте тяжелого макровезикулярного стеатоза (>60%; 32,1% vs 70,6%, p = 0,017) и выраженности фиброза по METAVIR (p = 0,040).

Характеристика реципиентов

Данные о реципиентах трансплантата подгруппы высокого риска с проведением перфузии и без таковой представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Общая характеристика реципиентов подгруппы высокого риска

Параметр		Группа без перфузии (n=28, 71,8%)	Группа с перфузией (n=11, 28,2%)	p-value
Возраст, лет		42,5 (15,0)	46,8 (9,6)	0,380
Мужской пол		12 (42,9%)	6 (54,5%)	0,723
Женский пол		16 (57,1%)	5 (45,5%)	
ИМТ, кг/м ²		22,8 [20,4; 25,2]	24,2 [20,4; 25,2]	0,492
Диагноз	Вирусный ЦП	7 (25,0%)	3 (27,3%)	0,163
	Аутоимунный холестатический ЦП	4 (14,3%)	2 (18,2%)	
	Аутоимунный нехолестатический ЦП	0 (0%)	3 (27,3%)	
	Болезнь Вильсона-Коновалова	1 (3,6%)	0 (0%)	
	Алиментарно-токсический цирроз	2 (7,1%)	0 (0%)	
	Гепатоцеллюлярная карцинома	4 (14,3%)	2 (18,2%)	
	Другая опухоль	1 (3,6%)	1 (9,1%)	
	Хроническое отторжение	2 (7,1%)	0 (0%)	
	Синдром/болезнь Бадда-Киари	2 (7,1%)	0 (0%)	
	Другое	5 (17,9%)	0 (0%)	
MELD, баллов		18 [16; 24]	17 [12; 24]	0,435
MELD ≥ 20 баллов		12 (42,9%)	4 (36,4%)	1,000
Гепаторенальный синдром		3 (10,7%)	0 (0%)	0,545
Статус ургентности	Находился ОРИТ	2 (7,1%)	0 (0%)	0,625
	Госпитализирован	6 (21,4%)	2 (18,2%)	
	Вне стационара	20 (71,4%)	9 (81,8%)	
Тяжелое состояние		2 (7,1%)	0 (0%)	1,000
Ретрансплантация		2 (7,1%)	0 (0%)	1,000
Операции на брюшной полости		11 (39,3%)	3 (27,3%)	0,713

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 (%)). ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, MELD – модель для оценки терминального заболевания печени, ЦП – цирроз печени

При анализе базовых характеристик реципиентов подгруппы высокого риска (n = 39, 29,1%) статистически значимых различий между группами найдено не было.

Результаты трансплантации

Результаты трансплантации аллографта подгруппы высокого риска с проведением перфузии и без таковой представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Общая характеристика результатов трансплантации печени от доноров с расширенными критериями подгруппы высокого риска

Параметр	Группа без перфузии (n=28, 71,8%)	Группа с перфузией (n=11, 28,2%)	p-value
Время операции, мин	366 (103)	334 (81)	0,373
Время операции более 6 часов	13 (46,4%)	4 (36,4%)	0,725
Время имплантации, мин	30 [25; 35]	30 [30; 34]	0,349
Билиарная ишемия, мин	30 [25; 35]	30 [22; 40]	0,912
Гемотрансфузия, доз	2,00 [1,00; 4,00]	2,00 [2,00; 2,00]	0,617
Гемотрансфузия более 3 доз	11 (39,3%)	2 (18,2%)	0,276
Плазмотрансфузия, доз	5,00 [4,00; 7,25]	4,00 [3,00; 5,50]	0,088
Кровопотеря, мл	1000,00 [750,00; 2000,00]	800,00 [750,00; 1250,00]	0,423
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*
Общий билирубин, 1-е сутки	69,24 [38,83; 92,26]	65,80 [45,95; 126,40]	0,533
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, 3-е сутки	40,45 [25,68; 57,38]	58,30 [31,30; 113,00]	0,165
МНО, 3-е сутки	1,35 [1,12; 1,46]	1,57 [1,36; 1,87]	0,070
АСТ 7-е сутки., ед/л	53,60 [34,70; 79,73]	47,90 [36,95; 76,90]	0,859
АЛТ 7-е сутки., ед/л	170,00 [107,47; 238,95]	255,70 [151,85; 284,30]	0,240
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*
АСТ 90-е сутки., ед/л	20,95 [16,77; 27,55]	24,12 [19,23; 33,39]	0,189
АЛТ 90-е сутки., ед/л	17,95 [12,86; 25,88]	24,19 [20,52; 30,20]	0,082
ГГТ 90-е сутки, ед/л	28,85 [21,15; 39,22]	34,41 [25,73; 48,80]	0,303
ЩФ 90-е сутки, ед/л	96,20 [80,50; 118,60]	100,50 [83,79; 121,05]	0,831
Общий билирубин, 90-е сутки	10,89 [9,43; 17,32]	11,03 [9,23; 14,68]	0,972
МНО, 90-е сутки	1,07 [1,04; 1,16]	1,13 [1,12; 1,25]	0,176
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*
AUC общего билирубина (7 дней)	272,89 [150,59; 361,62]	291,20 [240,62; 736,16]	0,151
РДТП (Olthoff)	9 (32,1%)	9 (81,8%)	0,011*
ПНФТ	-	-	-
Сосудистые осложнения	1 (3,6%)	0 (0%)	1,000
Желчный затек	-	-	-
Анастомотическая стриктура	3 (10,7%)	0 (0%)	0,545
Билиарные осложнения	3 (10,7%)	0 (0%)	0,545

Продолжение таблицы 19 - Общая характеристика результатов трансплантации печени от доноров с расширенными критериями подгруппы высокого риска

Параметр	Группа без перфузии (n=28, 71,8%)	Группа с перфузией (n=11, 28,2%)	p-value
ИХ	1 (3,6%)	0 (0%)	1,000
Инфекционные осложнения	12 (42,9%)	0 (0%)	0,009*
Раневые осложнения	4 (14,3%)	2 (18,2%)	1,000
Кровотечение	2 (7,1%)	2 (18,2%)	0,562
Прочие осложнения	6 (21,4%)	0 (0%)	0,158
Наличие тяжелых осложнений (Clavien-Dindo $\geq$ 3A) на момент выписки	10 (35,7%)	2 (18,2%)	0,446
Наличие тяжелых осложнений (Clavien-Dindo $\geq$ 3A) через 3 месяца	12 (42,9%)	3 (27,3%)	0,477
ОПП	5 (17,9%)	3 (27,3%)	0,663
Потребность в ЗПТ	5 (17,9%)	3 (27,3%)	0,663
Релапаротомия	3 (10,7%)	1 (9,1%)	1,000
Острое отторжения	4 (14,3%)	0 (0%)	0,309
Койко-день	15,00 [12,75; 21,50]	18,00 [15,50; 24,00]	0,159
Койко-день ОРИТ	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,50]	0,469
Койко-день ОРИТ более 4 суток	3 (10,7%)	0 (0%)	0,545
Ретрансплантация	1 (3,6%)	0 (0%)	1,000
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 – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, АУС – площадь под кривой, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени, ПНФТ – первичное нефункционирование трансплантата печени, ИХ – ишемическая холангиопатия, ОПП – острое повреждение почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

В подгруппе высокого риска (n = 39) использование перфузии ассоциировалось с более высокими пиковыми значениями АСТ, АЛТ и МНО в раннем послеоперационном периоде (1–3 сутки), а также с более высокими

уровнями билирубина и МНО на 7-е сутки ($p < 0,05$). Соответственно, показатели AUC (7 дней) для АСТ, АЛТ ($p = 0,034$) и МНО ($p = 0,006$) также были выше. Частота РДТП была выше в группе перфузии (32,1% vs 81,8%; $p = 0,011$), тогда как инфекционные осложнения чаще развивались в когорте без перфузии (0% vs 42,9%; $p = 0,009$).

На рисунке 17 продемонстрированы 90-дневная летальность реципиентов трансплантата печени подгруппы высокого риска в группах с проведением перфузии и без таковой.

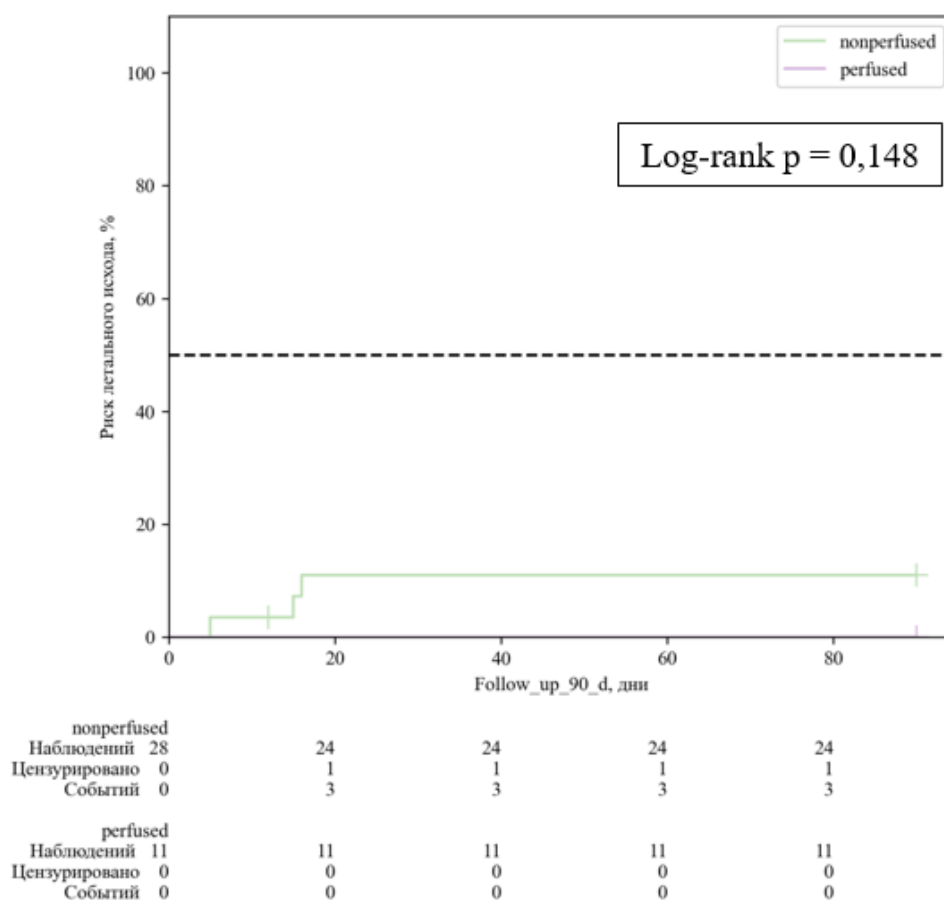


Рисунок 17 – 90-дневная летальность реципиентов трансплантата подгруппы высокого риска

Статистически значимых различий между группами без перфузии и с перфузией по 90-дневной летальности реципиентов (11,0% [3,7–30,3] vs 0% [0,0–0,0], $p=0,148$) и трансплантатов (3,7% [0,5–23,5] vs 0% [0–0], $p=0,408$) выявлено не было.

4.6 Определение факторов, влияющих на развитие ранней дисфункции трансплантата печени

Общая группа

Результаты проведенного однофакторного анализа в общей группе представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Факторы риска развития ранней дисфункции трансплантата печени в общей группе (однофакторный анализ)

Фактор	ОШ, 95% ДИ	p
Факторы донора		
Наличие перфузии (да/нет)	0,825; 0,377 – 1,804	0,629
Высокий риск (да/нет)	2,366; 1,087 – 5,150	0,030*
Сутки в ОРИТ, на каждый день	0,974; 0,845 – 1,123	0,716
Возраст, на каждый год	0,990; 0,961 – 1,020	0,506
Мужской пол (да/нет)	1,303; 0,613 – 2,770	0,492
Национальная аллокация (да/нет)	0,565; 0,194 – 1,650	0,296
Время холодовой ишемии, на каждый час	1,000; 0,835 – 1,197	0,807
Индекс риска донора (DRI), на каждый балл	0,495; 0,150 – 1,634	0,248
DRI > 1,7 (да/нет)	0,457; 0,195 – 1,070	0,071
Шкала баланса рисков (BAR), на каждый балл	0,901; 0,828 – 0,980	0,015*
BAR ≥ 9 (да/нет)	0,415; 0,182 – 0,944	0,036*
Асистолия (да/нет)	1,515; 0,617 – 3,721	0,365
Массивная вазопрессорная поддержка (да/нет)	1,275; 0,290 – 5,601	0,748
Макровезикулярный стеатоз, на каждые 10%	1,172; 1,020–1,331	0,021*
Менее 30% (да/нет)	0,567; 0,270 – 1,192	0,135
30-60% (да/нет)	0,976; 0,461 – 2,069	0,950
>60% (да/нет)	2,750; 1,064 – 7,106	0,037*
Фиброз METAVIR F-1 (да/нет)	1,200; 0,539 – 2,670	0,655
Фиброз METAVIR F-2 (да/нет)	0,400; 0,116 – 1,381	0,147
Факторы реципиента		
Возраст, на каждый год	0,993; 0,969 – 1,019	0,605
Мужской пол (да/нет)	1,381; 0,665 – 2,866	0,387
MELD ≥ 20 баллов	0,410; 0,193 – 0,870	0,020*
Гепаторенальный синдром (да/нет)	1,050; 0,250 – 4,415	0,947
Тяжелое состояние (да/нет)	0,829; 0,154 – 4,455	0,827
Ретрансплантация (да/нет)	0,282; 0,034 – 2,370	0,244
Операции на брюшной полости (да/нет)	1,655; 0,789 – 3,469	0,182
Время операции более 6 часов (да/нет)	1,367; 0,658 – 2,838	0,401
Время имплантации, на каждый час	0,786; 0,063 – 10,520	0,865
Билиарная ишемия, на каждый час	2,303; 0,740 – 7,015	0,140
Гемотрансфузия более 3 доз (да/нет)	1,515; 0,715 – 3,206	0,278
Общее время DHOPE, на каждый час	0,618; 0,316 – 1,197	0,154
Общее время NMP, на каждый час	2,171; 0,357 – 12,51	0,412
Общее время перфузии, на каждый час	1,520; 1,197 – 1,928	< 0,001*
Общее время консервации, на каждый час	1,127; 1,000 – 1,271	0,018*

Примечание: АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, MELD – модель для оценки терминального заболевания печени, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ИМТ – индекс массы тела, DHOPE – двойная гипотермическая оксигенированная машинная перфузия, COR – управляемое кислородное согревание, NMP – нормотермическая машинная перфузия

По результатам однофакторного анализа, проведенного в общей группе, шанс развития РДТП закономерно увеличивали подгруппа высокого риска ($p = 0,030$) и степень макровезикулярного стеатоза ($p = 0,021$), в особенности более 60% ($p = 0,037$). Общее время перфузии ($p < 0,001$) и общее время консервации ($p = 0,018$) также увеличивали шанс развития РДТП по результатам однофакторного анализа. Необычным наблюдением оказалось снижение шанса развития РДТП при индексе MELD ≥ 20 баллов ($p = 0,020$) и при увеличении баллов по шкале BAR ($p = 0,015$), в частности их количество большее или равное 9 баллам ($p = 0,036$).

В таблице 21 отражены результаты проведенного многофакторного анализа в общей группе.

Таблица 21 – 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
MELD ≥ 20 баллов (да/нет)	0,410; 0,193 – 0,870	0,020*	0,449; 0,207 – 0,976	0,043*
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

Многофакторная логистическая модель была статистически значимой ($p = 0,018$; псевдо- R^2 Найджелкерка 11,9%). Отмечено независимое снижение шанса развития РДТП при индексе MELD ≥ 20 баллов (ОШ 0,449, 95% ДИ 0,207 – 0,976, $p = 0,043$).

Подгруппа среднего риска

Результаты проведенного однофакторного анализа в подгруппе среднего риска представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Факторы риска развития ранней дисфункции трансплантата печени в подгруппе среднего риска (однофакторный анализ)

Фактор	ОШ; ДИ 95%	p
Факторы донора		
Наличие перфузии (да/нет)	0,263; 0,081 – 0,848	0,025*
Сутки в ОРИТ, на каждый день	1,052; 0,886 – 1,250	0,561
Возраст, на каждый год	0,981; 0,946 – 1,017	0,305
Мужской пол (да/нет)	0,770; 0,304 – 1,946	0,580
Национальная аллокация (да/нет)	0,452; 0,120 – 1,707	0,241
Время холодовой ишемии, на каждый час	1,127; 0,887 – 1,432	0,330
Индекс риска донора (DRI), на каждый балл	0,378; 0,087 – 1,634	0,193
DRI > 1,7 (да/нет)	0,462; 0,164 – 1,303	0,145
Шкала баланса рисков (BAR), на каждый балл	0,900; 0,811 – 0,999	0,047*
BAR ≥ 9 (да/нет)	0,365; 0,130 – 1,025	0,056
Асистолия (да/нет)	1,188; 0,372 – 3,792	0,772
Массивная вазопрессорная поддержка (да/нет)	2,833; 0,171 – 47,087	0,468
Макростеатоз общий, на каждые 10%	1,105; 0,914 – 1,344	0,299
Менее 30% (да/нет)	0,604; 0,240 – 1,520	0,284
30-60% (да/нет)	1,625; 0,644 – 4,100	0,304
>60% (да/нет)	1,113; 0,202 – 6,141	0,902
Фиброз METAVIR F-1 (да/нет)	1,207; 0,457 – 3,190	0,705
Фиброз METAVIR F-2 (да/нет)	0,167; 0,019 – 1,435	0,103
Факторы реципиента		
Возраст, на каждый год	0,968; 0,938 – 0,999	0,042*
Пол мужской (да/нет)	1,236; 0,493 – 3,102	0,651
MELD ≥ 20 (да/нет)	0,384; 0,149 – 0,991	0,048*
Гепаторенальный синдром (да/нет)	1,413; 0,242 – 8,232	0,701
Тяжелое состояние (да/нет)	0,677; 0,072 – 6,366	0,733
Ретрансплантация (да/нет)	0,533; 0,059 – 4,802	0,575
Операции на брюшной полости (да/нет)	1,625; 0,644 – 4,100	0,304
Время операции более 6 часов (да/нет)	1,021; 0,406 – 2,568	0,964
Время имплантации, на каждый час	0,092; 0,002 – 3,918	0,211
Билиарная ишемия, на каждый час	4,398; 0,887 – 20,93	0,070
Гемотрансфузия более 3 доз (да/нет)	1,250; 0,488 – 3,203	0,642
Общее время DHOPE, на каждый час	1,349; 0,697 – 2,591	0,384
Общее время перфузии, на каждый час	1,349; 0,740 – 2,303	0,309
Общее время консервации, на каждый час	1,000; 0,835 – 1,127	0,757

Примечание: АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, MELD – модель для оценки терминального заболевания печени, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ИМТ – индекс массы тела, DHOPE – двойная гипотермическая оксигенированная машинная перфузия, COR – управляемое кислородное согревание

Наличие перфузии закономерно снижало шанс развития РДТП ($p = 0,025$), в то время как балл по шкале BAR ($p = 0,047$) возраст реципиента ($p = 0,042$) и индекс MELD ≥ 20 баллов ($p = 0,048$) повышали этот шанс по результатам однофакторного анализа, проведенного в подгруппе среднего риска.

