

ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕЖИМОВ ПЕРФУЗИОННОЙ ПОДГОТОВКИ АЛЛОГРАФТА И ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ И БИЛИАРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

В.В. Боровик, И.И. Тилеубергенов, А.В. Моисеенко, Д.Н. Майстренко, Д.А. Гранов
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: оценить возможное влияние различных режимов перфузионной подготовки трансплантата на частоту развития билиарных и сосудистых осложнений ортотопической трансплантации печени (ОТП). **Материалы и методы.** Обработаны данные 287 трансплантаций полноразмерной печени от доноров с установленным диагнозом «смерть мозга» и бьющимся сердцем. Число первичных и повторных ОТП составило 262 и 25 соответственно. Перед завершением формирования портального анастомоза и включением в системный кровоток проводили перфузию трансплантата гипо- (группа 2) и изотермическим (группа 4) физиологическим раствором с целью минимизации гемодинамических нарушений. **Результаты.** Отмечена статистически достоверная разница между группами 2 и 4 в развитии поздних ($p = 0,04$) и кумулятивных билиарных осложнений ($p = 0,01$). Установлена связь между наличием этих осложнений и типом перфузии (точный критерий Фишера = 0,02). Разница в частоте развития тромбозов в исследуемых группах не получена. **Заключение.** Проведенный анализ приводит к мнению о нецелесообразности использования гипотермических растворов при перфузионной подготовке трансплантата печени перед запуском в системный кровоток.

Ключевые слова: трансплантация печени, билиарные осложнения трансплантации, перфузионная подготовка аллогraftа.

RELATIONSHIP BETWEEN ALLOGRAFT PERFUSION PREPARATION VARIATIONS AND RATE OF ARTERIAL AND BILIARY COMPLICATIONS IN ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION

V.V. Borovik, I.I. Tileubergenov, A.V. Moiseenko, D.N. Maystrenko, D.A. Granov
Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: to evaluate the possible influence of different graft perfusion preparation variations on the incidence of biliary and vascular complications of orthotopic liver transplantation (OLT). **Materials and methods.** Data on 287 full-size liver transplants from donors with brain death and beating heart were processed. There were 262 and 25 primary and repeat OLTs, respectively. Before completion of portal anastomosis formation and inclusion into systemic blood flow, the graft was perfused with hypo- (group 2) and isotonic (group 4) saline in order to minimize hemodynamic disorders. **Results.** There was a statistically significant difference between groups 2 and 4 in the development of late ($p = 0.04$) and cumulative biliary complications ($p = 0.01$). The presence of these complications and the perfusion type were found to be associated (Fisher's exact test = 0.02). There were no differences in incidence of thrombosis in the studied groups. **Conclusion.** The conducted analysis suggests that it is inexpedient to use hypothermic solutions when preparing a liver transplant for perfusion before introducing it into systemic circulation.

Keywords: liver transplantation, post-transplant biliary complications, allograft preparation for perfusion.

Для корреспонденции: Боровик Владимир Владимирович. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 70. Тел. (921) 952-13-11. E-mail: borovik1968@yandex.ru

Corresponding author: Vladimir Borovik. Address: 70, Leningradskaya str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: (921) 952-13-11. E-mail: borovik1968@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени остается единственным радикальным методом лечения прогрессирующей печеночной недостаточности и угрожающих жизни осложнений портальной гипертензии [1–3]. Несмотря на высокие стандарты хирургической техники при пересадке, актуальным вопросом остается снижение частоты развития осложнений, приводящих к дисфункции трансплантата и его утрате. Длительная гипотензия у донора в процессе кондиционирования, тяжесть состояния реципиента на момент трансплантации, большой объем интраоперационной кровопотери могут являться неблагоприятным фоном для развития осложнений [4, 5]. В развитии дисфункции трансплантата и осложнений доказанными факторами являются продолжительность холодовой и тепловой ишемии, выраженность стеатоза аллогraftа [6–8]. Используются различные методы физического, химического, терапевтического и иного воздействия на заготовленный орган, потенциально снижающие негативное влияние этапов консервации. В зарубежных и отечественных печатных работах приводятся разноречивые данные о предварительной подготовке трансплантата перед запуском в системный кровоток. Описываются преимущества как нормотермической, так и гипотермической машинной перфузии с целью «функциональной» сохранности аллогraftа у донора с остановкой кровообращения и снижения интенсивности ишемически-реперфузионного синдрома у реципиентов [9–11]. Стоит учитывать мнение ряда авторов, что проведение ретроградной перфузии в отличие от классической техники при пересадке печени уменьшает концентрацию вредных метаболитов в аллогraftе, накапливающихся в процессе консервации. Это снижает риски значимых гемодинамических нарушений при включении трансплантата в системный кровоток в отличие от классической методики ОТП и тяжесть реперфузионного синдрома [12, 13].

Не менее значимыми являются устранение технических дефектов всех этапов пересадки, особенности течения послеоперационного периода, где важная роль принадлежит адекватности артериального кровоснабжения трансплантата. В связи с этим минимизация негативных факторов, влияющих на развитие артериальных и билиарных осложнений, является одной из первостепенных целей для сохранения его полноценной функции, определяющей качество жизни и прогноз у реципиента [14, 15]. Профилактика рецидивов вирусных гепатитов у значимой части реципиентов также остается актуальной задачей [16].

Методы статистической обработки информации

Для установления закономерностей между категориальными переменными использовался хи-квадрат

Пирсона, при ожидаемой частоте признака меньше 10 – точный критерий Фишера. Для определения различий между двумя независимыми признаками, поддающимися количественному исчислению, – параметрический t-критерий Стьюдента, непараметрический критерий Манна–Уитни. Для сравнения медиан независимых выборок из трех и более групп применялся дисперсионный анализ Крускала–Уоллиса. С целью оценки показателей выживаемости использовался метод построения таблиц дожития Каплана–Мейера. В качестве мер описательной статистики применялось среднее арифметическое и стандартное отклонение, а для разнородных данных или малых выборок использовалась медиана и межквартильный размах (IQR) 25–75% (в квадратных скобках).

Сокращения: ТИ – тепловая ишемия; ХИ – холодовая ишемия; АГ – беспеченочная фаза; Арт. рек – продолжительность артериальной реконструкции; ЗГ – заместительная гемотрансфузия; НПВ – нижняя полая вена; ОПА – общая печеночная артерия; ББА – билиобилиарный анастомоз; ГЕА – гепатикоэнтероанастомоз; MELD – Model of End-stage Liver Disease; ДИ – доверительный интервал.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общие сведения

За период с июня 1998-го по апрель 2023 г. в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава РФ (ранее ЦНИРРИ) выполнено 287 трансплантаций полноразмерной печени от доноров с установленным диагнозом «смерть мозга» и бьющимся сердцем. Показаниями к проведению ОТП были необратимые заболевания печени, приводящие к прогнозируемой смерти в течение 6–12 мес., с отсутствием эффекта от проводимого консервативного лечения. Среди причин болезни, приведших к ОТП, преобладали вирусные гепатиты с исходом в цирроз и холестатические заболевания. При заготовке трансплантата печени оценивался ее цвет, край, плотность, наличие очаговых изменений и фиброза. При подозрении на стеатоз пригодность органа для пересадки повторно рассматривалась по окончании холодовой перфузии раствором кустодиола (НТК «Custodiol», Kohler, Германия). В последующем проведение срочного морфологического исследования биоптата потребовалось в 37 (12,9%) случаях. В нашем Центре пересадка печени с макровезикулярным стеатозом более 50%, диагностированным при срочной биопсии, не проводилась. При плановом исследовании «нативных» биоптатов по степени выраженности макровезикулярного стеатоза (1–4) трансплантата распределение проведено в следующем порядке: 1–10% – 1-я степень, 11–30% – 2-я, 31–50% – 3-я, более 50% – 4-я.

Первичная и повторная ОТП выполнены в 262 и 25 случаях соответственно (дважды ретрансплантация произведена 3 реципиентам). Число мужчин, перенесших пересадку, было 116 (44,3%), женщин – 146 (55,7%). Их возраст варьировал от 18 до 64 лет, среднее значение составило $45,1 \pm 11,3$, медиана 46,8 года [IQR 38,8–53,9 года].

Хирургические этапы трансплантации

Основные этапы операции были стандартными, включали выделение печени из связочного аппарата и сращений, артериальную, портальную и венозную деваскуляризацию с последующей гепатэктомией. Варианты кавальной реконструкции указаны в табл. 1.

Таблица 1

Варианты реконструкции с НПВ

Reconstruction variants of caval anastomoses

Вариант анастомоза	Число наблюдений	%
Классическая методика	45	15,7
Кавастомия	65	22,6
«Piggyback»	177	61,7
Всего	287	100

Портальная реконструкция осуществлялась формированием анастомоза «конец в конец». Перед окончательным завершением формирования портального анастомоза проводили перфузию (промывку, или flush) аллогraftа через воротную вену в объеме 400–500 мл крови с дальнейшим включением печени в системный кровоток (группа 1, n = 83).

Вариант ретроградной перфузии печени в нашем Центре не выполнялся ни в одном наблюдении.

Перфузионная подготовка трансплантата

На этапе включения органа в системный кровоток часто встречались значимые гемодинамические осложнения – стойкая гипотензия, нарушения ритма сердца и асистолия. Причиной данных состояний было поступление в кровь избыточного количества ионизированного калия, как содержащегося в перфузате (кустодиоле), так и выходящего из цитозоля гепатоцитов в процессе консервации. Также большую роль в генезе данных гемодинамических расстройств имел фактор быстрой одномоментной кровопотери при окончательной промывке органа портальной кровью.

С целью минимизации или предотвращения нарушений гемодинамики перед окончательной промывкой аллогraftа через воротную вену (flush) стали применять перфузию трансплантата охлажденным до 2–4 °С физиологическим раствором в объеме 500–

1500 мл (группа 2, n = 85), а затем с добавлением к нему 10% раствора альбумина с целью приближения к осмотическим и онкотическим параметрам крови (группа 3, n = 61). Обоснованием для применения гипотермических растворов послужили опубликованные печатные работы о возможности пролонгации оптимального сохранения трансплантата и его энергетических ресурсов [17–18]. Окончание предварительной перфузии органа перед промывкой портальной кровью в объеме 200–250 мл и запуск трансплантата в системный кровоток осуществляли после достижения физиологического или низкого уровня ионизированного калия в оттекающей через нижнюю полую вену (НПВ) от печени жидкости. Время перфузии физиологического раствора в воротную вену составляло 5–15 мин, давление вводимой жидкости не превышало физиологических показателей (10–12 мм рт. ст.). По мере накопления опыта с применением предварительной перфузии органа растворами различной температуры оперирующие хирурги стали отмечать особенности состояния донорской печени. После промывки гипотермическими растворами, на этапе «включения» в системный кровоток, наблюдалось пальпаторное неравномерное увеличение плотности, мозаичность окраски паренхимы органа, а также снижение объемной скорости кровотока по артериям трансплантата после артериальной реконструкции и запуска. При этом проходимость артериального русла трансплантата до и после анастомоза, адекватный отток по печеночным венам были сохранены. Это могло свидетельствовать о нарушении внутриорганной микроциркуляции и повышении периферического сосудистого сопротивления. Вышеуказанные изменения побудили отказаться от гипотермической перфузии в пользу изотермической.

Перфузия органа стала проводиться физиологическим раствором температурой 20–24 °С, количество жидкости варьировало от 500 до 2000 мл. После запуска воротного кровотока в трансплантате осуществлялась дополнительная «отмывка» печени через подпеченочный сегмент НПВ 200–250 мл крови с последующим ушиванием «окна» в вене (группа 4, n = 58) и включение пересаженного органа в системный кровоток.

С целью оценки влияния температурного фактора и корректного сравнения режимов перфузионной подготовки в группах сравнения использовали вариант перфузии 2 (n = 85) – охлажденный до 2–4 °С физиологический раствор в объеме 500–1500 мл – и вариант перфузии 4 (n = 58), где применяли физиологический раствор температурой 20–24 °С, а объем жидкости варьировал от 500 до 2000 мл.

Группы 1 и 3 в сравнительный анализ не включались ввиду разных режимов перфузии: в группе 1 фи-

зиологический раствор в трансплантат не вводился, а в группе 3 присутствовало добавление альбумина.

Артериальная реконструкция

Далее артериальная реконструкция при стандартной анатомии выполнялась в большинстве случаев путем формирования анастомоза с собственной печеночной артерией (СПА) донора (табл. 2).

Артериальная реконструкция с собственной печеночной артерией (СПА) донора проводилась в 70,4% (n = 202); в 57 из 202 наблюдений для соответствия диаметров сшиваемых сосудов формировалась общая площадка с гастродуоденальной артерией донора. Вторым по частоте вариантом являлся анастомоз с общей печеночной артерией донора – 16,4% (n = 47). Раздельные анастомозы применили в 8,7% наблюдений (n = 25). Это было обусловлено отхождением замещающей правой печеночной артерии (ППА) донорского органа отдельным стволом (от верхней брыжеечной артерии) или наличием значимой добавочной левой печеночной артерии (ЛПА). В этих случаях чаще реконструкция выполнялась путем анастомозирования с ППА и ЛПА реципиента соответственно. Большинство артериальных анастомозов сформировано непрерывным швом (использовали «парашютную» технику) нитью Prolen 6/0. Незначительное число анастомозов формировалось отдельными узловыми швами с использованием нити Prolen 7/0–8/0. У 13 реципиентов (4,5%) артерии трансплантата сшивались напрямую с аор-

той с использованием сосудистого графта. В 9 из 13 случаев к данной методике прибегали в случаях ретрансплантации печени, что было обусловлено выраженными рубцовыми сращениями в подпеченочном пространстве.