В таблице 23 отражены результаты проведенного многофакторного анализа в подгруппе среднего риска.

Таблица 23 – Факторы риска развития ранней дисфункции трансплантата печени в подгруппе среднего риска (многофакторный анализ)

Предикторы	Нескорректированный		Скорректированный	
	НОШ; 95% ДИ	р	СОШ; 95% ДИ	р
Наличие перфузии (да/нет)	0,263; 0,081 – 0,848	0,025*	0,301; 0,091 – 0,994	0,049*
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

Многофакторная модель была статистически значимой ($p = 0,026$; псевдо- R^2 13,7%). Использование перфузии снижал шанс развития РДТП в 3,3 раза (ОШ 0,301, 95% ДИ 0,091 – 0,994, $p = 0,049$).

Подгруппа высокого риска

Результаты проведенного однофакторного анализа в подгруппе высокого риска представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Факторы риска развития ранней дисфункции трансплантата печени в подгруппе высокого риска (однофакторный анализ)

Фактор	ОШ, ДИ 95%	р
Факторы донора		
Наличие перфузии (да/нет)	9,500; 1,692 – 53,357	0,011*
Сутки в ОРИТ, на каждый день	0,836; 0,628 – 1,112	0,217
Возраст, на каждый год	1,027; 0,968 – 1,090	0,380
Мужской пол (да/нет)	3,850; 0,946 – 15,658	0,060
Национальная аллокация (да/нет)	2,500; 0,207 – 30,114	0,471
Время холодовой ишемии, на каждый час	0,697; 0,485 – 1,062	0,072
Индекс риска донора (DRI), на каждый балл	2,234; 0,184 – 27,140	0,528
DRI $> 1,7$ (да/нет)	0,640; 0,130 – 3,155	0,583
Шкала баланса рисков (BAR), на каждый балл	0,919; 0,792 – 1,065	0,262
BAR ≥ 9 (да/нет)	0,714; 0,166 – 3,074	0,651
Асистолия (да/нет)	2,308; 0,466 – 11,427	0,305
Массивная вазопрессорная поддержка (да/нет)	0,531; 0,085 – 3,310	0,498
Макростеатоз, на каждые 10%	1,149; 0,942 – 1,411	0,181

Продолжение таблицы 24 – Факторы риска развития ранней дисфункции трансплантата печени в подгруппе высокого риска (однофакторный анализ)

Фактор	ОШ, ДИ 95%	р
Факторы донора		
Менее 30% (да/нет)	0,769; 0,195 – 3,037	0,708
30-60% (да/нет)	0,381; 0,093 – 1,557	0,179
>60% (да/нет)	3,200; 0,818 – 12,528	0,095
Фиброз METAVIR F-1 (да/нет)	0,909; 0,201 – 4,100	0,901
Фиброз METAVIR F-2 (да/нет)	0,600; 0,090 – 3,987	0,597
Факторы реципиента		
Возраст, на каждый год	1,056; 1,000 – 1,115	0,051
Мужской пол (да/нет)	2,031; 0,564 – 7,308	0,278
MELD, на каждый балл	0,962; 0,892 – 1,037	0,312
MELD $\geq$ 20 (да/нет)	0,550; 0,150 – 2,022	0,368
Гепаторенальный синдром (да/нет)	0,559; 0,046 – 6,726	0,647
Тяжелое состояние (да/нет)	1,176; 0,068 – 20,267	0,911
Операции на брюшной полости (да/нет)	2,000; 0,530 – 7,538	0,306
Время операции более 6 часов (да/нет)	2,500; 0,682 – 9,161	0,167
Гемотрансфузия более 3 доз (да/нет)	2,560; 0,652 – 10,054	0,178
Общее время NMP, на каждый час	2,171; 0,357 – 12,51	0,412
Общее время перфузии, на каждый час	1,928; 0,429 – 8,35	0,393
Общее время консервации, на каждый час	1,197; 1,062 – 1,432	0,016*

Примечание: АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, MELD – модель для оценки терминального заболевания печени, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ИМТ – индекс массы тела, DHOPE – двойная гипотермическая оксигенированная машинная перфузия, COR – управляемое кислородное согревание, NMP – нормотермическая машинная перфузия

По результатам однофакторного анализа наличие перфузии ($p = 0,011$) и увеличение общего времени консервации ($p = 0,016$) увеличивали шанс развития РДТП.

В таблице 25 отражены результаты проведенного многофакторного анализа в подгруппе высокого риска.

Таблица 25 – Факторы риска развития ранней дисфункции трансплантата печени в подгруппе высокого риска (многофакторный анализ)

Предикторы	Нескорректированный		Скорректированный	
	НОШ; 95% ДИ	р	СОШ; 95% ДИ	р
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

Многофакторная модель была статистически значимой ($p = 0,016$; псевдо- R^2 25,4%). Независимых предикторов развития РДТП установлено не было.

В настоящей главе продемонстрирована безопасность и эффективность применения разработанных протоколов и методов комбинированной машинной перфузии трансплантатов печени. В первую очередь, следует отметить общую тенденцию к маргинализации донорского пула в когортах с применением перфузии. Первичная конечная точка (наличие РДТП) была достигнута в подгруппе среднего риска: при использовании машинной перфузии снижалась частота РДТП с 34,4% до 12,1%, а по результатам многофакторного анализа использование машинной перфузии было независимым фактором, снижающим шанс развития РДТП. В подгруппе высокого риска с применением машинной перфузии наблюдалось увеличение частоты РДТП до 81,8% на фоне сопоставимых результатов трансплантации, что является необычным наблюдением и будет описано в следующей главе. Тем не менее, независимых факторов, влияющих на шанс развития РДТП в подгруппе высокого риска, выявлено не было. Вторичная конечная точка (тяжелые осложнения через 3 месяца после операции) была достигнута в общей группе (снижение до 25% с 48,9%) и в подгруппе среднего риска (снижение до 24,2% с 51,6%). Следует отметить сопоставимую 90-дневную смертность реципиентов и 90-дневную частоту потери трансплантата во всех когортах. Противоречивым наблюдением является уменьшение шанса развития РДТП в общей группе при MELD ≥ 20 баллов (многофакторный анализ). Наконец, из всех трансплантатов подгруппы высокого риска, изначально признанных непригодными к использованию всеми центрами трансплантации, 64,7% было успешно пересажено реципиентам без единого случая смерти либо ретрансплантации, а единственными различиями с группой контроля были более высокие показатели частоты РДТП и уровня цитолиза и МНО в группе с применением перфузии. Таким образом, было использовано 88% (44 из 50) аллогraftов печени от доноров с расширенными критериями, включенных в программу перфузионной консервации, при этом отмечалось улучшение результатов трансплантации при сопоставимых показателях 90-дневной смертности реципиентов и 90-дневной частоте потери трансплантата.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА

Заключительным этапом настоящей диссертационной работы было проведение дополнительного (post-hoc) анализа, направленного на изучение ряда противоречивых результатов, полученных в ходе проведения основных этапов исследования. На первом этапе изучалась клиническая значимость ранней дисфункции трансплантата печени (РДТП): если в подгруппе среднего риска с машинной перфузией снижалась частота РДТП, то в подгруппе высокого риска наблюдался противоположный эффект. При этом результаты трансплантации аллографтов печени подгруппы высокого риска были сопоставимы с группой контроля. В связи с этим изучение клинической значимости РДТП в различных выборках позволит оценить протективный потенциал машинной перфузии, направленный на снижение частоты РДТП. На втором этапе изучалась сопоставимость результатов трансплантации аллографтов печени подгруппы среднего и высокого риска, так как более субоптимальные характеристики доноров и трансплантатов подгруппы высокого риска могут оказывать негативное влияние на послеоперационные результаты даже при удовлетворении аллографтом печени критериев жизнеспособности. На завершающем этапе изучалась структура критериев, определяющих развитие РДТП, в различных группах и подгруппах. Это позволило выявить характерные для каждой когорты фенотипы РДТП, оказывающие различное влияние на результаты трансплантации.

5.1 Клиническая значимость ранней дисфункции трансплантата печени

Общая группа

Характеристики доноров в зависимости от наличия РДТП у реципиента представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Базовые характеристики доноров с расширенными критериями общей группы в зависимости от наличия ранней дисфункции трансплантата печени у реципиента

Параметр		Группа без РДТП (n = 91)	Группа с РДТП (n = 43)	p-value
Наличие перфузии		31 (34,4%)	13 (30,2%)	0,629
Подгруппа высокого риска		21 (23,3%)	18 (41,9%)	0,028*
Сутки в ОРИТ, дней		3,00 [2,00; 5,00]	3,00 [2,00; 4,00]	0,483
Возраст, лет		51,47 (12,21)	49,98 (11,95)	0,509
Мужской пол		53 (58,9%)	28 (65,1%)	0,491
Причина смерти	ОНМК	70 (77,8%)	32 (74,4%)	0,823
	Черепно-мозговая травма	19 (21,1%)	10 (23,3%)	
	Аноксическое повреждение мозга	1 (1,1%)	1 (2,3%)	
Национальная аллокация		17 (18,9%)	5 (11,6%)	0,331
Время холодовой ишемии, мин		290 [215; 372]	289 [225; 378]	0,840
Индекс риска донора (DRI)		1,53 (0,33)	1,46 (0,28)	0,249
DRI $\geq$ 1,7		33 (36,7%)	9 (20,9%)	0,068
Шкала баланса рисков (BAR)		7,50 [5,00; 12,00]	6,00 [2,00; 8,00]	0,012*
BAR $\geq$ 9		38 (42,2%)	10 (23,3%)	0,033*
Асистолия		15 (16,7%)	10 (23,3%)	0,477
Потребность в норадреналине		71 (78,9%)	36 (83,7%)	0,642
Массивная вазопрессорная поддержка		5 (5,6%)	3 (7,0%)	0,713
Норадреналин 500 – 1000 нг/кг/мин		30 (33,3%)	8 (18,6%)	0,079
Норадреналин $\geq$ 1000 нг/кг/мин		4 (4,4%)	3 (7,0%)	0,681
Потребность в адреналине		1 (1,1%)	1 (2,3%)	0,544
Уровень натрия, ммоль/л		147,50 [141,25; 151,00]	145,00 [140,00; 151,50]	0,381
АСТ, ед/л		41,15 [27,00; 98,50]	52,20 [38,45; 126,00]	0,142
АЛТ, ед/л		32,60 [19,40; 91,58]	43,00 [31,60; 85,10]	0,123
Общий билирубин, мкмоль/л		13,25 [8,75; 21,90]	12,00 [8,80; 18,65]	0,670
ИМТ, кг/м ²		30,06 [24,69; 33,76]	29,32 [24,97; 35,71]	0,476
Макровезикулярный стеатоз (общий)		0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,559
Макровезикулярный стеатоз	Макровезикулярный стеатоз (общий)	17,50 [0,00; 35,00]	30,00 [0,00; 57,50]	0,065
	Менее 30%	46 (51,1%)	16 (37,2%)	0,133
	30-60%	34 (37,8%)	16 (37,2%)	0,950
	>60%	10 (11,1%)	11 (25,6%)	0,042*
Фиброз по METAVIR	F-0	30 (33,3%)	15 (34,9%)	0,174
	F-1	40 (44,4%)	24 (55,8%)	
	F-2	20 (22,2%)	4 (9,3%)	
Наличие фиброза по METAVIR (F1-2)		60 (66,7%)	28 (65,1%)	0,860

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 (%)). ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ИМТ – индекс массы тела, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени

В группе реципиентов с РДТП доля доноров высокого риска (23,3% vs 41,9%; $p = 0,028$) и уровень макровезикулярного стеатоза $> 60\%$ (11,1% vs 25,6%; $p = 0,042$) были достоверно выше, чем в группе без РДТП.

Базовые характеристики реципиентов в зависимости от наличия РДТП представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Базовые характеристики реципиентов общей группы в зависимости от наличия ранней дисфункции трансплантата печени

Параметр		Группа без РДТП (n = 91)	Группа с РДТП (n = 43)	p-value
Возраст, лет		46,0 [35,0; 54,8]	44,0 [34,5; 52,5]	0,434
Мужской пол		43 (47,8%)	24 (55,8%)	0,386
ИМТ, кг/м ²		23,8 [20,8; 27,1]	21,8 [19,9; 24,5]	0,058
Диагноз	Вирусный ЦП	32 (35,6%)	9 (20,9%)	0,051
	Аутоимунный холестатический ЦП	12 (13,3%)	7 (16,3%)	
	Аутоимунный нехолестатический ЦП	4 (4,4%)	4 (9,3%)	
	Болезнь Вильсона-Коновалова	7 (7,8%)	0 (0%)	
	Алиментарно-токсический цирроз	8 (8,9%)	3 (7,0%)	
	Гепатоцеллюлярная карцинома	7 (7,8%)	5 (11,6%)	
	Другая опухоль	1 (1,1%)	3 (7,0%)	
	Хроническое отторжение	7 (7,8%)	1 (2,3%)	
	Синдром/болезнь Бадда-Киари	4 (4,4%)	1 (2,3%)	
	Другое	8 (8,9%)	10 (23,3%)	
MELD, баллов		21 [16; 28]	17 [14; 22]	0,014*
MELD ≥ 20		51 (56,7%)	15 (34,9%)	0,019*
Гепаторенальный синдром		6 (6,7%)	3 (7,0%)	1,000
Тяжелое состояние		5 (5,6%)	2 (4,7%)	1,000
Ретрансплантация		7 (7,8%)	1 (2,3%)	0,436
Операции на брюшной полости		31 (34,4%)	20 (46,5%)	0,181
Время имплантации		30 [25; 35]	30 [25; 33]	0,574
Билиарная ишемия		30 [25; 38]	29 [25; 37]	0,748
Общее время консервации		356,50 [294,50; 533,75]	420,00 [323,50; 575,00]	0,082

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 (%)). ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, MELD – модель для оценки терминального заболевания печени, ЦП – цирроз печени, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени

У реципиентов между группами без РДТП и с РДТП различался показатель MELD (21 [16; 28] vs 17 [14; 22] баллов; $p = 0,014$) и доля пациентов с MELD ≥ 20 баллов (56,7% vs 34,9%; $p = 0,019$).