Билиарная реконструкция

Формирование билиобилиарного анастомоза выполняли в абсолютном большинстве трансплантаций, в том числе повторных, когда идентифицировался желчный проток реципиента (табл. 3). В начале практики билиодигестивное соустье на отключенной по Ру петле тонкой кишки выполняли у реципиентов с первичным склерозирующим холангитом и при ретрансплантациях. Однако с набором собственного опыта пришли к выводу, что первичные билиодигестивные анастомозы применимы лишь в случаях «отсутствия» нормальной анатомии холедоха реципиента, проходимости его просвета после ревизии элементов гепатодуоденальной связки, реже при повторных ОТП.

При пересечении желчного протока трансплантата оценивали степень адекватности кровоснабжения на его разрезе, в случае необходимости проток иссекался проксимальнее. При формировании билиобилиарного анастомоза использовали рассасывающий шовный материал (PDS 6/0, реже 5/0), отдельный узловый шов. При явном несоответствии диаметров сшиваемых протоков (малый диаметр донорской части) прибегали к объединению печеночного и пузырного протока в одну площадку. К различным вариантам дренирования прибегали при сложности реконструкции или прогнозируемом осложненном течении (наличие холангита, панкреатита, сладж-синдрома). С 2019 г. наружное дренирование практически не проводилось.

Гипотеза и обоснование ее возможных причин

Поводом для исследования послужили отличия в частоте развития билиарных осложнений в послеоперационном периоде при различных вариантах перфузионной подготовки трансплантата (табл. 4).

Для анализа возможных факторов, прямо или опосредованно влияющих на развитие билиарных осложнений, были оценены:

- 1) продолжительность холодовой и тепловой ишемии;
- 2) длительность «беспеченочной» фазы;
- 3) время артериальной реконструкции (до ее запуска);
- 4) интраоперационная кровопотеря (оценка по объему заместительной гемотрансфузии);
- 5) тяжесть состояния пациента по шкале MELD на момент трансплантации (данные до 2007 г. рассмотрены ретроспективно).

Таблица 2

Варианты формирования артериальных анастомозов

Reconstruction variants of arterial anastomosis

Вариант реконструкции	n	%
СПА (д) – сосуды (р)	202	70,4
ОПА (д) – сосуды (р)	47	16,4
Раздельное анастомозирование	25	8,7
Анастомоз с аортой	13	4,5
Всего	287	100

Таблица 3

Варианты билиарной реконструкции

Biliary reconstruction variants

Вариант билиарной реконструкции	n	%
ББА с наружным дренированием	161	56,1
ББА на потерянном дренаже	39	13,6
ББА без дренажа	53	18,5
ГЕА	28	9,7
Холангиостома	4	1,4
Прочее	2	0,7
Всего	287	100

Оценивая влияние выраженности макровезикулярного стеатоза аллогraftа на развитие осложнений после трансплантации, проведено исследование биопсий «нативной» печени у 141 (98,6%) из 143 реципиентов (варианты перфузии 2 и 4). В 2 случаях биопсия не выполнялась.

Была проанализирована корреляция проблем артериального кровоснабжения трансплантата с развитием билиарных осложнений в послеоперационном периоде. Учитывая ведущую роль дефицита артериального кровоснабжения в развитии билиарных осложнений, также провели статистическую обработку параметров консервации и интраоперационных показателей проблем артериального кровоснабжения трансплантата. Принимали во внимание все факты его хирургической и рентгенэндоваскулярной коррекции, проводимой интраоперационно, а также в раннем и позднем периодах после пересадки печени.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе частоты развития билиарных осложнений в группах сравнения с вариантами перфузии 2 и 4 получены следующие результаты (табл. 5).

Была отмечена статистически значимая разница между группами 2 и 4 в развитии поздних ($p = 0,04$) и всех ($p = 0,01$) билиарных осложнений.

По степени выраженности стеатоза трансплантата группы с режимами перфузии 2 и 4, впоследствии имевшие ранние билиарные осложнения, были сопоставимы (тест Кокрана–Армитиджа для тренда $p = 0,130$).

У реципиентов (режимы перфузии 2 и 4) с поздними билиарными осложнениями получены следующие результаты (тест Кокрана–Армитиджа для тренда $p = 0,026$, табл. 6).

Таким образом, большинство аллогraftов обеих изучаемых групп имели стеатоз 1-й степени (1–10%), статистически не различались между собой ($p = 0,063$) при развитии осложнений. Стоит отметить относительно малую выборку по степени стеатоза 2 и выше в обеих группах. Однако его выраженность при наличии осложнений и без таковых у реципиентов значимо не отличалась в обеих исследуемых группах.

Параметры изучаемых факторов поздних осложнений (табл. 7), при их отсутствии (табл. 8), а также обобщенные данные (табл. 9) представлены ниже.

Как следует из табл. 7, медианы продолжительности артериальной реконструкции и заместительной гемотрансфузии разнятся в 2 раза. Однако статистически значимого отличия по всем изучаемым параметрам в группах с режимами перфузии 2 и 4 получено не было.

При анализе показателей (табл. 8) отмечена статистически значимая разница в продолжительности тепловой ишемии, «беспеченочной фазы», артериальной реконструкции и объеме заместительной гемотрансфузии (больше в группе 4).

У всех пациентов анализируемых групп (2 и 4) статистически значимая разница получена в значениях продолжительности тепловой ишемии, «беспеченочной фазы», объема заместительной гемотрансфузии, преобладавшая в группе 4.

Таблица 4

Частота развития билиарных осложнений
Frequency of biliary complications

Вариант перфузии	Количество ранних осложнений	Количество поздних осложнений	Всего
1 (n = 83)	2 (2,4%)	7 (8,4%)	9 (10,8%)
2 (n = 85)	15 (17,6%)	14* (16,5%)	29* (34,1%)
3 (n = 61)	5 (8,2%)	8 (13,1%)	13 (21,3%)
4 (n = 58)	6 (10,3%)	3* (5,2%)	9* (15,5%)
Всего (n = 287)	28 (9,8%)	32 (11,1%)	60 (20,9%)

* – $p < 0,05$.

Таблица 5

Частота развития билиарных осложнений в группах 2 и 4
Frequency of biliary complications in groups 2 and 4

Вариант перфузии	Количество ранних осложнений	Количество поздних осложнений	Всего
2 (n = 85)	15 (17,6%)	14* (16,5%)	29* (34,1%)
4 (n = 58)	6 (10,3%)	3* (5,2%)	9* (15,5%)
p (ДИ <95%)	0,23	0,4	0,01
Всего (n = 143)	21 (14,7%)	17 (11,9%)	38 (26,6%)

* – $p < 0,05$.

С целью определения влияния режимов перфузионной подготовки трансплантата (группы 2 и 4) проведена следующая статистическая обработка (табл. 10).

Оценивая отношения шансов и относительного риска, можно утверждать, что шансы осложнений при перфузии 2 в 2,819 раза выше, чем при перфузии 4.

Таблица 6

Распределение реципиентов по степени макровезикулярного стеатоза

Distribution of recipients by degree of macrovesicular steatosis

Степень стеатоза	Осложнения (режим перфузии 2)		p (ДИ <95%)
	Нет	Да	
1 (1–10%)	52 (61,2%)	13 (15,3%)	0,811
2 (11–30%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)	0,293
3 (31–50%)	1 (1,2%)	0	0,614
4 (более 50%)	1 (1,2%)	0	0,614
Степень стеатоза	Осложнения (режим перфузии 4)		p (ДИ <95%)
	Нет	Да	
1 (1–10%)	40 (69%)	3 (5,2%)	0,446
2 (11–30%)	7 (12,1%)	0	0,481
3 (31–50%)	1 (1,7%)	0	0,803

Таблица 7

Анализируемые параметры у пациентов, перенесших ОТП, имевших впоследствии поздние билиарные осложнения

Analyzed parameters in recipients with late biliary complications

Параметры/ перфузия	Медианы					
	ХИ, мин	ТИ, мин	АГ, мин	Арт. рек, мин	MELD	ЗГ, мл
2	355 [253,8–426,3]	50 [38,8–60]	82,5 [65–98,8]	32,5 [25–48,80]	17 [16–20]	846,5 [401–1631,8]
4	275 [275–282,5]	50 [40–70]	115 [80–120]	62,5 [40–73,8]	17 [12–18]	1660 [828–2387]
p (ДИ <95%)	0,432	0,676	0,768	0,264	0,953	0,3

Test Statistics^a

	ЗГ, мл	MELD	ХИ, мин	ТИ, мин	АГ, мин	Арт. рек, мин
Mann–Whitney U	12,000	20,000	14,000	17,000	18,000	5,000
Wilcoxon W	117,000	26,000	20,000	122,000	123,000	83,000
Z	–1,134	–0,129	–0,885	–0,509	–0,379	–1,287
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,257	0,897	0,376	0,611	0,705	0,198
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	0,3	0,953	0,432	0,676	0,768	0,264

Таблица 8

Анализируемые параметры у реципиентов без билиарных осложнений

Analyzed parameters in recipients without biliary complications

Параметры/ перфузия	Медианы					
	ХИ, мин	ТИ, мин	АГ, мин	Арт. рек, мин	MELD	ЗГ, мл
2	330 [281,3–402,5]	45 [40–55]	75 [65–93,8]	30 [23,8–42,5]	17,5 [13–21]	842 [406–1973]
4	325 [262,5–397,5]	60 [45–65]	85 [70–105]	40 [30–53,8]	19 [15,5–22]	1817 [817,3–2400]
p (ДИ <95%)	0,321	0,001*	0,017*	0,035*	0,1	0,003*

Test Statistics^a

	ЗГ, мл	MELD	ХИ, мин	ТИ, мин	АГ, мин	Арт. рек, мин
Mann–Whitney U	896,000	1121,500	1217,500	864,000	1003,000	749,500
Wilcoxon W	2492,000	2717,500	2442,500	2460,000	2599,000	1652,500
Z	–2,921	–1,614	–0,993	–3,284	–2,377	–2,106
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,003*	0,107	0,321	0,001*	0,017*	0,035*

* – p < 0,05.

Для выявления потенциального влияния анализируемых параметров (как факторов риска) на частоту развития билиарных осложнений использовались модели регрессионного анализа. Предварительная проверка показала, что распределения в выборке признаков, за исключением MELD, значительно отличались от нормального, а статистическая значимость при предварительном рассмотрении была недостоверной ($p > 0,05$).

Анализ нарушений артериального кровоснабжения трансплантата

Исходя из доказанной связи артериальных нарушений кровоснабжения трансплантата с развитием билиарных осложнений, проведен анализ факторов, потенциально влияющих на развитие интраоперационных, ранних и поздних тромбозов и дефицита артериального кровоснабжения трансплантата (обобщенно – нарушения артериального кровоснабжения трансплантата, табл. 11).

Получена достоверная разница в частоте развития интра- и послеоперационных осложнений, однако отсутствующая при сравнении кумулятивных осложнений между группами 2 и 4 ($p = 0,96$).

Для оценки объемной скорости артериального кровотока использовались методы прямой ультразвуковой флоуметрии и дуплексного сканирования сосудов печени у всех реципиентов.

Интраоперационный тромбоз ствола печеночной артерии или ее долевых ветвей, потребовавший повторной реконструкции, отмечен в 4 наблюдениях (2,8%), из них у 3 реципиентов выполнялось раздельное долевое артериальное анастомозирование. Тромбоз, развившийся в раннем и позднем послеоперационном периодах, зафиксирован в 5 (3,5%) и 2 (1,4%) случаях соответственно. В 6 (4,2%) случаях восстановление артериального кровоснабжения трансплантата проводилось с помощью рентгенэн-

доваскулярных методов, лишь в одном наблюдении выполнялась открытая тромбэктомия (табл. 12).

Как следует из табл. 12, достоверной разницы в частоте развития тромбозов в группах перфузии 2 и 4 не получено.

При анализе изучаемых факторов статистически значимая разница в группах 2 и 4 получена по объему заместительной гемотрансфузии при всех тромбозах и тяжести состояния (MELD) в случае интраоперационного тромбоза (табл. 13).

В 3 (3,5%) наблюдениях из группы 2 интраоперационная коррекция артериального кровоснабжения трансплантата осуществлялась ввиду деформации анастомоза, «кинкинга» или сомнений в проходимости артерий. Данная ситуация чаще отмечалась при раздельном формировании соустья с долевыми артериями. Выполняли ревизию анастомозов с помощью катетера Фогарти, гепаринизацию сосудистого русла, при отсутствии улучшения – повторную артериальную реконструкцию. В одном случае коррекцию артериального притока провели эндоваскулярно.