Базовые характеристики интраоперационного периода и результатов трансплантации печени в зависимости от наличия РДТП у реципиента представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Результаты трансплантации печени в общей группе в зависимости от наличия ранней дисфункции трансплантата печени

Параметр	Группа без РДТП (n = 91)	Группа с РДТП (n = 43)	p-value
Интраоперационные базовые характеристики			
Время операции, мин	342 [285; 409]	358 [300; 432]	0,187
Время операции более 6 часов	37 (41,1%)	21 (48,8%)	0,401
Гемотрансфузия, доз	2,00 [1,00; 3,00]	2,00 [1,00; 4,00]	0,172
Гемотрансфузия более 3 доз	29 (32,2%)	18 (41,9%)	0,277
Плазмотрансфузия, доз	5,00 [4,00; 8,00]	5,00 [4,00; 7,00]	0,651
Кровопотеря, мл	1000,00 [600,00; 1275,00]	1500,00 [800,00; 2000,00]	0,042*
Результаты трансплантации печени			
ПНФТ	1 (1,1%)	0 (0%)	1,000
Сосудистые осложнения	0 (0%)	2 (4,7%)	0,103
Желчный затек	0 (0%)	1 (2,3%)	0,323
Стриктура билиарного анастомоза	10 (11,1%)	6 (14,0%)	0,776
ИХ	2 (2,3%)	1 (2,3%)	1,000
Билиарные осложнения (общие)	10 (11,1%)	7 (16,3%)	0,416
Инфекционные осложнения	13 (14,4%)	12 (27,9%)	0,048*
Раневые осложнения	13 (14,4%)	10 (23,3%)	0,227
Кровотечение	12 (13,3%)	10 (23,3%)	0,211
Прочие осложнения	17 (18,9%)	11 (25,6%)	0,374
ОПП	15 (16,7%)	12 (27,9%)	0,167
Потребность в ЗПТ	12 (13,3%)	14 (32,6%)	0,018*
Релапаротомия	11 (12,2%)	13 (30,2%)	0,016*
Острое отторжения	11 (12,2%)	1 (2,3%)	0,102
Койко-день	15,50 [13,00; 23,25]	22,00 [16,50; 27,00]	0,003*
Койко-день ОРИТ	1,00 [1,00; 1,00]	2,00 [1,00; 3,00]	0,040*
Койко-день ОРИТ более 4 суток	4 (4,4%)	4 (9,3%)	0,272
Ретрансплантация	1 (1,1%)	1 (2,3%)	0,544
Срок наблюдения, мес	17 [10; 31]	8 [3; 24]	0,007*
Наличие тяжелых осложнений (Clavien-Dindo $\geq 3A$) на момент выписки	26 (28,9%)	21 (48,8%)	0,024*

Продолжение таблицы 28 – Результаты трансплантации печени в общей группе в зависимости от наличия ранней дисфункции трансплантата печени

Параметр	Группа без РДТП (n = 91)	Группа с РДТП (n = 43)	p-value
Результаты трансплантации печени			
Наличие тяжелых осложнений (Clavien-Dindo $\geq$ 3A) через 3 месяца	31 (34,4%)	23 (53,5%)	0,036*
90-дневная летальность реципиентов	4,5% [1,7 – 11,5]	14,2 [6,7 – 29,0]	0,113
90-дневная летальность трансплантатов (цензурировано по смерти реципиента)	1,1% [0,2 – 7,6]	2,4 [0,3 – 15,7]	0,611
1-летняя актуарная выживаемость реципиентов	92,0% [84,2 – 96,2]	86,0% [71,4 – 93,4]	0,088
1-летняя актуарная выживаемость трансплантатов (цензурировано по смерти реципиента)	98,9% [92,4 – 99,8]	97,7% [84,6 – 99,7]	0,604

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 – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, AUC – площадь под кривой, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени, ПНФТ – первичное нефункционирование трансплантата печени, ИХ – ишемическая холангиопатия, ОПП – острое повреждение почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Интраоперационно отмечена бо́льшая кровопотеря у реципиентов с наличием РДТП (1000,00 [600,00; 1275,00] vs 1500,00 [800,00; 2000,00] мл; $p = 0,042$). В послеоперационном периоде при РДТП чаще регистрировались инфекционные осложнения (14,4% vs 27,9%; $p = 0,048$), потребность в ЗПТ (13,3% vs 32,6%; $p = 0,018$), релапаротомии (12,2% vs 30,2%; $p = 0,016$), тяжелые осложнения при выписке (28,9% vs 48,8%; $p = 0,024$) и через 3 мес (34,4% vs 53,5%; $p = 0,036$), увеличивался общий койко-день (15,5 vs 22 дней; $p = 0,003$) койко-день пребывания в ОРИТ (1 vs 2 сут; $p = 0,040$). Не было выявлено достоверных различий по 90-дневной летальности и 1-летней выживаемости реципиентов и трансплантатов.

Подгруппа среднего риска

Характеристики доноров подгруппы среднего риска в зависимости от наличия РДТП у реципиента представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Базовые характеристики доноров с расширенными критериями в подгруппе среднего риска в зависимости от наличия ранней дисфункции трансплантата печени

Параметр		Группа без РДТП (n = 69)	Группа с РДТП (n = 25)	p-value
Наличие перфузии		29 (42,0%)	4 (16,0%)	0,027*
Сутки в ОРИТ, дней		3,00 [2,00; 5,00]	3,00 [2,00; 6,00]	0,804
Возраст, лет		55,00 [46,00; 61,00]	52,00 [40,00; 62,00]	0,362
Мужской пол		43 (62,3%)	14 (56,0%)	0,637
Национальная аллокация		16 (23,2%)	3 (12,0%)	0,383
Время холодовой ишемии, мин		270 [207; 366]	332 [237; 380]	0,127
Индекс риска донора (DRI)		1,57 (0,35)	1,47 (0,29)	0,193
DRI $\geq$ 1,7		28 (40,6%)	6 (24,0%)	0,155
Шкала баланса рисков (BAR)		8,28 (4,73)	6,04 (4,54)	0,044*
BAR $\geq$ 9		32 (46,4%)	6 (24,0%)	0,051
Асистолия		12 (17,4%)	5 (20,0%)	0,768
Массивная вазопрессорная поддержка		1 (1,4%)	1 (4,0%)	0,463
Норадреналин 500 – 1000 нг/кг/мин		26 (37,7%)	6 (24,0%)	0,324
Норадреналин $\geq$ 1000 нг/кг/мин		1 (1,4%)	1 (4,0%)	0,463
Потребность в адреналине		-	-	-
Уровень натрия, ммоль/л		148,74 (8,78)	148,24 (8,85)	0,808
АСТ, ед/л		42,00 [25,40; 99,00]	52,00 [28,20; 109,00]	0,515
АЛТ, ед/л		32,00 [18,30; 102,00]	41,00 [31,20; 84,00]	0,369
Общий билирубин, мкмоль/л		12,80 [8,50; 23,00]	10,70 [9,40; 20,60]	0,851
ИМТ, кг/м ²		30,12 [24,80; 31,83]	28,73 [24,78; 33,06]	0,928
Макровезикулярный стеатоз	Макровезикулярный стеатоз (общий)	10,00 [0,00; 35,00]	30,00 [0,00; 40,00]	0,320
	Менее 30%	39 (56,5%)	11 (44,0%)	0,282
	30-60%	25 (36,2%)	12 (48,0%)	0,344
	>60%	5 (7,2%)	2 (8,0%)	1,000
Фиброз по METAVIR	F-0	25 (36,2%)	10 (40,0%)	0,120
	F-1	29 (42,0%)	14 (56,0%)	
	F-2	15 (21,7%)	1 (4,0%)	
Наличие фиброза по METAVIR (F1-F2)		44 (63,8%)	15 (60,0%)	0,811

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 (%)). ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ИМТ – индекс массы тела, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени

Характеристики реципиентов в зависимости от наличия РДТП представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Базовые характеристики реципиентов подгруппы среднего риска в зависимости от наличия ранней дисфункции трансплантата печени

Параметр	Группа без РДТП (n = 69)	Группа с РДТП (n = 25)	p-value
Возраст, лет	49,0 [40,0; 57,0]	40,0 [30,0; 46,0]	0,017*
Мужской пол	35 (50,7%)	14 (56,0%)	0,651
ИМТ, кг/м ²	24,2 [21,0; 27,5]	20,9 [18,3; 24,4]	0,014*
MELD, баллов	22 [16; 28]	17 [14; 20]	0,037*
MELD ≥ 20	41 (59,4%)	9 (36,0%)	0,044*
Гепаторенальный синдром	4 (5,8%)	2 (8,0%)	0,655
Тяжелое состояние	4 (5,8%)	1 (4,0%)	1,000
Ретрансплантация	5 (7,2%)	1 (4,0%)	1,000
Операции на брюшной полости	25 (36,2%)	12 (48,0%)	0,344
Время имплантации	30 [25; 35]	30 [25; 33]	0,254
Билиарная ишемия	28 [24; 38]	31 [25; 40]	0,224
Общее время консервации	350,00 [286,00; 515,00]	390,00 [298,00; 490,00]	0,857

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 (%)). ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, MELD – модель для оценки терминального заболевания печени, ЦП – цирроз печени, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени

Реципиенты с РДТП были моложе (49,0 [40,0; 57,0] vs 40,0 [30,0; 46,0] лет; p = 0,017), имели более низкий ИМТ (24,2 [21,0; 27,5] vs 20,9 [18,3; 24,4] кг/м²; p = 0,014), балл MELD (22 [16; 28] vs 17 [14; 20] баллов; p = 0,037). Доля пациентов с MELD ≥ 20 была выше в группе с развившейся РДТП (59,4% vs 36,0%; p = 0,044).

Базовые характеристики интраоперационного периода и результатов трансплантации в зависимости от наличия РДТП у реципиента представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Результаты трансплантации печени в подгруппе среднего риска в зависимости от наличия ранней дисфункции трансплантата печени

Параметр	Группа без РДТП (n = 69)	Группа с РДТП (n = 25)	p-value
Интраоперационные базовые характеристики			
Время операции, мин	347 [285; 410]	358 [300; 435]	0,552
Время операции более 6 часов	30 (43,5%)	11 (44,0%)	0,964
Гемотрансфузия, доз	2,00 [1,00; 3,00]	2,00 [1,00; 4,00]	0,405
Гемотрансфузия более 3 доз	24 (34,8%)	10 (40,0%)	0,637
Плазмотрансфузия, доз	6,00 [4,00; 8,00]	6,00 [4,00; 7,00]	0,792
Кровопотеря, мл	1000,00 [600,00; 1500,00]	1500,00 [600,0; 2000,0]	0,219
Результаты трансплантации печени			
ПНФТ	1 (1,4%)	0 (0%)	1,000
Сосудистые осложнения	0 (0%)	1 (4,0%)	0,266
Билиарные осложнения	7 (10,1%)	7 (28,0%)	0,048*
Инфекционные осложнения	7 (10,1%)	6 (24,0%)	0,100
Раневые осложнения	11 (15,9%)	6 (24,0%)	0,377
Кровотечение	10 (14,5%)	8 (32,0%)	0,076
Прочие осложнения	14 (20,3%)	8 (32,0%)	0,274
ОПП	12 (17,4%)	7 (28,0%)	0,261
Потребность в ЗПТ	10 (14,5%)	8 (32,0%)	0,076
Релапаротомия	10 (14,5%)	10 (40,0%)	0,011*
Острое отторжения	8 (11,6%)	0 (0%)	0,104
Койко-день	17,00 [13,00; 26,00]	24,00 [17,00; 33,00]	0,016*
Койко-день ОРИТ	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,074
Койко-день ОРИТ более 4 суток	2 (2,9%)	3 (12,0%)	0,115
Ретрансплантация	5 (7,2%)	1 (4,0%)	1,000
Срок наблюдения, мес	13 [9; 31]	20 [5; 34]	0,820
Наличие тяжелых осложнений (Clavien-Dindo $\geq$ 3A) на момент выписки	21 (30,4%)	14 (56,0%)	0,031*
Наличие тяжелых осложнений (Clavien-Dindo $\geq$ 3A) через 3 месяца	24 (34,8%)	15 (60,0%)	0,028*
90-дневная летальность реципиентов	4,4 [1,4 – 13,1]	16,0 [6,3 – 37,2]	0,141
90-дневная летальность трансплантатов (цензурировано по смерти реципиента)	1,4 [0,2 – 9,8]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,432
1-летняя актуарная выживаемость реципиентов	91,2 [81,4 – 95,9]	84,0 [62,8 – 93,7]	0,159
1-летняя актуарная выживаемость трансплантатов (цензурировано по смерти реципиента)	98,6 [90,2 – 99,8]	100,0 [100,0 – 100,0]	0,432

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 – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, AUC – площадь под кривой, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени, ПНФТ – первичное нефункционирование трансплантата печени, ИХ – ишемическая холангиопатия, ОПП – острое повреждение почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Интраоперационные статистически значимые различия отсутствовали. После трансплантации у пациентов с РДТП чаще отмечались билиарные осложнения (10,1% vs 28,0%; $p = 0,048$), релапаротомии (14,5% vs 40,0%; $p = 0,011$), тяжелые осложнения (Clavien-Dindo $\geq 3A$) при выписке (30,4% vs 56,0%; $p = 0,031$) и через 3 мес (34,8% vs 60,0%; $p = 0,028$), увеличивался койко-день (17,00 [13,00; 26,00] vs 24,00 [17,00; 33,00] дней; $p = 0,016$).

Подгруппа высокого риска

Базовые характеристики доноров подгруппы высокого риска в зависимости от наличия РДТП у реципиента представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Базовые характеристики доноров с расширенными критериями в подгруппе высокого риска в зависимости от наличия ранней дисфункции трансплантата печени

Параметр		Группа без РДТП (n = 21)	Группа с РДТП (n = 18)	p-value
Наличие перфузии		2 (9,5%)	9 (50,0%)	0,011*
Сутки в ОРИТ, дней		3,00 [2,00; 5,00]	2,50 [1,00; 3,75]	0,143
Возраст, лет		47,14 (11,84)	50,22 (9,96)	0,390
Мужской пол		10 (47,6%)	14 (77,8%)	0,098
Национальная аллокация		1 (4,8%)	2 (11,1%)	0,586
Время холодовой ишемии, мин		329 [270; 411]	243 [224; 319]	0,061
Индекс риска донора (DRI)		1,40 (0,24)	1,46 (0,28)	0,539
DRI $\geq 1,7$		5 (23,8%)	3 (16,7%)	0,702
Шкала баланса рисков (BAR)		7,00 [5,00; 9,00]	5,00 [2,00; 7,00]	0,251
BAR ≥ 9		6 (28,6%)	4 (22,2%)	0,726
Асистолия		3 (14,3%)	5 (27,8%)	0,432
Массивная вазопрессорная поддержка		4 (19,0%)	2 (11,1%)	0,667
Норадреналин 500 – 1000 нг/кг/мин		4 (19,0%)	2 (11,1%)	0,667
Норадреналин ≥ 1000 нг/кг/мин		3 (14,3%)	2 (11,1%)	1,000
Потребность в адреналине		1 (4,8%)	1 (5,6%)	1,000
Уровень натрия, ммоль/л		143,52 (6,65)	143,33 (7,35)	0,933
АСТ, ед/л		41,00 [32,00; 93,00]	56,50 [38,92; 138,12]	0,167
АЛТ, ед/л		35,00 [26,00; 58,00]	45,50 [32,80; 81,40]	0,185
Общий билирубин, мкмоль/л		15,30 [9,70; 21,60]	14,10 [8,55; 17,23]	0,438
Фиброз по METAVIR	F-0	5 (23,8%)	5 (27,8%)	0,853
	F-1	11 (52,4%)	10 (55,6%)	
	F-2	5 (23,8%)	3 (16,7%)	
Наличие фиброза по METAVIR (F1-F2)		16 (76,2%)	13 (72,2%)	1,000

Продолжение таблицы 32 – Базовые характеристики доноров с расширенными критериями в подгруппе высокого риска в зависимости от наличия ранней дисфункции трансплантата печени

Параметр		Группа без РДТП (n = 21)	Группа с РДТП (n = 18)	p-value
ИМТ, кг/м ²		30,38 (7,65)	32,87 (8,15)	0,331
Макровезикулярный стеатоз	Макровезикулярный стеатоз (общий)	30,00 [10,00; 55,00]	57,50 [7,50; 80,00]	0,186
	Менее 30%	7 (33,3%)	5 (27,8%)	0,742
	30-60%	9 (42,9%)	4 (22,2%)	0,307
	>60%	5 (23,8%)	9 (50,0%)	0,108

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 (%)). ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ИМТ – индекс массы тела, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени

Базовые характеристики реципиентов в зависимости от наличия РДТП представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Базовые характеристики реципиентов подгруппы высокого риска в зависимости от наличия ранней дисфункции трансплантата печени

Параметр	Группа без РДТП (n = 21)	Группа с РДТП (n = 18)	p-value
Возраст, лет	39,6 (14,8)	48,5 (11,0)	0,041*
Мужской пол	8 (38,1%)	10 (55,6%)	0,343
ИМТ, кг/м ²	23,0 [20,4; 25,9]	23,1 [20,3; 24,7]	0,888
MELD, баллов	19 [16; 24]	16 [12; 25]	0,303
MELD ≥ 20 баллов	10 (47,6%)	6 (33,3%)	0,516
Гепаторенальный синдром	2 (9,5%)	1 (5,6%)	1,000
Тяжелое состояние	1 (4,8%)	1 (5,6%)	1,000
Ретрансплантация	2 (9,5%)	0 (0%)	0,490
Операции на брюшной полости	6 (28,6%)	8 (44,4%)	0,337
Время имплантации	30 [24; 35]	30 [26; 35]	0,456
Билиарная ишемия	30 [28; 35]	26 [25; 34]	0,178
Общее время консервации	375,00 [332,00; 540,00]	703,00 [351,50; 973,75]	0,038*

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 (%)). ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, MELD – модель для оценки терминального заболевания печени, ЦП – цирроз печени, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени

Реципиенты с развившейся РДТП были старше (39,6 (14,8) vs 48,5 (11,0) лет; $p = 0,041$), а трансплантаты имели более длительное время консервации (375,00 [332,00; 540,00] vs 703,00 [351,50; 973,75] мин; $p = 0,038$).