Дефицит артериального кровоснабжения трансплантата предполагали на основании снижения объемной скорости кровотока по печеночной артерии менее 100 мл/мин (по данным интраоперационной флоуметрии), при условии отсутствия пальпаторных и визуальных признаков нарушения проходимости анастомозов, уровне артериального давления не ниже 100 мм рт. ст.

С целью коррекции объемной скорости кровотока по печеночной артерии в 8 случаях (9,4%) из группы 2 выполняли скелетизацию магистральных артерий, кровоснабжающих печень, в том числе лигирование гастродуоденальной и селезеночной артерий (в одном наблюдении лигировали левую желудочную артерию). Это приводило к значимому усилению артериального вклада в печеночный кровоток. В целом скелетизация печеночной артерии

Таблица 9

Анализируемые параметры всех пациентов с режимами перфузии 2 и 4 Analyzed parameters of all recipients with perfusion variations 2 and 4

Параметры/ перфузия	Медианы					
	ХИ, мин	ТИ, мин	АГ, мин	Арт. рек, мин	MELD	ЗГ, мл
2	330 [270–410]	45 [40–55]	75 [62,5–92,5]	30 [25–55]	17 [14–20,5]	931 [431–1742,5]
4	295 [263,8–386,25]	55 [45–65]	85 [70–105]	40 [25–50]	18,5 [17,8–23]	1759 [765–2387]
p (ДИ <95%)	0,199	0,001*	0,006*	0,207	0,1	0,004*

Test Statistics^a

	ЗГ, мл	MELD	ХИ, мин	ТИ, мин	АГ, мин	Арт. рек, мин
Mann–Whitney U	1738,500	2067,000	2153,000	1671,500	1797,500	1654,500
Wilcoxon W	5393,500	5722,000	3864,000	5326,500	5452,500	4000,500
Z	–2,847	–1,641	–1,283	–3,282	–2,752	–1,261
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,004*	0,101	0,199	0,001*	0,006*	0,207

* – $p < 0,05$.

с целью увеличения объемной скорости кровотока выполнена в 31 наблюдении. Однако в раннем и позднем послеоперационном периодах у этих пациентов развились билиарные осложнения в 3 и 1 случаях соответственно.

При анализе возможных причин дефицита раннего артериального кровоснабжения трансплантата

статистически значимая разница получена в длительности тепловой ишемии. В группах 2 и 4 медианы составили 45 [40–60] и 55 [45–65] мин соответственно ($p < 0,05$). Зафиксировано отличие в объеме заместительной гемотрансфузии 750 [401–1618] vs. 1718 [2398–6497] мл соответственно в группах 2 и 4 ($p < 0,05$).

Таблица 10

Анализ корреляции билиарных осложнений с режимами перфузии
Analysis of correlation of biliary complications with perfusion variations

Осложнения * Перфузия Crosstabulation (a)

			Перфузия		Total
			2	4	
Осложнения	нет	Count	56	49	105
		% within	65,9%	84,5%	73,4%
	ранние	Count	15	6	21
		% within	17,6%	10,3%	14,7%
	поздние	Count	14	3	17
		% within	16,5%	5,2%	11,9%
Total		Count	85	58	143
		% within	100.0%	100.0%	100.0%

Полученные результаты демонстрируют, что отсутствие осложнений встречалось в 65,9% случаев перфузии по варианту 2 и в 84,5% случаев перфузии по варианту 4. Поздние осложнения чаще фиксированы при перфузии 2 (16,5%), чем при перфузии 4 (5,2%), $p < 0,05$.

Осложнения Перфузия Crosstabulation (б)

			Перфузия		Total
			2	4	
Осложнения	нет	Count	56	49	105
		% within	65,9%	84,5%	73,4%
	есть	Count	29	9	38
		% within	34,1%	15,5%	26,6%
Total		Count	85	58	143
		% within	100.0%	100.0%	100.0%

Согласно обработанным данным, в целом по группам 2 и 4 отмечено, что при перфузии 2 осложнения появляются значительно чаще (34,1%), чем при перфузии 4 (15,5%).

Расчет хи-квадрата для таблицы пятью методами (в)

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6,113	1	0,013		
Continuity Correction	5,197	1	0,023		
Likelihood Ratio	6,414	1	0,011		
Fisher's Exact Test				0,020	0,010
Linear-by-Linear Association	6,070	1	0,014		
N of Valid Cases	143				

По обработанным данным представлен точный критерий Фишера ($p = 0,02$).

Risk Estimate (r)

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Перфузия (2 / 4)	2,819	1,217	6,534
For cohort Осл_б = 1	2,199	1,126	4,293
For cohort Осл_б = 2	0,780	0,646	0,942
N of Valid Cases	143		

При анализе корреляции между предсуществующими проблемами артериального кровоснабжения трансплантата, развитием билиарных осложнений в разные периоды получены следующие данные (табл. 14).

По данным табл. 14, с высокой степенью вероятности предсуществующие нарушения артериального кровоснабжения стали причиной развития ранних билиарных осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сокращение продолжительности этапов консервации является признанным фактом профилактики дисфункции трансплантата при ОТП, частоты развития осложнений в раннем и позднем послеоперационном периодах [19]. Стремление максимально сохранить аллогraft от доноров с расширенными критериями (и с остановкой кровообращения) разделили исследователей на два лагеря, объясняющих преимущества как гипотермической, так и нормотер-

Таблица 11

Частота нарушений артериального кровоснабжения трансплантата печени в различные сроки

Frequency of liver transplant arterial blood supply disorders in different periods

Группа	Интраоперационные, n/%	Послеоперационные, n/%		Всего, n/%
		Ранние	Поздние	
2 (n = 85)	15/17,6	5/5,9	9/10,6	29/34,1
4 (n = 58)	1/1,7	18/31	1/1,7	20/34,4
p (ДИ 95%)	0,003*	0,001*	0,04*	0,96
Всего 143 ОТП	16/11,2	23/16,1	10/7	49/34,3

* – p < 0,05.