Базовые характеристики интраоперационного периода и результатов трансплантации в зависимости от наличия РДТП представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Результаты трансплантации печени в подгруппе высокого риска в зависимости от наличия ранней дисфункции трансплантата печени

Параметр	Группа без РДТП (n = 21)	Группа с РДТП (n = 18)	p-value
Интраоперационные базовые характеристики			
Время операции, мин	318 [280; 390]	400 [314; 428]	0,151
Время операции более 6 часов	7 (33,3%)	10 (55,6%)	0,206
Гемотрансфузия, доз	2,00 [1,00; 2,00]	2,00 [1,25; 3,75]	0,256
Гемотрансфузия более 3 доз	5 (23,8%)	8 (44,4%)	0,196
Плазмотрансфузия, доз	5,29 (2,43)	5,89 (2,47)	0,448
Кровопотеря, мл	800,00 [600,00; 1000,00]	1250,00 [800,00; 2000,00]	0,063
Результаты трансплантации печени			
ПНФТ	-	-	-
Сосудистые осложнения	0 (0%)	1 (5,6%)	0,462
Билиарные осложнения	3 (14,3%)	0 (0%)	0,235
Инфекционные осложнения	6 (28,6%)	6 (33,3%)	1,000
Раневые осложнения	2 (9,5%)	4 (22,2%)	0,387
Кровотечение	2 (9,5%)	2 (11,1%)	1,000
Прочие осложнения	3 (14,3%)	3 (16,7%)	1,000
ОПП	3 (14,3%)	5 (27,8%)	0,432
Потребность в ЗПТ	2 (9,5%)	6 (33,3%)	0,112
Релапаротомия	1 (4,8%)	3 (16,7%)	0,318
Острое отторжения	3 (14,3%)	1 (5,6%)	0,609
Койко-день	14,00 [13,00; 17,00]	20,00 [16,25; 24,75]	0,020*
Койко-день ОРИТ	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,569
Койко-день ОРИТ более 4 суток	2 (9,5%)	1 (5,6%)	1,000
Ретрансплантация	2 (9,5%)	0 (0%)	0,490
Срок наблюдения, мес	24 [18; 31]	4 [3; 10]	< 0,001*
Наличие тяжелых осложнений (Clavien-Dindo $\geq$ 3A) на момент выписки	5 (23,8%)	7 (38,9%)	0,488
Наличие тяжелых осложнений (Clavien-Dindo $\geq$ 3A) через 3 месяца	7 (33,3%)	8 (44,4%)	0,525
90-дневная летальность реципиентов	4,8 [0,7 – 29,3]	11,8 [3,1 – 39,4]	0,461

Продолжение таблицы 34 – Результаты трансплантации печени в подгруппе высокого риска в зависимости от наличия ранней дисфункции трансплантата печени

Параметр	Группа без РДТП (n = 21)	Группа с РДТП (n = 18)	p-value
Результаты трансплантации печени			
90-дневная летальность трансплантатов (цензурировано по смерти реципиента)	0,0 [0,0 – 0,0]	5,6 [0,8 – 33,4]	0,222
1-летняя актуарная выживаемость реципиентов	95,2 [70,7 – 99,3]	88,9 [62,4 – 97,1]	0,152
1-летняя актуарная выживаемость трансплантатов (цензурировано по смерти реципиента)	100,0 [100,0 – 100,0]	94,4 [66,6 – 99,2]	0,214

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 – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, АУС – площадь под кривой, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени, ПНФТ – первичное нефункционирование трансплантата печени, ИХ – ишемическая холангиопатия, ОПП – острое повреждение почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Интраоперационные показатели не различались. В послеоперационном периоде у пациентов с РДТП увеличивался показатель койко-дня (14,00 [13,00; 17,00] vs 20,00 [16,25; 24,75] дней; p = 0,020).

5.2 Сопоставимость результатов трансплантации печени от доноров с расширенными критериями среднего и высокого риска с использованием машинной перфузии

На фоне ранее продемонстрированной маргинализации донорского пула сопоставимость результатов трансплантации печени позволила бы предположить, что применение комбинированной последовательной перфузии в подгруппе высокого риска позволяет безопасно пересаживать трансплантаты с достижением сопоставимых с аллографтами подгруппы среднего риска результатов.

Базовые характеристики доноров в зависимости от подгруппы риска представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Базовые характеристики доноров в зависимости от подгруппы риска

Параметр		Подгруппа среднего риска (n = 33)	Подгруппа высокого риска (n = 11)	p-value
Сутки в ОРИТ, дней		3,00 [2,00; 6,00]	3,00 [1,50; 4,00]	0,194
Возраст, лет		49,06 (13,54)	53,36 (11,63)	0,351
Мужской пол		20 (60,6%)	6 (54,5%)	0,738
Причина смерти	ОНМК	24 (72,7%)	8 (72,7%)	0,195
	Черепно-мозговая травма	9 (27,3%)	2 (18,2%)	
	Аноксическое повреждение мозга	0 (0%)	1 (9,1%)	
Национальная аллокация		13 (39,4%)	0 (0%)	0,019*
Время холодовой ишемии, мин		262 [195; 406]	223 [195; 229]	0,053
Индекс риска донора (DRI)		1,55 (0,35)	1,44 (0,25)	0,339
DRI $\geq$ 1,7		12 (36,4%)	1 (9,1%)	0,132
Шкала баланса рисков (BAR)		8,67 (4,69)	5,64 (3,47)	0,056
BAR $\geq$ 9		18 (54,5%)	2 (18,2%)	0,044*
Асистолия		5 (15,2%)	4 (36,4%)	0,195
Потребность в норадреналине		28 (84,8%)	9 (81,8%)	1,000
Массивная вазопрессорная поддержка		2 (6,1%)	2 (18,2%)	0,256
Норадреналин 500 – 1000 нг/кг/мин		10 (30,3%)	1 (9,1%)	0,241
Норадреналин $\geq$ 1000 нг/кг/мин		2 (6,1%)	2 (18,2%)	0,256
Потребность в адреналине		0 (0%)	1 (9,1%)	0,250
Уровень натрия, ммоль/л		152,27 (9,04)	141,27 (4,94)	<0,001*
АСТ, ед/л		59,00 [32,00; 136,00]	55,00 [38,50; 86,50]	0,766
АЛТ, ед/л		66,20 [17,10; 110,00]	43,00 [33,10; 76,35]	0,786
Общий билирубин, мколь/л		11,00 [7,40; 24,20]	10,00 [7,55; 17,10]	0,635
ИМТ, кг/м²		28,33 (5,34)	36,36 (8,74)	<0,001*
Микровезикулярный стеатоз (общий)		0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 2,50]	0,268
Макровезикулярный стеатоз	Макровезикулярный стеатоз (общий)	10,00 [0,00; 30,00]	45,00 [5,00; 80,00]	0,116
	Менее 30%	21 (63,6%)	4 (36,4%)	0,164
	30-60%	6 (18,2%)	2 (18,2%)	1,000
	>60%	6 (18,2%)	5 (45,5%)	0,108
Фиброз по METAVIR	F-0	7 (21,2%)	1 (9,1%)	0,603
	F-1	20 (60,6%)	7 (63,6%)	
	F-2	6 (18,2%)	3 (27,3%)	
Наличие фиброза по METAVIR (F1-F2)		26 (78,8%)	10 (90,9%)	0,656

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 (%)). ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ИМТ – индекс массы тела

В подгруппах среднего и высокого риска при анализе характеристик доноров различались частота национальной аллокации (39,4% vs 0%; $p = 0,019$), $BAR \geq 9$ (54,5% vs 18,2%; $p = 0,044$), уровень натрия ($p < 0,001$) и ИМТ донора ($p < 0,001$). Базовые характеристики реципиентов в зависимости от наличия РДТП представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Базовые характеристики реципиентов в зависимости от подгруппы риска

Параметр		Подгруппа среднего риска (n = 33)	Подгруппа высокого риска (n = 11)	p-value
Возраст, лет		49,0 [34,0; 53,0]	44,0 [40,0; 52,5]	0,724
Мужской пол		15 (45,5%)	6 (54,5%)	0,372
ИМТ, кг/м ²		24,1 (4,7)	24,3 (4,4)	0,912
Диагноз	Вирусный ЦП	10 (30,3%)	3 (27,3%)	0,411
	Аутоимунный холестатический ЦП	3 (9,1%)	2 (18,2%)	
	Аутоимунный нехолестатический ЦП	3 (9,1%)	3 (27,3%)	
	Болезнь Вильсона-Коновалова	2 (6,1%)	0 (0%)	
	Алиментарно-токсический цирроз	3 (9,1%)	0 (0%)	
	Гепатоцеллюлярная карцинома	2 (6,1%)	2 (18,2%)	
	Другая опухоль	1 (3,0%)	1 (9,1%)	
	Хроническое отторжение	4 (12,1%)	0 (0%)	
	Синдром/болезнь Бадда-Киари	2 (6,1%)	0 (0%)	
	Другое	3 (9,1%)	0 (0,0%)	
MELD, баллов		23 (7)	17 (9)	0,036*
MELD ≥ 20 баллов		22 (66,7%)	4 (36,4%)	0,093
Гепаторенальный синдром		2 (6,1%)	0 (0%)	1,000
Тяжелое состояние		3 (9,1%)	0 (0%)	0,561
Ретрансплантация		4 (12,1%)	0 (0%)	0,558
Операции на брюшной полости		12 (36,4%)	3 (27,3%)	0,722
Время имплантации		30 [25; 33]	30 [30; 34]	0,185
Билиарная ишемия		27 [25; 39]	30 [22; 40]	0,903
Общее время консервации		529,39 (169,01)	944,27 (85,98)	<0,001*

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 (%)). ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, MELD – модель для оценки терминального заболевания печени, ЦП – цирроз печени

У реципиентов подгрупп среднего и высокого риска выявлено статистически значимое различие по баллу MELD (23(7) vs 17(9), $p = 0,036$) и время консервации (529,39 (169,01) vs 944,27 (85,98) мин, $p < 0,001$).

Базовые характеристики интраоперационного периода и результатов трансплантации в зависимости от подгруппы риска донора представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Результаты трансплантации печени в зависимости от подгруппы риска донора

Параметр	Подгруппа среднего риска (n = 33)	Подгруппа высокого риска (n = 11)	p-value
Интраоперационные базовые характеристики			
Время операции, мин	353 (101)	334 (81)	0,578
Время операции более 6 часов	13 (39,4%)	4 (36,4%)	1,000
Гемотрансфузия, доз	2,00 [1,00; 3,00]	2,00 [2,00; 2,00]	0,703
Гемотрансфузия более 3 доз	9 (27,3%)	2 (18,2%)	0,701
Плазмотрансфузия, доз	5,00 [4,00; 6,00]	4,00 [3,00; 5,50]	0,383
Кровопотеря, мл	700,00 [500,00; 1000,00]	800,00 [750,00; 1250,00]	0,496
Результаты трансплантации печени			
AUC АСТ (7 дней)	1144,50 [700,19; 2895,81]	3935,42 [2871,62; 5530,42]	0,004*
AUC АЛТ (7 дней)	1666,90 [943,38; 2420,28]	4473,88 [2505,55; 5460,30]	0,002*
AUC МНО (7 дней)	7,44 [6,93; 8,12]	9,47 [8,54; 11,08]	0,003*
AUC общего билирубина (7 дней)	304,20 [219,07; 513,69]	291,20 [240,62; 736,16]	0,278
ПНФТ	1 (3,0%)	0 (0%)	1,000
Ранняя дисфункция трансплантата печени	4 (12,1%)	9 (81,8%)	< 0,001*
Сосудистые осложнения	0 (0%)	0 (0%)	-
Желчный затек	0 (0%)	0 (0%)	-
Стриктура билиарного анастомоза	1 (3,0%)	0 (0%)	1,000
ИХ	0 (0%)	0 (0%)	-
Билиарные осложнения (общие)	1 (3,0%)	0 (0%)	1,000
Инфекционные осложнения	4 (12,1%)	0 (0%)	0,558
Раневые осложнения	8 (24,2%)	2 (18,2%)	1,000
Кровотечение	6 (18,2%)	2 (18,2%)	1,000
Прочие осложнения	9 (27,3%)	0 (0%)	0,085

Продолжение таблицы 37 – Результаты трансплантации печени в зависимости от подгруппы риска донора

Параметр	Подгруппа среднего риска (n = 33)	Подгруппа высокого риска (n = 11)	p-value
Результаты трансплантации печени			
Наличие тяжелых осложнений (Clavien-Dindo $\geq$ 3A) на момент выписки	8 (24,2%)	2 (18,2%)	1,000
Наличие тяжелых осложнений (Clavien-Dindo $\geq$ 3A) через 3 месяца	8 (24,2%)	3 (27,3%)	1,000
ОПП	12 (36,4%)	3 (27,3%)	0,722
Потребность в ЗПТ	9 (27,3%)	3 (27,3%)	1,000
Релапаротомия	8 (24,2%)	1 (9,1%)	0,411
Острое отторжения	5 (15,2%)	0 (0%)	0,309
Койко-день	19,00 [12,00; 29,00]	18,00 [15,50; 24,00]	0,935
Койко-день ОРИТ	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,50]	0,195
Койко-день ОРИТ более 4 суток	3 (9,1%)	0 (0%)	0,561
Ретрансплантация	1 (3,0%)	0 (0%)	1,000
Срок наблюдения, мес	14 [8; 32]	15 [4; 26]	0,233
90-дневная летальность реципиентов	9,4 [3,1 – 26,3]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,177
90-дневная летальность трансплантатов (цензурировано по смерти реципиента)	3,0 [0,4 – 19,60]	0,0 [0,0 – 0,0]	0,448

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 – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, AUC – площадь под кривой, РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени, ПНФТ – первичное нефункционирование трансплантата печени, ИХ – ишемическая холангиопатия, ОПП – острое повреждение почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

При сравнении базовых характеристик интраоперационного периода в зависимости от подгруппы риска донора не было получено статистически значимых различий. В послеоперационном периоде между подгруппами среднего и высокого риска отмечены статистически значимые различия по AUC (7 дней) АСТ ($p = 0,004$), АЛТ ($p = 0,002$), МНО ($p = 0,003$) и частоте РДТП (12,1% vs 81,8%; $p < 0,001$). Не было выявлено различий по 90-дневной летальности реципиентов и трансплантатов ($p > 0,05$).

5.3 Определение структуры критериев, определяющих развитие ранней дисфункции трансплантата печени

На первом этапе проанализированы критерии ранней дисфункции трансплантата печени (РДТП) в зависимости от подгруппы риска донора. В подгруппе среднего риска единственным реализованным критерием РДТП по К. Olthoff было повышение трансаминаз (АСТ/АЛТ > 2000 Ед/л в первые 7 суток), отмеченное в 100% случаев; критерии МНО > 1,6 и общего билирубина > 171 мкмоль/л на 7-е сутки не достигались [162]. В подгруппе высокого риска критерий трансаминаз регистрировался в 88,9% случаев, критерий общего билирубина – в 33,3%, их сочетание – в 22,2%. Критерий МНО не достигнут ни у одного реципиента; сочетания всех трех критериев не наблюдалось (таблица 38).

Таблица 38 – 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%)	1,000
МНО	0 (0%)	0 (0%)	-
Общий билирубин	3 (33,3%)	0 (0%)	0,497
Только уровень цитолиза	6 (66,7%)	4 (100%)	1,000
2 критерия	2 (22,2%)	0 (0%)	0,497
Все 3 критерия	0 (0%)	0 (0%)	-

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

На втором этапе проводилось сопоставление групп в зависимости от способа консервации трансплантата. 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%). Критерий общего билирубина зафиксирован в 23,1% и 34,5% случаев в группах с и без перфузии соответственно. Изолированный критерий цитолиза чаще наблюдался в группе с перфузией (76,9% vs 55,2%; p = 0,303). Два критерия

регистрировались в 15,4% и 10,3% случаев соответственно, тогда как все три критерия отмечены только в группе без перфузии (13,8%). Несмотря на различия в абсолютных значениях, статистически значимой разницы между группами выявлено не было (таблица 39).

Таблица 39 – 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%)	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%)	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

В настоящей главе выявлен ряд закономерностей, объясняющий противоречивые результаты, полученные в ходе проведения исследования. Во-первых, наличие РДТП по-разному влияет на результаты трансплантации: так, в общей группе и в подгруппе среднего риска у реципиентов с РДТП отмечались менее благоприятные исходы по сравнению с пациентами без РДТП. В то же время, в подгруппе высокого риска клинически значимые результаты трансплантации были сопоставимы между группами. Во-вторых, при сравнении подгрупп среднего и высокого риска с применением машинной перфузии оказалось, что клинически значимые результаты трансплантации сопоставимы, а высокая частота РДТП в подгруппе высокого риска (81,8% против 12,1%), как стало понятно из первого пункта, не оказывает негативного влияния на исходы. Наконец, 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.

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование субоптимальных трансплантатов печени и расширение «классических» требований к посмертным донорам – наиболее эффективный способ расширения донорского пула. Статическая фармакохолодовая консервация (СФХК), будучи основным способом консервации органов на настоящий момент, не обеспечивает должной защиты трансплантата печени от пагубных последствий ишемически-консервационно-реперфузионного повреждения (ИКРП). ИКРП, свою очередь, в разной степени повреждает аллогraft печени, что манифестирует ростом количества послеоперационных осложнений и снижением выживаемости как аллогraftов печени, так и реципиентов. Следует отметить тенденцию к маргинализации донорского пула из-за пандемии ожирения, роста числа сердечно-сосудистых заболеваний и общего фона коморбидностей, что так или иначе сказывается и на качестве трансплантатов печени [19, 88].

Машинная перфузия является основным способом, позволяющим осуществить надлежащую протекцию аллогraftа печени от ДРК от пагубных последствий ИКРП. В настоящей диссертационной работе продемонстрирована воспроизводимость и безопасность применения различных видов машинной перфузии аллогraftов печени. На основании общедоступного расходного материала и технического оборудования была создана и успешно внедрена в практику система для проведения комбинированной последовательной перфузии. Кроме того, был разработан состав перфузата для проведения гипотермической и нормотермической машинной перфузии на основе общедоступных лекарственных средств (раствор гистидин-триптофан-кетоглутарат, эритроцитарная взвесь и тд). Не было отмечено ни одного случая прекращения перфузии либо отказа от аллогraftа печени из-за технической неисправности оборудования.

Оптимизация использования различных перфузионных методик и извлечение наибольшей выгоды для трансплантата печени является одной из нерешенных проблем машинной перфузии. В мировой литературе встречаются единичные публикации, посвященные селекции оптимального метода перфузии.

Тем не менее, каждый из этих протоколов отвечает потребностям и ресурсам локального трансплантационного сообщества. Так, протокол Университетской клиники Цюрих [95] предполагает параллельное перфузии определение концентрации флавин-моноклеотида (FMN) перфузата, и, в случае высокого уровня последнего рассмотрение вопроса о проведении долгосрочной (более 2–3 суток) нормотермической машинной перфузии. К сожалению, на данный момент ни определение FMN, ни длительная нормотермическая перфузия не получили достаточного развития на территории России по целому ряду причин. Протокол группы Университетской клиники Гронинген [163] нацелен в большей степени на популяцию асистолических доноров (АД) и содержит неточные определения («High-risk ECD++ livers»), которые могут приводить к искусственному занижению показаний для проведения процедуры перфузии. Учитывая потребность в создании четкого алгоритма выбора оптимального метода перфузионной консервации для отечественной практики, в рамках настоящей диссертационной работы был разработан протокол стратификации риска. Разработанный алгоритм позволяет на первоначальных этапах предложения органа определить его подгруппу риска по четко сформулированным критериям. Использование указанной системы позволило отказаться от «классических» критериев расширенного донорства печени [27, 44, 104, 169], имеющие недостаток в виде выраженной гетерогенности выборки и невозможности однозначной селекции оптимальной методики перфузии. Сформированные подгруппы риска вошли в основу создания протокола выбора метода перфузии. Так, аллографты подгруппы низкого риска консервировались с использованием СФХК и не включались в настоящее исследование. Трансплантаты подгруппы среднего риска подвергались гипотермической перфузии, а органы подгруппы высокого риска – последовательной гипотермической-нормотермической перфузии.

Вышеуказанный протокол стратификации риска был применен в проспективной когорте и в ретроспективной когорте (для создания группы сравнения). Формирование ретроспективных и проспективных когорт имеет

ограничение в виде небольших выборок и малого числа ряда событий, что потенциально могло не выявить ряд зависимостей и закономерностей при анализе полученных данных.

Существующие на настоящий момент способы и режимы проведения перфузии преследуют разные цели, при этом следует подчеркнуть недопустимость прямого сравнения разных способов динамической консервации для определения эффективности каждого из них отдельно [23, 136]. Эта тенденция нашла отражение в настоящей работе: в подгруппе среднего риска, где сомнений в жизнеспособности трансплантата печени не возникало, использовалась гипотермическая перфузия. В подгруппе высокого риска повреждение трансплантата на фоне предсуществующих донорских факторов было настолько сильным, что его трансплантация без оценки жизнеспособности несла бы неоправданный риск для реципиента. Так, в подгруппе высокого риска применялась комбинированная гипотермическая-нормотермическая машинная перфузия, в ходе которой проводилась всесторонняя оценка жизнеспособности трансплантата печени. Для оценки жизнеспособности трансплантата печени на основании обзора мировой литературы был создан протокол, адаптированный под отечественный донорский пул [4]. Так, была увеличена граница приемлемого уровня лактата перфузата и продлен срок наблюдения за органом, в то же время особое внимание уделялось динамике снижения лактата. Это позволяло безопасно избежать гипердиагностики нефункционирования аллогraftа печени и использовать большее количество органов. В своей работе Panconesi и соавт. поднимали вопрос о излишней строгости ряда критериев и, как следствие, признании непригодными потенциально жизнеспособных трансплантатов [129]. По всей видимости, популярная в западных странах когорта АД вносила свои коррективы в создание критериев жизнеспособности [26, 124]. В то же время, органы с высокой степенью стеатоза не рассматриваются для рутинного использования большинством центров по сей день [158]. Нами был отмечен «замедленный» клиренс лактата таких органов и достижение пороговых значений на несколько часов позже [3]. При использовании критериев группы Гронинген

[124] практически ни один из успешно пересаженных нами органов высокого риска не был бы признан жизнеспособным. Таким образом, применение разработанного протокола прогноза жизнеспособности, позволяющего дать окончательный ответ на вопрос о пригодности органа к трансплантации, удалось трансплантировать 64,7% органов подгруппы высокого риска, изначально признанных непригодными к использованию, что составило 88% от общего числа аллографтов от доноров с расширенными критериями. До внедрения машинной перфузии органы подгруппы высокого риска признавались непригодными к трансплантации и утилизировались, а попытки пересаживать эти аллографты оборачивались неблагоприятными послеоперационными результатами. Так, в проведенном систематическом обзоре Chu и соавт. отмечают снижение выживаемости трансплантата при показателях макростеатоза более 30% и увеличении риска плохой первичной функции при макростеатозе более 60% [48]. Показатель количества использованных трансплантатов в настоящем исследовании (64,7% и 80% от общего числа аллографтов) соответствует международным данным: Patrono и соавт. сообщают об успешной трансплантации 57% со стеатозом более 30% [166], van Leeuwen и соавт [45, 136] – 69% и 63% аллографтов от АД, Magistri и соавт [137] – 48,5% трансплантатов из смешанной (АД + ДСМ) популяции. Важно отметить, что ни одна из современных групп не использовала рутинно органы со средним макровезикулярным стеатозом более 60%. Таким образом, при дальнейшем распространении технологии это позволит значительно расширить донорский пул и как минимум удвоить количество пересаженных органов, изначально признанных нежизнеспособными.

Следует отметить эксплоративный (пилотный) и ретроспективно-перспективный характер исследования, а также первый в отечественной практике опыт использования всех основных методов перфузии в рутинной клинической практике. Это нашло свое отражение на малых выборках с небольшим числом событий (например, в подгруппе пациентов высокого риска, в особенности с применением перфузионной консервации), что может сказаться на выявлении статистической значимости при анализе клинически значимых эффектов.

Выборки подгруппы среднего риска и общая выборка были больше по размерам размера, но, тем не менее, недостаточными для достижения исследованием высокой статистической мощности, повышая, таким образом, вероятность ошибки второго рода. Вышеуказанные особенности следует учитывать при интерпретации результатов работы. По этическим принципам рандомизация пациентов (на группы с и без машинной перфузии) в проспективном звене была признана невозможной, а выбор метода перфузии определялся исключительно разработанным протоколом.

Применение машинной перфузии (в 35,7% случаев) позволило безопасно увеличить общее время консервации до $640,66 \pm 227,03$ мин, что является фактором риска ранней дисфункции трансплантата печени, первичного нефункционирования и билиарных осложнений в случае, в качестве метода консервации аллографта используется СФХК [33]. Lozanovski и соавт. сообщают, что на каждый дополнительный час холодовой ишемии риск утраты трансплантата возрастает на 3,4% [145]. При этом среднее время холодовой ишемии в группе перфузии составило 248 [196-367] минут, что является средним значением допустимого безопасного срока СФХК [42]. Пролонгирование общего времени консервации за счет применения машинной перфузии позволяет извлечь логистическую выгоду (проведение нескольких трансплантаций последовательно, сложная гепатэктомия у реципиента и т.д.) [125].

В большинстве случаев в настоящем исследовании использовалась комбинированная гипотермическая машинная перфузия (66%). Следует отметить применение разработанной в НМИЦ ТИО методики безгипоксической имплантации печени, или имплантации печени без вторичной тепловой ишемии (SWIFT) в 10% случаев [135]. В подгруппе высокого риска в качестве основного метода перфузионной консервации использовался комбинированный последовательный протокол DHOPE-COR-NMP ($n = 17$, 34%). После комплексной оценки жизнеспособности 11 аллографтов печени (30%) были успешно трансплантированы реципиентам, а в 18% ($n = 9$) имплантация выполнялась по методике безышемической имплантации печени в условиях нормотермической

перфузии (IFLI) [3, 5]. 2 трансплантата (4%) были пересажены реципиентам без использования IFLI. Использование дополнительных модификаций вносит определенную гетерогенность в выборки, что может повлиять на полученные результаты; тем не менее, из-за малого объема наблюдений проследить клинически-значимые закономерности применения различных методик имплантации аллографтов не представлялось возможным.

При ретроспективном анализе донорских характеристик в общей выборке отмечалась тенденция к маргинализации донорского пула в группе с применением МП, преимущественно за счет высокого стеатоза и фиброза. В то же время срок холодовой ишемии был длиннее в группе контроля из-за немедленного начала перфузии по прибытии трансплантата в центр. Тем не менее, анализ результатов трансплантации в общей группе выявил более благоприятные результаты в подгруппе с применением перфузии, несмотря на исходно более тяжелые донорские характеристики. Несмотря на высокую степень субоптимальности доноров, показатели 90-дневной летальности и 1-летней выживаемости аллографтов и реципиентов не отличались между двумя когортами. Только частота острого повреждения почек была единственным негативным клинически-значимым исходом, доминирующим в группе с применением МП ($p = 0,012$). Примечательно, что рост частоты ОПП не привел к увеличению потребности в ЗПТ ($p = 0,172$), сроку госпитализации ($p = 0,330$) и увеличению койко-дня ОРИТ ($p = 0,580$). Это, с одной стороны, ставит под вопрос клиническую значимость изолированного ОПП без потребности в ЗПТ и потребности в пролонгировании лечения, а с другой – является интересной находкой, требующей дальнейшего изучения и интерпретации в более крупных выборках. Сравнение результатов трансплантации в общей группе было проведено для определения вклада комбинированной машинной перфузии и протокола селекции метода перфузии в структуру послеоперационных осложнений в целом, вне зависимости от типа перфузии и подгрупп риска, ввиду чего сопоставление полученных результатов с мировыми данными не представляется возможным по причине исходно высокой гетерогенности

выборки. Несмотря на то, что в общей группе не была достигнута первичная конечная точка, была достигнута одна из вторичных конечных точек (число тяжелых осложнений ($\text{Clavien-Dindo} \geq 3A$)). Таким образом, применение любого вида машинной перфузии в общей популяции доноров с расширенными критериями позволяет снизить число послеоперационных осложнений и использовать аллографты от доноров высокого риска с получением приемлемых результатов.

Для более глубокого изучения влияния машинной перфузии на трансплантаты печени от доноров высокого и среднего риска был проведен подгрупповой анализ. В подгруппе среднего риска наблюдалась схожая с общей группой тенденция: базовые характеристики доноров были хуже в когорте с применением перфузии: так, в ней чаще встречался тяжелый (более 60%) макровезикулярный стеатоз ($p = 0,007$) и фиброз F1-F2 ($p = 0,021$). Следует отметить несколько более тяжелое состояние реципиентов ($\text{MELD} \geq 20$ баллов, $p = 0,046$) в группе с перфузией. Машинная перфузия продемонстрировала более выраженное положительное влияние на послеоперационные результаты по сравнению с общей когортой. Так, более низкие показатели трансаминаз и общего билирубина на 1-е сутки можно связать с меньшим объемом ИКРП аллографтов в группе машинной перфузии и, как следствие, более быстрым восстановлением функции трансплантированной печени. Это подтверждается более низкой частотой РДТП в подгруппе среднего риска с применением машинной перфузии ($p = 0,027$). Протективный эффект гипотермической динамической консервации проявляется также по отношению к билиарному дереву, что нашло отражение в статистически значимом снижении числа билиарных осложнений ($p = 0,030$), преимущественно за счет анастомотических стриктур. Частота развития тяжелых осложнений ($\text{Clavien-Dindo} \geq 3A$) на момент выписки и через 3 месяца после трансплантации также была значимо ниже в группе с применением перфузии ($p = 0,049$ и $0,010$, соответственно). Показатели 90-дневной летальности и однолетней выживаемости реципиентов и трансплантатов не отличались между группами, несмотря на более тяжелое состояние реципиентов и менее оптимальное

состояние аллографтов. Единственным негативным моментом, по аналогии с общей группой, было увеличение частоты ОПП в группе с применением МП ($p = 0,016$) без влияния на потребность в проведении ЗПТ ($p = 0,281$) и койко-день ($p = 0,681$), что, безусловно, является необычной находкой и, по всей видимости, отражает исходно тяжелый статус реципиентов и изначально компроментированную функцию почек, нежели чем степень ИКРП. Полученные данные в целом соответствуют общемировой тенденции применения гипотермической оксигенированной перфузии: в своем мета-анализе Tang и соавт [76] так же отмечают снижение частоты РДТП (RR 0,54), и билиарных осложнений (RR 0,74) в группе с применением HOPE. В то же время частота серьезных послеоперационных осложнений (RR 0,80) не менялась в указанном исследовании и снижалась в настоящей работе благодаря использованию перфузии. Выживаемость трансплантатов увеличивалась в исследовании Tang и соавт. с применением HOPE (RR 0,38) и не изменялась в нашем исследовании. Схожие данные представляет Parente и соавт [97] в своем мета-анализе; однако в этой работе частота серьезных осложнений снижалась при использовании перфузии ($p = 0,006$) по аналогии с полученными нами результатами. В подгруппе среднего риска была достигнута первичная конечная точка и одна из вторичных конечных точек (число тяжелых осложнений (Clavien-Dindo $\geq 3A$)). Таким образом, машинная перфузия оказала значимый протективный эффект в отношении негативных последствий ИКРП в подгруппе среднего риска, несмотря на маргинализацию донорского пула и менее оптимальное состояние потенциальных реципиентов.

В подгруппе высокого риска доноры также имели худшие исходные данные в когорте с применением перфузии (тяжелый макровезикулярный стеатоз ($p = 0,017$) и фиброз F2 ($p = 0,040$)). Следует подчеркнуть высокий уровень макростеатоза (80% [30,0; 90,0]), что, хоть и не достигло статистически значимого различия с группой контроля, говорит об экстремальной степени стеатоза в группе интервенции. Важно отметить, что один из наиболее важных факторов, влияющих на результаты трансплантации – время холодовой ишемии – было

короче в проспективной группе ($p = 0,001$) благодаря немедленному началу перфузии по прибытие аллогraftа в центр [33, 145]. В подгруппу высокого риска с применением перфузии вошли трансплантаты, от использования которых отказались все центры из-за высокого риска развития тяжелой дисфункции. Лишь использование NMP позволяет дать точный ответ о жизнеспособности аллогraftа печени и безопасно использовать его для трансплантации. 90-дневная летальность составила 0% без единого эпизода тяжелой РДТП и ПНФТ, что является отличным результатом в данной категории риска и соответствует данным международных исследований [4]. Лишь Magistri и соавт. [137] сообщали об одном случае ПНФТ и об одном тяжелом РДТП, в то же время остальные группы представили 100% раннюю выживаемость реципиентов, а большинство ретрансплантаций не были связаны со специфическими для перфузии осложнениями [25, 89, 124, 136]. Интересно, что мировое сообщество имеет негативный опыт работы с высокостеатозными аллогraftами: так, Cirelli [158] и соавт. заключают, что использование таких органов ($>60\%$ и $>30\%$) остается «рисковым вызовом» из-за тяжелого послеоперационного периода реципиентов ввиду развития жизнеугрожающих осложнений. Ухудшение синтетической функции и более выраженное повреждение аллогraftов печени (AUC за 7 дней АСТ, АЛТ и МНО, $p = 0,034, 0,034$ и $0,006$) из группы с применением машинной перфузии никаким образом не отражалось на послеоперационных результатах и показателях 90-дневной летальности реципиентов и аллогraftов. Частота РДТП была выше в группе машинной перфузии ($p = 0,011$) по сравнению с группой контроля. Это наблюдение не соответствует общемировой тенденции, где нормотермическая перфузия снижает частоту РДТП ($p = 0,01$), например, в мета-анализе Parente и соавт [97], работах de Vries и соавт [124] (ни одного случая РДТП из 7 пациентов), Magistri и соавт [137] (1/33 случай РДТП) [4]. Вероятно, высокая частота РДТП в подгруппе высокого риска может быть связана с несовершенностью классического определения РДТП в отношении перфузированных трансплантатов: высокие пиковые показатели цитолиза, обуславливающие входение реципиента в критерии РДТП (в 88,9% случаев, в

66,7% – единственный удовлетворенный критерий), могут быть вызваны болюсом умеренного объема насыщенного аминотрансферазами перфузата (около 500-700 мл) в системный кровоток реципиента по время безышемической имплантации печени (которая применялась в 81,8% случаев в дополнение к комбинированному протоколу). В то же время, достижение некоторыми аллографтами критериев общего билирубина (в 33,3%, $n = 3$) все же может свидетельствовать о наличии дисфункции трансплантата печени. Частота инфекционных осложнений достигла статистически значимого снижения в группе с применением машинной перфузии ($p = 0,009$), что, в отличие от РДТП, является значимым клиническим исходом и может говорить о протективном потенциале машинной перфузии по отношению к субоптимальным аллографтам. Данные крупного мета-анализа в целом соответствуют полученным результатам [97]: так, применение NMP не оказало статистически значимого влияния на исходы трансплантации, за исключением снижения риска развития РДТП. Таким образом, в подгруппе высокого риска была достигнута первичная конечная точка и не были достигнуты вторичные конечные точки (ранняя летальность реципиентов и трансплантатов не отличались между группами). В свете маргинализации донорского пула и более тяжелого полиморбидного предоперационного состояния реципиентов это свидетельствует о положительном протективном влиянии машинной перфузии на аллографты печени, в частности из подгруппы высокого риска. Послеоперационные результаты, как будет продемонстрировано в дополнительном анализе, были сопоставимы с исходами в подгруппе среднего риска. Это является еще одним доказательством эффективности применения МП в современных реалиях субоптимального посмертного донорства [48, 88].

Завершающим этапом настоящей диссертационной работы было определение факторов риска развития ранней дисфункции трансплантата печени (РДТП) и ее влияние на риск неблагоприятного исхода. Для этого в общей группе и в подгруппах среднего и высокого риска был проведен однофакторный и многофакторный анализ. Только уровень MELD более 20 баллов оказал статистически значимое влияние ($p = 0,043$) на шанс развития РДТП (шанс

развития РДТП уменьшался в 0,449 раз при показателе MELD ≥ 20 баллов). Обнаруженную закономерность нельзя назвать ожидаемой, тем не менее, «протективный» эффект высокого балла MELD можно обосновать несколькими моментами: во-первых, пациентам с высоким баллом MELD старались распределять менее субоптимальные трансплантаты (т.н. selection bias), а в послеоперационном периоде им уделялось более тщательное внимание. Во-вторых, прочие факторы риска, присутствующие в модели, могут оказать конфаундинг-влияние, вследствие чего искажается истинная роль показателя балла MELD. В-третьих, относительно небольшой размер выборки и числа событий может также оказывать влияние на полученный эффект. Таким образом, данный результат не следует трактовать как самостоятельный протективный эффект высокого балла MELD и требует изучения на более крупных выборках. В подгруппе среднего риска машинная перфузия уменьшала шанс развития РДТП в 3,323 раза в подгруппе среднего риска (ОШ 0,301; 95% ДИ 0,091 – 0,99, $p = 0,049$). Проведенный многофакторный анализ в подгруппе высокого риска не обнаружил факторов риска РДТП, что, вероятнее всего, связано с низкой статистической мощностью ввиду малого размера выборки и числа событий.