Таблица 12

Частота развития тромбозов при ОТП

Frequency of arterial thrombosis in OLT

Группа	Интраоперационный тромбоз, n/%	Послеоперационный тромбоз, n/%		Всего, n/%
		Ранний	Поздний	
2 (n = 85)	3/3,5	4/4,7	2/2,4	9/10,6
4 (n = 58)	1/1,7	1/1,7	–	2/3,4
p (ДИ 95%)	0,52	0,34	0,24	0,12
Всего 143 ОТП	4/2,8	5/3,5	2/1,4	11/7,7

Таблица 13

Различия изучаемых параметров

Differences in the studied parameters

Параметры	Медианы ЗГ, мл (все тромбозы)	Медианы MELD (интраоперационный тромбоз)
Группа 2	1193 [566,5–2202]	15 [11–19]
Группа 4	1759 [800–2395]	18,5 [16–22,5]
p (ДИ 95%)	<0,05	<0,05

Таблица 14

Корреляция сосудистых и билиарных осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде

Correlation between vascular and biliary complications in early and late postoperative period

Вариант перфузии	Недостаточность артериального кровоснабжения / количество ранних осложнений	Недостаточность артериального кровоснабжения / количество поздних осложнений	Всего
1 (n = 83)	0/2	3/7 (42,8%)	3/7 (42,8%)
2 (n = 85)	13/15 (86,7%)	7/14 (50%)	20/29 (69%)
3 (n = 61)	4/5 (80%)	3/8 (37,5%)	7/13 (53,8%)
4 (n = 58)	6/6 (100%)	1/3 (33,3%)	7/9 (77,8%)
Всего (n = 287)/60	23/28 (82,1%)	14/32 (43,8%)	37/60 (61,7%)

мической машинной перфузии. По данным публикаций, гипотермический вариант позволяет продлить сохранность аллогraftа в процессе консервации, в то время как использование нормотермического метода предпочтительно в случае использования субоптимального трансплантата [20–23].

Применяемые методы перфузии гипотермическими растворами предполагают сокращение расходов энергетических резервов печени в процессе консервации аллогraftа, но с учетом остальных результатов этого воздействия до сих пор остаются темами для дискуссии. Обобщенная информация рандомизированных контролируемых исследований в печатных работах малочисленна. Отсутствие собственного опыта проведения машинной и ретроградной перфузии послужило обоснованием проведения подготовки трансплантата охлажденными растворами в процессе тепловой ишемии с целью уменьшения ее негативного влияния. Также важным считали профилактику острых сердечно-сосудистых нарушений вследствие поступления ионизированного калия в системный кровоток и одномоментной кровопотери при «промывке» трансплантата портальной кровью. Проведение перфузии гипотермическими растворами на фоне тепловой ишемии могло усугубить повреждения эндотелиальных клеток (наиболее значимо в синусоидальных венах) и как следствие привести к нарушению микроциркуляции в трансплантате. Мы не применяли ретроградную кавальную реперфузию. В печатных работах приводятся обоснования проведения этой методики – отсутствие быстрого поступления в системный кровоток избыточного ионизированного калия и продуктов анаэробного метаболизма в трансплантате при его запуске в системный кровоток. Вместе с уменьшением концентрации вазоактивных субстанций это снижает тяжесть проявлений реперфузионного синдрома [24]. Однако опыт реперфузии трансплантата печени в различных центрах не позволяет отдать предпочтение однозначной методике ее проведения [25].

По мере увеличения числа трансплантаций был накоплен собственный опыт лечения сосудистых и билиарных осложнений при ОТП, которые стали наиболее частыми и значимыми причинами нарушения функции пересаженного органа и его потери в послеоперационном периоде [26]. Анализ билиарных осложнений представлялся наиболее простым и информативным в обработке. Была получена достоверная разница в развитии поздних (16,5 vs 5,2%) и кумулятивных (34,1 vs 15,5%) билиарных осложнений в группах 2 и 4 ($p < 0,05$). Это потребовало сравнения параметров консервации, интраоперационных данных и тяжести состояния (MELD) в исследуемых группах.

У реципиентов анализируемых групп с осложнениями статистически значимой разницы по анали-

зируемым признакам получено не было. В наблюдениях без билиарных осложнений отмечено значимое превышение в продолжительности тепловой ишемии, беспеченочной фазы, артериальной реконструкции и объеме заместительной гемотрансфузии в группе 4 ($p < 0,05$).

В целом по группам (2 и 4) значимые различия ($p < 0,05$) получены в значениях продолжительности тепловой ишемии, беспеченочной фазы, объема заместительной гемотрансфузии. При этом, несмотря на неблагоприятный фон, в группе 4 осложнения развивались реже.

Проведенный анализ установил сопоставимость групп с разными режимами перфузии по степени выраженности стеатоза. Возможным недостатком в обработке информации является малый объем выборки при стеатозе 2-й степени и более. Но это носит ретроспективный характер.

При определении возможной корреляции билиарных осложнений с режимами перфузии (2 и 4) использовался точный критерий Фишера, получен результат $p = 0,02$. Его не всегда можно рассчитать, но если он есть, то нужно ориентироваться именно на него. Таким образом, существует связь между наличием осложнений и типом перфузии. В нашем исследовании проведение перфузии гипотермическими растворами на фоне тепловой ишемии могло усугубить повреждения эндотелиальных клеток (наиболее значимо в синусоидальных венах) и как следствие привести к нарушению микроциркуляции в трансплантате.

При вычислении отношения шансов и относительного риска установлено, что осложнения при перфузии 2 в 2,819 раза выше, чем при перфузии 4. Есть и доверительный интервал к этому отношению шансов. Для когорты пациентов, имеющих билиарные осложнения, вероятность принадлежать к перфузии 2 в 2,199 раза выше, чем к перфузии 4. Или другими словами, риск получить осложнения при перфузии 2 в 2,199 раза выше, чем при перфузии 4 ($p < 0,05$). Применяемые модели регрессионного анализа не позволили выявить влияние анализируемых факторов на частоту развития билиарных осложнений. Одним из объяснений этого может служить сопоставимость групп 2 и 4 по параметрам консервации и степени стеатоза, ненормальный характер распределения в выборках.

Анализируя полученные результаты у реципиентов с нарушениями артериального кровоснабжения трансплантата, установлено, что в группе 2 преобладали интраоперационные и поздние расстройства ($p < 0,05$), в то время как ранние – в группе 4 ($p < 0,05$).

Отмечено значимое преобладание медиан в группе 4 по объему заместительной гемотрансфузии при всех тромбозах и тяжести состояния (MELD) в слу-

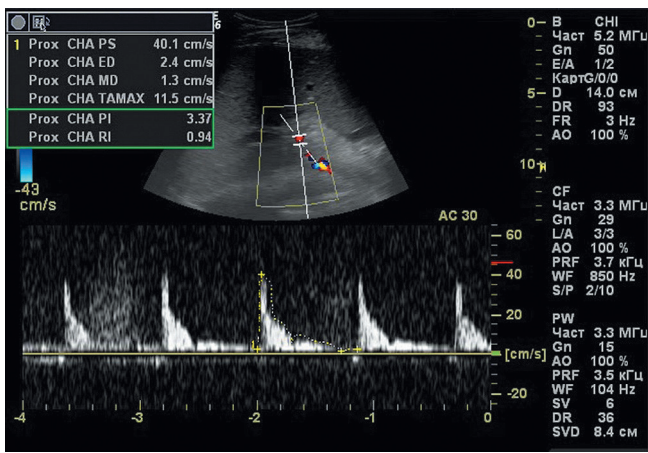


Рис. 1. Низкоскоростной кровотока в печеночной артерии с высоким внутрисосудистым сопротивлением ($RI = 0,94$)