Дополнительным этапом настоящей диссертационной работы было проведение дополнительного анализа, посвященного детальному изучению ряда моментов, показавших себя противоречивыми в ходе основного анализа. В первую очередь, выбранная в качестве первичной конечной точки ранней дисфункции трансплантата печени (РДТП) была достигнута в подгруппах среднего риска (в группе с МП снижалась частота РДТП) и высокого риска (в группе с МП увеличивалась частота РДТП). Как следствие, в общей выборке статистически значимых различий обнаружено не было, вероятнее всего, из-за «уравновешивающего» эффекта. Это побудило изучить влияние РДТП на результаты трансплантации для определения клинической значимости последней. Так, в общей выборке наличие РДТП оказывало статистически значимое влияние на целый ряд клинически релевантных показателей, например, величину кровопотери ($p = 0,042$), инфекционные осложнения ($p = 0,048$), наличие тяжелых

осложнений (Clavien-Dindo $\geq 3A$) на момент выписки ($p = 0,024$) и через 3 месяца после пересадки ($p = 0,036$) и т.д. на фоне сопоставимой ранней летальности и 1-летней выживаемости реципиентов и аллографтов. Следует заметить, что, несмотря на более благоприятные результаты в группе без РДТП, реципиенты в этой когорте были тяжелее по баллу MELD (21 [16; 28] vs 17 [14; 22], $p = 0,014$). Ввиду высокой встречаемости РДТП в подгруппе высокого риска с применением перфузии и противоположной ситуации в подгруппе среднего риска (в ней частота РДТП была ниже в когорте с применением перфузии) нами был проведен дополнительный подгрупповой анализ с целью выявления клинической значимости РДТП в каждой из подгрупп. Так, в подгруппе среднего риска 42% реципиентов без РДТП получили аллографт после перфузии (против 16% в группе РДТП, $p = 0,027$). В группе с РДТП была достигнуто статистически значимое различие по числу билиарных осложнений ($p = 0,048$), частоте релапаротомий ($p = 0,011$) и числу тяжелых осложнений (Clavien-Dindo $\geq 3A$) при выписке ($p = 0,031$) и через 3 месяца после операции ($p = 0,028$) на фоне более тяжелого по баллу MELD состояние реципиентов в группе без РДТП ($p = 0,037$) и сопоставимых показатели выживаемости между когортами. Иная ситуация наблюдалась в подгруппе высокого риска: 50% реципиентов в когорте с РДТП получили трансплантат, подвергшийся перфузии. Также пациенты с РДТП были старше (39,6 (14,8) vs 48,5 (11,0), $p = 0,041$), а срок консервации был дольше в группе с РДТП (375,00 vs 703,00 мин, $p = 0,038$) за счет использования длительной процедуры машинной перфузии. Скорее всего, увеличение срока консервации per se не оказывает влияния на развитие ранней дисфункции, что подкреплено результатами ряда зарубежных исследований [21, 93, 125]. Интересно, что при анализе результатов трансплантации лишь общий койко-день ($p = 0,020$) был выше в группе реципиентов с РДТП, в то время как статистически значимые различия по другим параметрам достигнуты не были. Это подтверждает предположение о том, что РДТП, наблюдаемая у большинства реципиентов после проведения комбинированной последовательной перфузии (DHOPE-COR-NMP (и в большинстве случаев дополненная IFLI)), имеет другой фенотип по сравнению с

«классической» РДТП и не оказывает значимого влияния на послеоперационные результаты. По результатам проведенного многофакторного анализа наличие перфузии также не оказало статистически значимого влияния на шанс развития РДТП. В связи с этим целесообразно подчеркнуть необходимость поиска новых критериев ранней дисфункции пересаженной печени в эру машинной перфузии. В то же время, в настоящем исследовании была доказана клиническая значимость развития РДТП в подгруппе среднего риска, а единственным протективным фактором по результатам ранее проведенного многофакторного анализа оказалось проведение машинной перфузии.

Субоптимальные характеристики доноров подгруппы высокого риска сами по себе могут негативно влиять на результаты трансплантации даже после прохождения теста жизнеспособности. Это поднимает вопрос о приемлемости результатов таких пересадок и целесообразности использования аллогraftов подгруппы высокого риска. В результате проведенного анализа единственным различием между подгруппами среднего и высокого риска (в группе с применением машинной перфузии) была частота РДТП (4 (12,1%) vs 9 (81,8%), $p = < 0,001$) и взаимосвязанные с ней показатели площади под кривой за первые 7 дней (AUC) АСТ, АЛТ и МНО ($p = 0,004$, $0,002$ и $0,003$, соответственно), не имеющие, по всей видимости, непосредственной клинической значимости как таковой. Само по себе РДТП в подгруппе высокого риска, как стало понятно из первого раздела дополнительного анализа, непосредственно не влияет на результаты трансплантации и не рассматривается как неприемлемый результат. Показатели 90-дневной летальности и однолетней выживаемости также были сопоставимы в обеих группах. Так, по результатам проведенного анализа можно сделать вывод о сопоставимости результатов трансплантации аллогraftов подгруппы среднего и высокого риска после применения комбинированной машинной перфузии и о приемлемости клинических исходов (соответствие «benchmark»-результатам [42]). Тем не менее, следует подчеркнуть ограниченные выборки и небольшое число событий, что может влиять на полученные результаты и приводить к ложноотрицательному эффекту.

На завершающем этапе дополнительного анализа была изучена структура критериев, составляющих раннюю дисфункцию трансплантата печени (РДТП). Рядом автором было продемонстрировано, что достижение реципиентом тех или иных критериев РДТП может вести к разным результатам [127]: так, наилучший прогноз имеют реципиенты, вошедшие в группу РДТП только по критерию трансаминаз, а наихудший прогноз – пациенты, достигшие всех трех пунктов. В подгруппе высокого риска подавляющее большинство (8/9, 88,9%) реципиентов имели высокий уровень цитолиза, а все три критерия не достиг ни один реципиент. Это может говорить о благоприятном фенотипе РДТП, который не оказывает клинически значимого влияния на послеоперационные результаты. В подгруппе среднего риска единственным достигнутым критерием был уровень трансаминаз – самый благоприятный фенотип РДТП, что подчеркивает выраженный протективный эффект машинной перфузии: в подгруппе среднего риска наличие РДТП оказывало статистически значимое влияние на послеоперационные результаты. При анализе общих выборок в зависимости от применения перфузии в подгруппе с применением МП ни один реципиент не достиг всех трех критериев, а 2 критериев достигли только 2 пациента. 76,9% имели только повышенный уровень трансаминаз. В противовес этому, в группе без применения перфузии все три критерия достигли 13,8%, а два критерия – 10,3%. Критерия МНО достигли 24,1% против 0% в группе с перфузией. Хотя вышеописанные наблюдения не достигли статистически значимой разницы, в том числе ввиду ограниченного количества событий и малых выборок, найденная тенденция может говорить о потенциальном эффекте МП в «модификации» фенотипа РДТП в положительную сторону.

Проведенное исследование имеет несколько ранее не обозначенных ограничений. Во-первых, для проведения машинной перфузии использовался материально-технический комплекс, состоящий из аппарата искусственного кровообращения (АИК) и модифицированного стандартного комплекта магистралей и расходных материалов, в то же время как большинство центров используют специально разработанные для перфузии печени устройства [3, 5].

Для холодной перфузии использовался раствор НТК в модифицированном варианте, в то время как практически во всех центрах применяется специализированный раствор Висконсинского университета для проведения машинной перфузии [3, 5].

Во-вторых, в настоящей диссертационной работе использовались модифицированные в НМИЦ ТИО критерии расширенного донорства печени (ДРК). Классические критерии ДРК, например, критерии Евротрансплант, не применялись в настоящей работе принципиально, так как, по нашему мнению, их использование ведет к излишней либерализации критериев и ложноположительному эффекту.

Наконец, следует обратить внимание на ограничение, обусловленное инновационностью и новизной машинной перфузии трансплантатов печени в России, а именно гетерогенность реципиентов и доноров в группах сравнения, малое количество реципиентов и аллографтов подгруппах высокого и среднего рисков. Тем не менее, настоящая диссертационная работа является пилотным исследованием в области машинной перфузии трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями, что обуславливает вышеописанные ограничения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безопасное и эффективное расширение донорского пула стало одной из основных задач для клинической трансплантологии в начале 21 века. Поиск методик, позволяющих безопасно использовать органы от доноров с расширенными критериями, стал одним из главных направлений научных исследований. Изучение влияния машинной перфузии (МП) на результаты трансплантации печени позволило выявить ее выраженный протективный эффект в отношении гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного звеньев аллографта печени за счет воздействия на главный лимитирующий фактор – ишемически-консервационно-реперфузионное повреждение. За более чем 15 лет активного внедрения машинной перфузии в клиническую практику был предложен ряд методик, большинство из которых используются в рутинной клинической практике в настоящее время. Следующим этапом развития машинной перфузии стало внедрение комбинированного подхода, заключающегося в сочетании нескольких методик МП для улучшения результатов трансплантации печени.

Основанием данного исследования являются результаты 134 трансплантаций печени от доноров с расширенными критериями, проведенных с января 2021 по июнь 2025 года в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России. В ходе исследования был разработан и апробирован алгоритм стратификации риска и селекции метода консервации аллографта печени на ретроспективной (n=90) и проспективной (n=50) когортах. Был разработан и апробирован протокол оценки жизнеспособности трансплантата печени в подгруппе высокого риска (n = 17). Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о безопасности и эффективности применения комбинированной машинной перфузии как вне зависимости от подгруппы риска, так и в выделенных подгруппах среднего и высокого риска. Первичная конечная точка исследования была достигнута в подгруппе среднего и высокого риска, а вторичные конечные точки – в общей

группе и подгруппе среднего риска. Полученные данные свидетельствуют о выраженном протективной эффекте МП в отношении ИКРП, обуславливающего повреждение трансплантата печени и развития осложнений и неблагоприятного исхода в посттрансплантационном периоде.

Благодаря использованию комбинированной последовательной перфузии в подгруппе высокого риска было успешно пересажено 64,7% аллографтов печени, изначально признанных непригодными к трансплантации из-за выраженной субоптимальности доноров, превышающей таковую у доноров ретроспективной когорты. Так, 88% от общего количества трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями были использованы для пересадки. Клинически значимые результаты не отличались между двумя когортами за исключением инфекционных осложнений, частота которых была ниже в группе с перфузией. Высокая частота РДТП в подгруппе высокого риска при проведении дальнейшего дополнительного анализа не оказывала значимого влияния на послеоперационные результаты и риск развития неблагоприятных исходов. Таким образом, МП позволяет безопасно использовать аллографты печени от доноров с расширенными критериями высокого риска с получением сопоставимых с подгруппой среднего риска результатов, чему был посвящен отдельный раздел анализа.

В ходе проведенного многофакторного анализа наличие машинной перфузии было выявлено как протективный фактор в подгруппе среднего риска. MELD $\geq$ 20 баллов оказал положительное влияние на шанс развития РДТП в общей группе, что является нетривиальной находкой и не имеет истинного клинического значения из-за эффекта «предвзятости» к более тяжелым реципиентам и небольшой статистической мощности исследования. Был выявлен «перфузионный» фенотип РДТП (характеризующийся в 76,9% случаев только высоким цитолизом, который лишь в 15,4% случаев сочетался с гипербилирубинемией) влияющий в меньшей степени на частоту послеоперационных осложнений, в отличие от «традиционного» РДТП, чему был посвящен один из разделов дополнительного анализа.

Ограничениями настоящего исследования являются одноцентровой характер работы, относительно небольшой объем выборки и число наблюдений в подгруппах среднего и высокого риска, что могло повлиять на статистическую мощность анализа. Использование модифицированных критериев расширенного донорства и жизнеспособности аллографта, а также оригинальных технических решений проведения машинной перфузии и имплантации обусловлено особенностями национальной донорской когорты и нормативными ограничениями, однако это может снижать степень стандартизации результатов и ограничивать их прямую экстраполяцию на другие центры. Полученные данные требуют дальнейшей валидации в более крупных и мультицентровых исследованиях.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют высокую эффективность и выраженный протективный потенциал комбинированной машинной перфузии в отношении трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями. Использование разработанных протоколов оценки жизнеспособности, стратификации риска и селекции способа консервации позволяют прецизионно выбрать подходящий способ перфузии. Воспроизводимость и безопасность применения методики подчеркивают ее ценность в качестве важного инструмента профилактики ишемически-консервационно-реперфузионного повреждения и его последствий. Так, внедрение комбинированной машинной перфузии в рутинную клиническую практику позволяет не только значительно расширить донорский пул, но и улучшить результаты трансплантации печени от доноров с расширенными критериями.

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 ≥ 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 аллогraftа 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 (≥ 2 критериев: возраст ≥ 65 лет, макростеатоз $\geq 30\%$, ИМТ ≥ 30 , уровень $\text{Na}^+ \geq 165$ ммоль/л, время ОРИТ/ИВЛ > 7 дней, холодовая ишемия ≥ 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 аллогraftа печени от ишемически-консервационно-реперфузионно повреждения.

4. При соответствии характеристик донора критериям подгруппы высокого риска (≥ 2 критериев: плотная консистенция печени, макростеатоз $\geq 60\%$, ИМТ ≥ 30 , холодовая ишемия ≥ 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 аллогraftа 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 pH между желчью и перфузатом более 0,05 и pH желчи $\geq 7,48$; разница HCO_3^- между желчью и перфузатом более 3,0 и HCO_3^- желчи $> 18 \text{ mmol/l}$; глюкоза желчи $< 16 \text{ ммоль/л}$ и разница глюкозы между желчью и перфузатом менее -3,0 либо отношение глюкозы желчи к перфузату $< 0,67$; в дополнение к этому ≥ 2 критериев: pH перфузата $> 7,3$ без необходимости в постоянной инфузии NaHCO_3 , наличие метаболизма глюкозы перфузата (снижение высокого уровня глюкозы и его стабилизация), стабильная портальная и артериальная гемодинамика ($> 500 \text{ мл/мин}$ и $> 150 \text{ мл/мин}$, соответственно), гомогенность перфузии и мягкая консистенция паренхимы), должны признаваться непригодными к трансплантации.

6. При наличии технической и анатомической возможности целесообразно имплантировать аллогraft 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – асистолический донор

АС – анастомотическая стриктура

ДРК – донор с расширенными критериями

ДСМ – донор со смертью головного мозга

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИКРП – ишемически-консервационно-реперфузионное повреждение

ИХ, ИНХ – ишемическая холангиопатия (неанастомотическая)

МП – машинная перфузия

МПАП – молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением

ОПП – острое повреждение почек

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ/ОР – отношение шансов/отношение рисков

ПНФТ – первичное нефункционирование трансплантата

ПРС – постреперфузионный синдром

РДТП – ранняя дисфункция трансплантата печени

СФХК – статическая фармакохолодовая консервация

ФМН – флавин-моноклеотид

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

VAR – индекс баланса рисков

COR – управляемое кислородное согревание

DRI – индекс риска донора

HMP-O₂ – гипотермическая машинная перфузия с преоксигенацией

IFLI – имплантация печени без ишемии

IQR – межквартильный размах

M – среднее

Me – медиана

NMP – нормотермическая машинная перфузия

SWIFT – имплантация печени без вторичной тепловой ишемии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гипотермическая оксигенированная перфузионная консервация при трансплантации печени от доноров с расширенными критериями / А. В. Шабунин, О. Б. Лоран, Д. Ю. Пушкарь [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 63–72.
2. Готье, С. В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2021 году. XIV сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С. В. Готье, С. М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 8–31.
3. 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.
4. 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.
5. 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 [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2025. – Т. 27, № 2. – С. 8–22.
6. Машинная перфузия печени с умеренным макростеатозом: эффективность NOPE с контролируемым согреванием / Б. И. Яремин, М. С. Новрузбеков, А. Г. Балкаров [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. – 2025. – Т. 15, № 4. – С. 189–200.
7. 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.

8. Цирульникова, О. М. Печень в ранние сроки после ее обширных резекций и трансплантации : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.00.27 / Цирульникова Ольга Мартеновна; [Место защиты: Российский научный центр хирургии РАМН]. - Москва, 2004. - 201 с.

9. A Back-to-Base Experience of Human Normothermic Ex Situ Liver Perfusion: Does the Chill Kill? / M. Bral, K. Dajani, D. Leon Izquierdo [et al.] // Liver Transplantation. – 2019. – Vol. 25, № 6. – P. 848–858.

10. A meta-analysis and systematic review of normothermic and hypothermic machine perfusion in liver transplantation / J. Mugaanyi, L. Dai, C. Lu [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 235.

11. A multicenter randomized-controlled trial of hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for human liver grafts before transplantation / A. Schlegel, M. Mueller, X. Muller [et al.] // Journal of Hepatology. – 2023. – Vol. 78, № 4. – P. 783–793.

12. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation / D. Nasralla, C. C. Coussios, H. Mergental [et al.] // Nature. – 2018. – Vol. 557, № 7703. – P. 50–56.

13. A randomized-controlled trial of ischemia-free liver transplantation for end-stage liver disease / Z. Guo, Q. Zhao, Z. Jia [et al.] // Journal of Hepatology. – 2023. – Vol. 79, № 2. – P. 394–402.

14. A Review of Long-Term Outcomes of Liver Transplantation Using Extended Criteria Donors in the United States / R. Saidi, M. Abedini, S. Coyle [et al.] // The Journal of Surgical Research. – 2025. – Vol. 306. – P. 561–569.

15. A Review of Long-Term Outcomes of Liver Transplantation Using Extended Criteria Donors in the United States / M. Moein, A. Bahreini, A. Razavi [et al.] // The Journal of Surgical Research. – 2025. – Vol. 306. – P. 561–569.

16. A Review of Machine Perfusion Strategies in Liver Transplantation / A. Banker, N. Bhatt, P. S. Rao [et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 335–349.
17. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation / M. M. Mourad, A. Algarni, C. Liossis [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, № 20. – P. 6159–6169.
18. Age and liver graft: a systematic review with meta-regression / I. Neri, M. M. Pascale, G. Bianco [et al.] // *Updates in Surgery*. – 2023. – Vol. 75, № 8. – P. 2075–2083.
19. Ahmed, O. Liver transplantation: expanding the donor and recipient pool / O. Ahmed, M. B. M. Doyle // *Chinese Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 6.
20. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week / D. Eshmuminov, D. Becker, L. Bautista Borrego [et al.] // *Nature Biotechnology*. – 2020. – Vol. 38. – P. 189–198.
21. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week / D. Eshmuminov, D. Becker, L. Bautista Borrego [et al.] // *Nature Biotechnology*. – 2020. – Vol. 38, № 2. – P. 189–198.
22. Assessment of liver graft quality during hypothermic oxygenated perfusion: The first international validation study / J. Eden, A. M. Thorne, S. B. Bodewes [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2025. – Vol. 82, № 3. – P. 523–534.
23. 'Back-to-base' combined hypothermic and normothermic machine perfusion of human donor livers / O. B. van Leeuwen, V. A. Lantinga, B. Lascaris [et al.] // *Nature Protocols*. – 2025. – Vol. 20, № 8. – P. 2151–2170.
24. Belzer, F. O. 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys / F. O. Belzer, B. S. Ashby, J. E. Dunphy // *The Lancet*. – 1967. – Vol. 2, № 7515. – P. 536–538.
25. Bile proteome reveals biliary regeneration during normothermic preservation of human donor livers / A. M. Thorne, J. C. Wolters, B. Lascaris [et al.] // *Nature Communications*. – 2023. – Vol. 14, № 1. – P. 7880.

26. Biliary Bicarbonate, pH, and Glucose Are Suitable Biomarkers of Biliary Viability During Ex Situ Normothermic Machine Perfusion of Human Donor Livers / A. P. M. Matton, Y. de Vries, L. C. Burlage [et al.] // *Transplantation*. – 2019. – Vol. 103, № 7. – P. 1405–1413.
27. Cameron, A. AASLD/ILTS transplant course: is there an extended donor suitable for everyone? / A. Cameron, R. W. Busuttil // *Liver Transplantation*. – 2005. – Vol. 11, № 2. – P. S2–S5.
28. Carrel, A. The culture of whole organs / A. Carrel, C. A. Lindbergh // *Science*. – 1935. – Vol. 81, № 2112. – P. 621–623.
29. Classification of distinct patterns of ischemic cholangiopathy following DCD liver transplantation: distinct clinical courses and long-term outcomes from a multicenter cohort / K. P. Croome, A. Mathur, B. Aqel [et al.] // *Transplantation*. – 2022. – Vol. 106, № 6. – P. 1206–1214..
30. Clinical Implementation of Prolonged Liver Preservation and Monitoring Through Normothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation / B. Cardini, R. Oberhuber, M. Fodor [et al.] // *Transplantation*. – 2020. – Vol. 104, № 9. – P. 1917–1928.
31. Combined Hypothermic and Normothermic Machine Perfusion Improves Functional Recovery of Extended Criteria Donor Livers / Y. L. Boteon, R. W. Laing, A. Schlegel [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2018. – Vol. 24, № 12. – P. 1699–1715.
32. Complications in post-liver transplant patients / C. Agostini, S. Buccianti, M. Risaliti [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 19. – P. 6173.
33. Consequences of cold-ischemia time on primary nonfunction and patient and graft survival in liver transplantation: a meta-analysis / J. Vacanti, J. Kreke, F. Malek [et al.] // *PLoS ONE*. – 2008. – Vol. 3, № 6. – P. e2468.
34. Controlled oxygenated rewarming as novel end-ischemic therapy for cold stored liver grafts. A randomized controlled trial / T. Minor, C. von Horn, H. Zlatev [et al.] // *Clinical and Translational Science*. – 2022. – Vol. 15, № 12. – P. 2918–2927.

35. Controlled oxygenated rewarming of cold stored liver grafts by thermally graduated machine perfusion prior to reperfusion / T. Minor, P. Efferz, M. Fox [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2013. – Vol. 13, № 6. – P. 1450–1460.
36. Controlled Oxygenated Rewarming of Cold Stored Livers Prior to Transplantation: First Clinical Application of a New Concept / D. P. Hoyer, Z. Mathé, A. Gallinat [et al.] // Transplantation. – 2016. – Vol. 100, № 1. – P. 147–152.
37. Cooper, D. K. C. Early clinical xenotransplantation experiences – An interview with Thomas E. Starzl, MD, PhD / D. K. C. Cooper // Xenotransplantation. – 2017. – Vol. 24, № 2. – P. e12306.
38. Cost-effectiveness of Dual Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion Versus Static Cold Storage in DCD Liver Transplantation / C. Endo, R. van Rijn, V. Huurman [et al.] // Transplantation. – 2025. – Vol. 109, № 2. – P. e101–e108.
39. Cost-utility analysis of normothermic liver perfusion with the OrganOx metra compared to static cold storage in the United Kingdom / M. Javanbakht, A. Mashayekhi, M. Trevor [et al.] // Journal of Medical Economics. – 2020. – Vol. 23, № 11. – P. 1284–1292.
40. Cursio, R. Ischemia-reperfusion injury and ischemic-type biliary lesions following liver transplantation / R. Cursio, J. Gugenheim // Journal of Transplantation. – 2012. – Vol. 2012. – P. 164329.
41. Declining liver graft quality threatens the future of liver transplantation in the United States / E. S. Orman, M. E. Mayorga, S. B. Wheeler [et al.] // Liver Transplantation. – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 1040–1050.
42. Defining Benchmarks in Liver Transplantation: A Multicenter Outcome Analysis Determining Best Achievable Results / X. Muller, F. Marcon, G. Sapisochin [et al.] // Annals of Surgery. – 2018. – Vol. 267, № 3. – P. 419–425.
43. Deltenre, P. Ischemic cholangiopathy / P. Deltenre, D. C. Valla // Journal of Hepatology. – 2006. – Vol. 44, № 4. – P. 806–817.
44. Differential impact of extended criteria donors after brain death or circulatory death in adult liver transplantation / K. Pandya, V. Sastry, M. T. Panlilio [et al.] // Liver Transplantation. – 2020. – Vol. 26, № 12. – P. 1603–1617.

45. Discarded livers tested by normothermic machine perfusion in the VITTAL trial: Secondary end points and 5-year outcomes / H. Mergental, R. W. Laing, A. J. Kirkham [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2024. – Vol. 30, № 1. – P. 30–45.
46. Does Donor Allograft Microsteatosis Matter? Comparison of Outcomes in Liver Transplantation With a Propensity-Matched Cohort / K. P. Croome, D. D. Lee, S. Croome [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2019. – Vol. 25, № 10. – P. 1533–1540.
47. Donation after cardiac death liver transplantation: predictors of outcome / A. K. Mathur, J. Heimbach, D. E. Steffick [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2010. – Vol. 10. – P. 2512–2519.
48. Donor Hepatic Steatosis and Outcome After Liver Transplantation: a Systematic Review / M. J. Chu, A. J. Dare, A. R. Phillips [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2015. – Vol. 19, № 9. – P. 1713–1724.
49. Donor liver blood tests and liver transplant outcomes: UK registry cohort study / S. J. Tingle, R. Bramley, M. Goodfellow [et al.] // *Transplantation*. – 2023. – Vol. 107, № 12. – P. 2533–2544.
50. Donor Liver Small Droplet Macrovesicular Steatosis Is Associated with Increased Risk for Recipient Allograft Rejection / W. T. Choi, K. Y. Jen, D. Wang [et al.] // *The American Journal of Surgical Pathology*. – 2017. – Vol. 41, № 3. – P. 365–373.
51. Dual versus single oxygenated hypothermic machine perfusion of porcine livers: impact on hepatobiliary and endothelial cell injury / Y. De Vries, I. M. Brüggewirth, S. A. Karangwa [et al.] // *Transplantation Direct*. – 2021. – Vol. 7, № 9. – P. e741.
52. Early allograft dysfunction after liver transplantation—definition, incidence and relevance in a single-centre analysis / B. A. Wiemann, O. Beetz, C. A. Weigle [et al.] // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2025. – Vol. 410, № 1. – P. 76.
53. Effects of donors' and recipients' preoperative serum sodium on the prognosis of liver transplantation / Y. Chen, H. Li, M. Zhang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14. – P. 20304.

54. Eichholtz, F. The action of inorganic salts on the secretion of the isolated kidney / F. Eichholtz, E. H. Starling // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*. – 1925. – Vol. 98, № 687. – P. 93–112.
55. Eltzhig, H. Ischemia and reperfusion - from mechanism to translation / H. Eltzhig, T. Eckle // *Nature Medicine*. – 2011. – Vol. 17. – P. 1391–1401.
56. Equal performance of HTK-based and UW-based perfusion solutions in sub-normothermic liver machine perfusion / B. Leber, S. Stimmeder, K. Briendl [et al.] // *Scientific Reports*. – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 7601.
57. Eurotransplant. Annual Report 2023. – [S. l.], 2023. – Режим доступа: <https://www.eurotransplant.org/statistics/annual-report> (дата обращения: 24.07.2025).
58. Ex Situ Liver Machine Perfusion: The Impact of Fresh Frozen Plasma / Q. Liu, A. Hassan, D. Pezzati [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2020. – Vol. 26, № 2. – P. 215–226.
59. Expanded criteria donors / S. Feng, J. C. Lai // *Clinics in Liver Disease*. – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 633–649.
60. Extended criteria donors in liver transplantation Part I: reviewing the impact of determining factors / B. Nemes, G. Gámán, W. G. Polak [et al.] // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. – 2016. – Vol. 10, № 7. – P. 827–839.
61. Extended Criteria Donors: Opportunities and Advances / R. M. Goswami, K. Croome, J. Bautista [et al.] // *Liver Transplantation – Challenges and Opportunities* / ed. G. Tsoulfas. – London : IntechOpen, 2024. – Ch. 3.
62. Extended criteria grafts and emerging therapeutics strategy in liver transplantation. The unstable balance between damage and repair / D. Ghinolfi, F. Melandro, F. Torri [et al.] // *Transplantation Reviews*. – 2021. – Vol. 35, № 4. – P. 100639.
63. Extended-criteria donors in liver transplantation Part II: reviewing the impact of extended-criteria donors on the complications and outcomes of liver transplantation / S. Eguchi, L. Piro, T. Hara [et al.] // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. – 2016. – Vol. 10, № 7. – P. 841–859.

64. Flow cessation triggers endothelial dysfunction during organ cold storage conditions: strategies for pharmacologic intervention / J. Gracia-Sancho, G. Villarreal Jr., Y. Zhang [et al.] // *Transplantation*. – 2010. – Vol. 90, № 2. – P. 142–149.
65. Gao, Q. A Review of the Risk Factors and Approaches to Prevention of Post-Reperfusion Syndrome During Liver Transplantation / Q. Gao, J. Z. Cai, H. Dong // *Organogenesis*. – 2024. – Vol. 20, № 1. – P. 2386730.
66. Hartog, H. Primary nonfunction of the liver allograft / H. Hartog, A. Hann, M. T. P. R. Perera // *Transplantation*. – 2022. – Vol. 106, № 1. – P. 117–128.
67. HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death / P. Dutkowski, A. Schlegel, M. de Oliveira [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2014. – Vol. 60, № 4. – P. 765–772.
68. How Machine Perfusion Ameliorates Hepatic Ischaemia Reperfusion Injury / G. Clarke, H. Mergental, A. Hann [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 14. – P. 7523.
69. How to Preserve Steatotic Liver Grafts for Transplantation / D. Patrono, N. De Stefano, E. Vissio [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, № 12. – P. 3982.
70. Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation – A Randomized Trial / R. van Rijn, I. J. Schurink, Y. de Vries [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384, № 15. – P. 1391–1401.
71. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation / S. Karangwa, G. Panayotova, P. Dutkowski [et al.] // *International Journal of Surgery*. – 2020. – Vol. 82S. – P. 44–51.
72. Hypothermic Machine Perfusion Of Liver Allografts: State Of The Art / A. Xynogala, A. Amin, K. E. Lunsford [et al.] // *Current Transplantation Reports*. – 2025. – Vol. 12, № 1. – P. 10.
73. Hypothermic machine perfusion of the liver. The reasons for success / L. Del Prete, E. Franchi, C. Lonati [et al.] // *European Journal of Transplantation*. – 2023. – Vol. 1. – P. 35–46.

74. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series / J. V. Guarrera, S. Henry, B. Samstein [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2010. – Vol. 10, № 2. – P. 372–381.
75. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for fatty liver grafts in rats and humans / P. Kron, A. Schlegel, L. Mancina [et al.] // Journal of Hepatology. – 2017. – Vol. 67, № 6. – P. 1177–1186
76. Hypothermic oxygenated perfusion in liver transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials and matched studies / G. Tang, L. Zhang, L. Xia [et al.] // International Journal of Surgery. – 2024. – Vol. 110, № 1. – P. 464–477.
77. Hypothermic oxygenated perfusion protects from mitochondrial injury before liver transplantation / A. Schlegel, X. Muller, M. Mueller [et al.] // EBioMedicine. – 2020. – Vol. 60. – P. 103014.
78. Hypothermic perfusion of the canine kidney for 48 hours followed by reimplantation / A. L. Humphries Jr., R. Russell, J. Gregory [et al.] // The American Surgeon. – 1964. – Vol. 30. – P. 748–752.
79. Impact of cold ischemia time on outcomes of liver transplantation: a single center experience / S. Rayhill, R. Bakthavatsalam, M. Li [et al.] // Annals of Transplantation. – 2016. – Vol. 21. – P. 145–151.
80. Impact of Donor Liver Macrovesicular Steatosis on Deceased Donor Yield and Posttransplant Outcome / A. J. Kwong, W. R. Kim, J. Lake [et al.] // Transplantation. – 2023. – Vol. 107, № 2. – P. 405–409.
81. Impact of Machine Perfusion on the Immune Response After Liver Transplantation – A Primary Treatment or Just a Delivery Tool / R. Panconesi, M. Flores Carvalho, D. Dondossola [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 855263.
82. Is single portal vein approach sufficient for hypothermic machine perfusion of DCD liver grafts? / A. Schlegel, P. Kron, M. L. De Oliveira [et al.] // Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 64, № 1. – P. 239–241.

83. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS / E. Chouchani, V. Pell, E. Gaude [et al.] // *Nature*. – 2014. – Vol. 515. – P. 431–435.
84. Ischemia-Free Liver Implantation Versus Normothermic Machine Perfusion: Evaluation of Feasibility and Security / Z. Chen, Y. Dong, M. Chen [et al.] // *Organ Medicine*. – 2024. – Vol. 1. – P. 21–29.
85. Ischemia-reperfusion injury and its relationship with early allograft dysfunction in liver transplant patients / T. Ito, B. V. Naini, D. Markovic [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2021. – Vol. 21, № 2. – P. 614–625.
86. Ischemia-reperfusion injury in marginal liver grafts and the role of hypothermic machine perfusion: molecular mechanisms and clinical implications / Z. Czigany, I. Lurje, M. Schmelzle [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. 846.
87. Khwaja, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury / A. Khwaja // *Nephron. Clinical Practice*. – 2012. – Vol. 120, № 4. – P. c179–c184.
88. Li, X. Application of Steatotic Donor Livers in Liver Transplantation / X. Li, X. Yin, J. Xu // *The Korean Journal of Gastroenterology*. – 2025. – Vol. 85, № 2. – P. 160–169.
89. Liu, J. Mechanistic insight and clinical implications of ischemia/reperfusion injury post liver transplantation / J. Liu, K. Man // *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. – 2023. – Vol. 15, № 6. – P. 1463–1474.
90. Liver preservation prior to transplantation: past, present, and future / M. F. Chedid, M. A. Pinto, J. F. G. Juchem [et al.] // *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2019. – Vol. 11, № 3. – P. 122–125.
91. Liver transplantation after ex vivo normothermic machine preservation: a phase 1 (first-in-man) clinical trial / R. Ravikumar, W. Jassem, H. Mergental [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2016. – Vol. 16, № 6. – P. 1779–1787.
92. Liver transplantation using steatotic grafts / K. R. Jackson, J. Long, B. Philosophe [et al.] // *Clinical Liver Disease*. – 2019. – Vol. 14, № 5. – P. 191–195.