Fig. 1. Low-velocity blood flow in hepatic artery with high intravascular resistance ($RI = 0,94$)

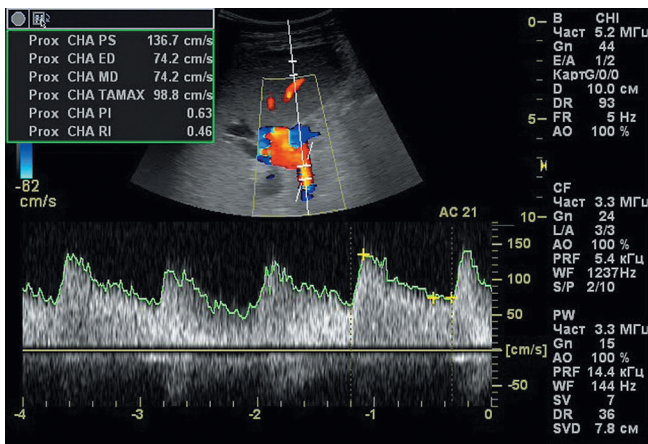


Рис. 3. Гипердинамический кровотока в селезеночной артерии

Fig. 3. Hyperdynamic blood flow in splenic artery

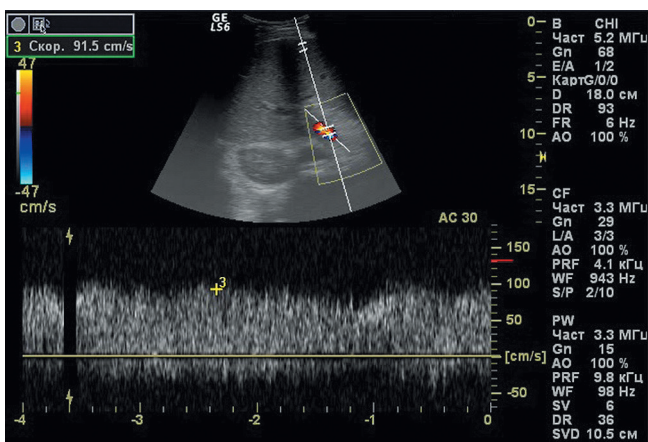


Рис. 2. Ускоренный кровотока в воротной вене и гиперперфузия

Fig. 2. Accelerated blood flow in the portal vein and hyperperfusion

чае интраоперационного тромбоза, хотя разница в частоте развития тромбозов в исследуемых группах не получена.

В раннем послеоперационном периоде после проведения рутинной УЗ-доплерографии трансплантата при подозрении на недостаточность артериального притока в печень (без признаков нарушения механической проходимости), низких пиковой систолической скорости и диастолического компонента, высоком сопротивлении ($RI > 0,80$), нестандартной динамике биохимических показателей крови (билирубин, трансаминазы, МНО) исключали синдром обкрадывания селезеночной артерией. Отмечено превышение диаметра селезеночной артерии над печеночной в 1,5 раза и более; имелась выраженная спленомегалия и портальная гиперперфузия (рис. 1–3). Это считалось показанием для проведения прямой ангиографии, подтвердившей низкий объемный кровоток. В наших наблюдениях медиана индекса сопротивления у этих пациентов с режимом перфузии 4 составляла $0,86 [0,835–0,955]$.

Синдром обкрадывания селезеночной артерией был подтвержден при ангиографии. Улучшение кровоснабжения трансплантата проводилось путем эмболизации селезеночной артерии (рис. 4, 5).

В связи с этим активная тактика ведения реципиентов с подозрением на недостаточность артериального кровоснабжения трансплантата в группе 4 в раннем послеоперационном периоде может объяснять высокие показатели, представленные в табл. 11. Возможно, что в последующем это реализовалось в снижении частоты билиарных осложнений после ОТП.



Рис. 4. Целиакография. Диаметр селезеночной артерии 11 мм, диаметр печеночной – 4 мм. Обеднение артериальной архитектоники печени на сегментарном уровне (стрелки)

Fig. 4. Celiacography. Diameter of splenic artery is 11 mm and hepatic artery is 4 mm. Impoverishment of hepatic arterial architectonics at the segmental level (arrows)



Рис. 5. Перераспределительная эмболизация ствола селезеночной артерии. Восстановление артериальной архитектоники печени на сегментарном уровне (стрелки)

Fig. 5. Redistribution embolization of the splenic artery trunk. Restoration of hepatic arterial architectonics at the segmental level (arrows)

Оценивая связь частоты развития ранних билиарных осложнений и предсуществующих нарушений артериального кровоснабжения трансплантата, установлено, что в большинстве случаев имелась корреляция с дефицитом артериального кровоснабжения трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продолжительность тепловой ишемии и беспеченочной фазы, объем заместительной гемотрансфузии были достоверно выше в группе 4. Однако этот неблагоприятный фон не привел к увеличению количества билиарных осложнений по сравнению с группой, где проводилась гипотермическая перфузия трансплантата. По степени выраженности стеатоза трансплантата с проводимыми режимами перфузии 2 и 4, впоследствии имевшими билиарные осложнения, были сопоставимы. Статистический анализ показал, что существует связь между частотой развития билиарных осложнений и типом перфузии в частности. Таким образом, результаты работы приводят к мнению о нецелесообразности использования гипотермических растворов при перфузионной подготовке трансплантата печени перед запуском в системный кровоток.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Клинические рекомендации: «Трансплантация печени, наличие трансплантированной печени, отмирание и отторжение трансплантата печени».

Профессиональная ассоциация: Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество», 2020 г. Clinical recommendations «Liver transplantation, presence transplanted liver, liver graft failure and rejection». All-Russian Public Organization of Transplantologists «Russian Transplant Society», 2020.