93. Long-term ex situ normothermic perfusion of human split livers for more than 1 week / N. S. Lau, M. Ly, C. Dennis [et al.] // *Nature Communications*. – 2023. – Vol. 14, № 1. – P. 4755.
94. Machine perfusion for extended criteria donor livers: what challenges remain? / J. Widmer, J. Eden, M. F. Carvalho [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 17. – P. 5218.
95. Machine perfusion in liver transplantation / R. X. Sousa Da Silva, A. Weber, P. Dutkowski [et al.] // *Hepatology*. – 2022. – Vol. 76, № 5. – P. 1531–1549.
96. Machine perfusion strategies in liver transplantation: A systematic review, pairwise, and network meta-analysis of randomized controlled trials / F. Jaber, M. Abuelazm, Y. Soliman [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2025. – Vol. 31, № 5. – P. 596–615.
97. Machine perfusion techniques for liver transplantation – a meta-analysis of the first seven randomized-controlled trials / A. Parente, F. Tirotta, A. Pini [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2023. – Vol. 79, № 5. – P. 1201–1213.
98. Masior, Ł. Primary Nonfunction and Early Allograft Dysfunction after Liver Transplantation / Ł. Masior, M. Grąt // *Digestive Diseases*. – 2022. – Vol. 40, № 6. – P. 766–776.
99. Minor, T. Rewarming Injury after Cold Preservation / T. Minor, C. von Horn // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 9. – P. 2059.
100. Mitochondria and ischemia reperfusion injury / R. Panconesi, J. Widmer, M. F. Carvalho [et al.] // *Current Opinion in Organ Transplantation*. – 2022. – Vol. 27, № 5. – P. 434–445.
101. Model Assisted Analysis of the Hepatic Arterial Buffer Response During Ex Vivo Porcine Liver Perfusion / D. Becker, M. Hefti, M. J. Schuler [et al.] // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. – 2019. – Vol. 67, № 3. – P. 667–678.
102. Modeling bile duct ischemia and reoxygenation injury in human cholangiocyte organoids for screening of novel cholangio-protective agents / S. Shi, H. P. Roest, T. P. P. van den Bosch [et al.] // *EBioMedicine*. – 2023. – Vol. 88. – P. 104431.

103. Mono-HOPE Versus Dual-HOPE in Liver Transplantation: A Propensity Score-Matched Evaluation of Early Graft Outcome / D. T. Koch, M. Tamai, M. Schirren [et al.] // *Transplant International*. – 2025. – Vol. 38. – P. 13891.

104. Multinational analysis of marginal liver grafts based on the Eurotransplant extended donor criteria / J. Prasad, R. Öllinger, S. Moosburner [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2024. – Vol. 280, № 5. – P. 896–904.

105. NHS Blood and Transplant. Annual Report on Liver Transplantation 2023/2024. – [S. l.], 2024. – 56 p. – Режим доступа: <https://www.nhsbt.nhs.uk/publications/annual-report-liver-transplantation-2023-24> (дата обращения: 20.07.2025).

106. Normothermic and hypothermic machine perfusion preservation versus static cold storage for deceased donor kidney transplantation / S. J. Tingle, E. R. Thompson, R. S. Figueiredo [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2024. – Vol. 7. – P. CD011671.

107. Normothermic Machine Perfusion for Declined Livers: A Strategy to Rescue Marginal Livers for Transplantation / F. C. Olumba, F. Zhou, Y. Park [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2023. – Vol. 236, № 4. – P. 614–625.

108. Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation / C. J. E. Watson, V. Kosmoliaptsis, C. Pley [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2018. – Vol. 18, № 8. – P. 2005–2020.

109. OPTN/SRTR 2023 Annual Data Report: Liver / A. J. Kwong, W. R. Kim, J. R. Lake [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2025. – Vol. 25, № 2S1. – P. S193–S287.

110. Organ preservation: experience with University of Wisconsin solution and plans for the future / F. O. Belzer, M. Kalayoglu, A. M. D'Alessandro [et al.] // *Clinical Transplantation*. – 1990. – Vol. 4, № 2. – P. 73–77.

111. Outcomes after Liver Transplantation with Steatotic Grafts: Redefining Acceptable Cutoffs for Steatotic Grafts / B. L. Da, J. Satiya, R. P. Heda [et al.] // *Euroasian Journal of Hepatogastroenterology*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. S5–S14.

112. Outcomes and risk factors for liver transplantation using steatotic grafts for hepatocellular carcinoma: a multicenter study / K. Wang, L. Dong, X. Wang [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2025. – Vol. 51, № 8. – P. 110061.

113. Oxygen Transport during Ex Situ Machine Perfusion of Donor Livers Using Red Blood Cells or Artificial Oxygen Carriers / S. B. Bodewes, O. B. van Leeuwen, A. M. Thorne [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 235.

114. Patrono, D. Postreperfusion syndrome, hyperkalemia and machine perfusion in liver transplantation / D. Patrono, R. Romagnoli // *Translational Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 4. – P. 68.

115. Perfusate Analysis During Dual Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion of Liver Grafts: Correlations With Donor Factors and Early Outcomes / D. Patrono, G. Catalano, G. Rizza [et al.] // *Transplantation*. – 2020. – Vol. 104, № 9. – P. 1929–1942.

116. Perfusion settings and additives in liver normothermic machine perfusion with red blood cells as oxygen carrier. A systematic review of human and porcine perfusion protocols / D. Eshmuminov, F. Leoni, M. A. Schneider [et al.] // *Transplant International*. – 2018. – Vol. 31, № 11. – P. 1184–1194.

117. Plaats, A. V. D. The Groningen hypothermic liver perfusion system for improved preservation in organ transplantation : diss. ... PhD / A. V. D. Plaats. – Groningen : University of Groningen, 2005. – 184 p.

118. Polyak, M. M. Comparison of Vasosol and University of Wisconsin solutions on early kidney function after 24 hours of cold ischemia in a canine autotransplantation model / M. M. Polyak, A. Grosche // *Journal of Surgical Research*. – 2008. – Vol. 150, № 2. – P. 255–260.

119. Portable hypothermic oxygenated machine perfusion for organ preservation in liver transplantation: A randomized, open-label, clinical trial / G. G. Panayotova, K. E. Lunsford, R. C. Quillin 3rd [et al.] // *Hepatology*. – 2024. – Vol. 79, № 5. – P. 1033–1047.

120. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies / A. Siniscalchi, L. Gamberini, C. Laici [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 1551–1569.

121. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation / S. Aggarwal, Y. Kang, J. Freeman [et al.] // *Transplantation Proceedings*. – 1987. – Vol. 19, № 3. – P. 54–58.

122. Prediction of Graft Survival Post-liver Transplantation by L-GrAFT Risk Score Model, EASE Score, MEAF Scoring, and EAD / S. Chen, T. Wang, T. Luo [et al.] // *Frontiers in Surgery*. – 2021. – Vol. 8. – P. 753056.

123. Predictor parameters of liver viability during porcine normothermic ex situ liver perfusion in a model of liver transplantation with marginal grafts / I. Linares-Cervantes, J. Echeverri, S. Cleland [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2019. – Vol. 19, № 11. – P. 2991–3005.

124. Pretransplant sequential hypo- and normothermic machine perfusion of suboptimal livers donated after circulatory death using a hemoglobin-based oxygen carrier perfusion solution / Y. de Vries, A. P. M. Matton, M. W. N. Nijsten [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2019. – Vol. 19, № 4. – P. 1202–1211.

125. Prolonged hypothermic machine perfusion enables daytime liver transplantation – an IDEAL stage 2 prospective clinical trial / I. M. A. Brüggewirth, V. A. Lantinga, B. Lascaris [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2024. – Vol. 68. – P. 102411.

126. Protective Mechanisms of Hypothermia in Liver Surgery and Transplantation / P. B. Olthof, M. J. Reiniers, M. C. Dirkes [et al.] // *Molecular Medicine*. – 2016. – Vol. 21, № 1. – P. 833–846.

127. Reassessment of Relevance and Predictive Value of Parameters Indicating Early Graft Dysfunction in Liver Transplantation: AST Is a Weak, but Bilirubin and INR Strong Predictors of Mortality / M. Fodor, A. Woerdehoff, W. Peter [et al.] // *Frontiers in Surgery*. – 2021. – Vol. 8. – P. 693288.

128. Reduction of rewarming injury of the hepatic graft by a heat insulator / S. Wakiyama, K. Yanaga, Y. Soejima [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 1997. – Vol. 84, № 4. – P. 459–463.

129. Rethinking Lactate's Role as a Post-Transplant Outcome Predictor During Normothermic Machine Perfusion: Science or Speculation? / R. Panconesi [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2025. – Vol. 25, № 1. – P. S126.

130. Risk factors of the post-reperfusion syndrome during optical liver transplantation: a clinical observational study / M. Sahmeddini, S. Tehran, M. Khosravi [et al.] // *BMC Anesthesiology*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 89.

131. Routine End-ischemic Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion in Liver Transplantation From Donors After Brain Death: A Randomized Controlled Trial / M. Grąt, M. Morawski, A. Zhylo [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2023. – Vol. 278, № 5. – P. 662–668.

132. Safe use of highly steatotic livers by utilizing a donor/recipient clinical algorithm / K. D. Chavin, D. J. Taber, M. Norcross [et al.] // *Clinical Transplantation*. – 2013. – Vol. 27, № 5. – P. 732–741.

133. Schlegel, A. Machine perfusion strategies in liver transplantation / A. Schlegel, X. Muller, P. Dutkowski // *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. – 2019. – Vol. 8, № 5. – P. 490–501.

134. Schlegel, A. Protective mechanisms and current clinical evidence of hypothermic oxygenated machine perfusion (HOPE) in preventing post-transplant cholangiopathy / A. Schlegel, R. Porte, P. Dutkowski // *Journal of Hepatology*. – 2022. – Vol. 76, № 6. – P. 1330–1347.

135. Secondary Warm Ischemia Time Free Liver Transplantation (SWIFT) – new approach for liver implantation using hypothermic oxygenated machine perfusion (HOPE): proof of concept and case series / M. A. Boldyrev, A. R. Monakhov, S. I. Zubenko [et al.] // *Annual Congress of the International Liver Transplantation Society (ILTS)*. – Singapore, 2025.

136. Sequential hypothermic and normothermic machine perfusion enables safe transplantation of high-risk donor livers / O. B. van Leeuwen, S. B. Bodewes, V. A.

Lantinga [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2022. – Vol. 22, № 6. – P. 1658–1670.

137. Sequential Hypothermic and Normothermic Machine Perfusion of Extended Criteria Donors in Liver Transplantation: A Single-Center Preliminary Experience / P. Magistri, S. Zamboni, B. Catellani [et al.] // Artificial Organs. – 2025. – Vol. 49, № 2. – P. e14936.

138. Shojaie, L. Cell Death in Liver Diseases: A Review / L. Shojaie, A. Iorga, L. Dara // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, № 24. – P. 9682.

139. Short- and long-term outcomes after steatotic liver transplantation / M. B. Doyle, N. Vachharajani, J. Reske [et al.] // Archives of Surgery. – 2010. – Vol. 145, № 7. – P. 653–660.

140. Siniscalchi, A. Post-reperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation, which definition best predicts postoperative graft failure and recipient mortality? / A. Siniscalchi, L. Gamberini, T. Bardi // Journal of Critical Care. – 2017. – Vol. 41. – P. 156–160.

141. Some like it hot. Utility and mechanisms of ex-situ normothermic machine perfusion of the liver / D. Patrono, N. De Stefano, F. Rigo [et al.] // European Journal of Transplantation. – 2023. – Vol. 1. – P. 92–112.

142. Steatosis in Liver Transplantation: Current Limitations and Future Strategies / I. Linares, M. Hamar, N. Selzner [et al.] // Transplantation. – 2019. – Vol. 103, № 1. – P. 78–90.

143. Successful seventeen-hour preservation and transplantation of human-cadaver kidney / F. O. Belzer, B. S. Ashby, P. F. Gulyassy [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1968. – Vol. 278, № 11. – P. 608–610.

144. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors / P. L. Abt, N. M. Desai, M. D. Crawford [et al.] // Annals of Surgery. – 2004. – Vol. 239. – P. 87–92.

145. The differential influence of cold ischemia time on outcome after liver transplantation for different indications – who is at risk? A collaborative transplant

study report / V. J. Lozanovski, B. Döhler, K. H. Weiss [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 892.

146. The effect of end-ischaemic normothermic machine perfusion on donor hepatic artery endothelial integrity / J. Attard, D. Sneiders, R. Laing [et al.] // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2022. – Vol. 407, № 2. – P. 717–726.

147. The Emerging Role of Viability Testing During Liver Machine Perfusion / I. M. A. Brüggewirth, O. B. van Leeuwen, R. J. Porte [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2022. – Vol. 28, № 5. – P. 876–886.

148. The first case of ischemia-free organ transplantation in humans: A proof of concept / X. He, Z. Guo, Q. Zhao [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 737–744.

149. The impact of major extended donor criteria on graft failure and patient mortality after liver transplantation / V. J. Lozanovski, E. Khajeh, H. Fonouni [et al.] // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2018. – Vol. 403, № 6. – P. 719–731.

150. The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation / I. Hilmi, C. Horton, R. Planinsic [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2008. – Vol. 14, № 4. – P. 504–508.

151. The importance of adequate oxygenation during hypothermic machine perfusion / I. M. A. Brüggewirth, O. B. van Leeuwen, M. Müller [et al.] // *JHEP Reports*. – 2020. – Vol. 3, № 1. – P. 100194.

152. The Use of an Acellular Oxygen Carrier in a Human Liver Model of Normothermic Machine Perfusion / R. W. Laing, R. H. Bhogal, L. Wallace [et al.] // *Transplantation*. – 2017. – Vol. 101, № 11. – P. 2746–2756.

153. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score / P. Dutkowski, A. Schlegel, K. Slankamenac [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2012. – Vol. 256, № 5. – P. 861–869.

154. Transient Cold Storage Prior to Normothermic Liver Perfusion May Facilitate Adoption of a Novel Technology / C. D. L. Ceresa, D. Nasralla, C. J. Watson [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2019. – Vol. 25, № 10. – P. 1503–1513.

155. Transplantation of declined livers after normothermic perfusion / C. Quintini, L. Del Prete, A. Simioni [et al.] // *Surgery*. – 2022. – Vol. 171, № 3. – P. 747–756.
156. Transplantation of Extended Criteria Donor Livers Following Continuous Normothermic Machine Perfusion Without Recooling / Z. Chen, T. Wang, C. Chen [et al.] // *Transplantation*. – 2022. – Vol. 106, № 6. – P. 1193–1200.
157. Transplantation of High-risk Donor Livers After Ex Situ Resuscitation and Assessment Using Combined Hypo- and Normothermic Machine Perfusion: A Prospective Clinical Trial / O. B. van Leeuwen, Y. de Vries, M. Fujiyoshi [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2019. – Vol. 270, № 5. – P. 906–914.
158. Transplantation of Severely Steatotic Liver Grafts After Machine Perfusion Remains a Risky Challenge / R. Cirelli, A. M. Thorne, O. B. van Leeuwen [et al.] // *Clinical Transplantation*. – 2025. – Vol. 39, № 8. – P. e70260.
159. Trends in deceased donor liver enzymes prior to transplant: The impact on graft selection and outcomes / M. G. Kaltenbach, M. O. Harhay, P. L. Abt [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 213–219.
160. Upfront normothermic machine perfusion for a liver graft with severe macrovesicular steatosis: a proof-of-concept case / D. Patrono, A. L. Apostu, G. Rizza [et al.] // *Transplantology*. – 2023. – Vol. 4, № 3. – P. 151–160.
161. Utilization of expanded criteria donors in liver transplantation / R. F. Saidi // *International Journal of Organ Transplantation Medicine*. – 2013. – Vol. 4, № 2. – P. 46–59.
162. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors / K. M. Olthoff, L. Kulik, B. Samstein [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2010. – Vol. 16, № 8. – P. 943–949.
163. Van Leeuwen, O. B. Ex situ machine preservation of donor livers for transplantation: HOPE for all? / O. B. van Leeuwen, R. J. Porte // *British Journal of Surgery*. – 2021. – Vol. 108, № 10. – P. 1139–1141.

164. Van Leeuwen, O. B. Viability Criteria for Functional Assessment of Donor Livers During Normothermic Machine Perfusion / O. B. van Leeuwen, V. E. de Meijer, R. J. Porte // *Liver Transplantation*. – 2018. – Vol. 24, № 10. – P. 1333–1335.
165. Verney, E. B. On secretion by the isolated kidney / E. B. Verney, E. H. Starling // *Journal of Physiology*. – 1922. – Vol. 56, № 5. – P. 353–358.
166. Viability assessment and transplantation of fatty liver grafts using end-ischemic normothermic machine perfusion / D. Patrono, D. De Carlis, A. Gambella [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2023. – Vol. 29, № 5. – P. 508–520.
167. Viability Assessment During Normothermic Machine Liver Perfusion: A Literature Review / H. Jeddou, S. Tzedakis, M. A. Chaouch [et al.] // *Liver International*. – 2025. – Vol. 45, № 2. – P. e16244.
168. Viability assessment of the liver during ex-situ machine perfusion prior to transplantation / P. C. Groen, O. B. van Leeuwen, J. de Jonge [et al.] // *Current Opinion in Organ Transplantation*. – 2024. – Vol. 29, № 4. – P. 239–247.
169. Vodkin, I. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation / I. Vodkin, A. Kuo // *Clinics in Liver Disease*. – 2017. – Vol. 21, № 2. – P. 289–301.
170. Waitlist Mortality Decreases with Increased Use of Extended Criteria Donor Liver Grafts at Adult Liver Transplant Centers / J. Vierling, I. Horwitz, L. Franzini [et al.] // *American Journal of Transplantation*. – 2007. – Vol. 7, № 5. – P. 1265–1270.
171. Zhang, Q. Y. The impact of steatosis on the outcome of liver transplantation: a meta-analysis / Q. Y. Zhang, Q. F. Zhang, D. Z. Zhang // *BioMed Research International*. – 2019. – Vol. 2019, № 1. – P. 3962785.