2. Terrault NA, Francoz C, Berenguer M, Charlton M, Heimbach J. Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023; 21 (8): 2150–2166. doi: 10.1016/j.cgh.2023.04.005.
3. Kumar R, Anand U, Priyadarshi RN. Liver transplantation in acute liver failure: Dilemmas and challenges. *World J Transplant*. 2021; 11 (6): 187–202. doi: 10.5500/wjt.v11.i6.187.
4. Трансплантология и искусственные органы: учебник / Под ред. акад. РАН С.В. Готье. 3-е изд., электрон. М.: Лаборатория знаний, 2022; 322. Transplantology and artificial organs: textbook / Ed. by S.V. Gautier. M.: Knowledge Laboratory, 2022; 322.
5. Justo I, Marcacuzco A, Caso Ó, Manrique A, García-Sesma Á, García A et al. Risk factors of massive blood transfusion in liver transplantation: consequences and a new index for prediction including the donor. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2023; 101 (10): 684–692. doi: 10.1016/j.cir-reng.2023.09.002.
6. Fernández-Merino J, Nuño-Garza J, López-Hervás P, López-Buenadicha A, Quijano-Collazo Y, Vicente-López E. Influence of ischemia and surgery times on development of primary dysfunction liver transplant in patients. *Transplant Proc*. 2003; 35 (4): 1439–1441. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00480-9.
7. Totsuka E, Fung JJ, Hakamada K, Ohashi M, Takahashi K, Nakai M et al. Synergistic effect of cold and warm ischemia time on postoperative graft function and outcome in human liver transplantation. *Transplant Proc*. 2004; 36 (7): 1955–1958. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.08.068.
8. Kulik U, Lehner F, Klempnauer J, Borlak J. Primary non-function is frequently associated with fatty liver allografts and high mortality after re-transplantation. *Liver Int*. 2017; 37 (8): 1219–1228. doi: 10.1111/liv.13404.
9. Boteon YL, Martins PN, Muiesan P, Schlegel A. Machine perfusion of the liver: Putting the puzzle pieces together. *World J Gastroenterol*. 2021; 27 (34): 5727–5736. doi: 10.3748/wjg.v27.i34.5727.
10. Van Leeuwen OB, Bodewes SB, Lantinga VA, Haring MPD, Thorne AM, Brüggewirth IMA et al. Sequential hypothermic and normothermic machine perfusion enables safe transplantation of high-risk donor livers. *Am J Transplant*. 2022; 22 (6): 1658–1670. doi: 10.1111/ajt.17022.
11. Parente A, Tirota F, Pini A, Eden J, Dondossola D, Manzia TM et al. Machine perfusion techniques for liver transplantation – A meta-analysis of the first seven randomized-controlled trials. *J Hepatol*. 2023; 79 (5): 1201–1213. doi: 10.1016/j.jhep.2023.05.027.
12. Fukazawa K, Nishida S, Hibi T, Pretto EA. Crystalloid flush with backward unclamping may decrease

- post-reperfusion cardiac arrest and improve short-term graft function when compared to portal blood flush with forward unclamping during liver transplantation. *Clin Transplant*. 2013; 27 (4): 492–502. doi: 10.1111/ctr.12130.
13. Yang C, Huang L, Li X, Zhu J, Leng X. Effects of retrograde reperfusion on the intraoperative internal environment and hemodynamics in classic orthotopic liver transplantation. *BMC Surg*. 2018; 18 (1): 115. doi: 10.1186/s12893-018-0441-0.
 14. Piardi T, Lhuair M, Bruno O, Memeo R, Pessaux P, Kianmanesh R, Sommacale D. Vascular Complications Following Liver Transplantation: A Literature Review of Advances in 2015. *World J Hepatol*. 2016; 8 (1): 36–57. doi: 10.4254/wjh.v8.i1.36.
 15. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary Reconstruction, Its Complications and Management of Biliary Complications after Adult Liver Transplantation: A Systematic Review of the Incidence, Risk Factors and Outcome. *Transpl Int*. 2011; 24 (4): 379–392. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01202.x.
 16. Хубутия МШ, Восканян СЭ, Сюткин ВЕ, Чуланов ВП, Новрузбеков МС, Пасечников ВД и др. Рекомендации по профилактике и лечению инфекций вирусами гепатита В и С у больных, находящихся в листе ожидания трансплантации печени, и реципиентов печени. *Трансплантология*. 2020; 12 (3): 231–244. Khubutiya MSh, Voskanyan SE, Syutkin VE, Chulanov VP, Novruzbekov MS, Pasechnikov VD et al. Recommendations for the prevention and treatment of hepatitis B and C infection in patients on the waiting list for liver transplantation and in liver transplant recipients. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2020; 12 (3): 231–244. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-3-231-244>.
 17. Dutkowski P, Graf R, Clavien PA. Rescue of the Cold Preserved Rat Liver by Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion. *American Journal of Transplantation*. 2006; 6 (5 Pt 1): 903–912. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01264.x.
 18. Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Odeh-Ramadan R, Kinkhabwala M, Goldstein MJ et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant*. 2010; 10 (2): 372–381. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02932.x.
 19. Bastos-Neves D, de Salvalaggio PRO, de Almeida MD. Risk Factors, Surgical Complications and Graft Survival in Liver Transplant Recipients with Early Allograft Dysfunction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2019; 18 (5): 423–429. doi: 10.1016/j.hbpd.2019.02.005.
 20. Van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, van den Berg AP, Cerisuelo MC, Murad SD. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation: a randomized trial. *New Engl J Med*. 2021; 384 (15): 1391–401. doi: 10.1056/NEJMoa2031532.
 21. Brüggewirth IMA, Mueller M, Lantinga VA, Camagni S, De Carlis R, De Carlis L et al. Prolonged preservation by hypothermic machine perfusion facilitates logistics in liver transplantation: A European observational cohort study. *Am J Transplant*. 2022; 22 (7): 1842–1851. doi: 10.1111/ajt.17037.
 22. Watson CJE, Randle LV, Kosmoliaptsis V, Gibbs P, Allison M, Butler AJ. 26-hour storage of a declined liver before successful transplantation using ex vivo normothermic perfusion. *Ann Surg*. 2017; 265 (1): e1–e2. doi: 10.1097/SLA.0000000000001834.
 23. Hann A, Nutu A, Clarke G, Patel I, Sneiders D, Oo YH. Normothermic machine perfusion-improving the supply of transplantable livers for high-risk recipients. Review. *Transpl Int*. 31 May 2022. doi: 10.3389/ti.2022.10460.
 24. Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, Bardi T, Ercolani G, Lorenzini L, Faenza S. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (4): 1551–1569. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1551.
 25. Manzini G, Kremer M, Houben P, Gondan M, Bechstein WO, Becker T et al. Reperfusion of liver graft during transplantation: techniques used in transplant centres within Eurotransplant and meta-analysis of the literature. *Transpl Int*. 2013; 26 (5): 508–516. doi: 10.1111/tri.12083.
 26. Моисеенко АВ. Значение рентгенэндоваскулярных вмешательств у больных циррозом в пред- и послеоперационном периоде ортотопической трансплантации печени: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2022. Moiseenko AV. Znachenie rentgenendovaskulyarnykh vmeshatel'stv u bol'nykh tsirrozm v pred- i posleoperatsionnom periode ortotopicheskoy transplantatsii pecheni. [Dissertation]. SPb., 2022.

Статья поступила в редакцию 10.01.2024 г.

The article was submitted to the journal on 10.01.2024