

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-189-211

КОМБИНИРОВАННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ EX VIVO ПЕРФУЗИЯ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ ОТ ДОНОРОВ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

М.А. Болдырев¹, Н.В. Грудинин¹, В.К. Богданов¹, А.Р. Монахов^{1, 2}, С.В. Готье^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Несмотря на значительные изменения, произошедшие в области трансплантации печени (ТП) за последние 30 лет, «золотым стандартом» консервации аллографтов все это время оставалась статическая фармако-холодовая консервация. Интенсивно растущее несоответствие между потребностью в ТП и количеством органов вкпе со смертностью в листах ожидания вплоть до 20% вынуждает трансплантационное сообщество в значительной степени расширять критерии пригодности для доноров печени, что неминуемо сказывается на непосредственных и отдаленных результатах ТП. Динамическая консервация аллографтов печени уверенно демонстрирует положительные результаты в когорте доноров с расширенными критериями, в особенности в группе «высокого риска». За последнее десятилетие разрабатывались и активно изучались ряд методик, основанных на проведении перфузии в разных температурных режимах. Одним из важных направлений развития перфузионных технологий является комбинированная последовательная *ex vivo* перфузия, совмещающая несколько подходов. В данной работе описан современный опыт выполнения комбинированной последовательной машинной перфузии трансплантатов печени *ex vivo* с кратким освещением каждого из этапов, входящих в данный протокол.

Ключевые слова: *ex vivo* перфузия, перфузия печени, трансплантация печени.

COMBINED SEQUENTIAL EX VIVO PERFUSION OF LIVER GRAFTS FROM EXPANDED CRITERIA DONORS: A CONTEMPORARY PERSPECTIVE

М.А. Boldyrev¹, N.V. Grudinin¹, V.K. Bogdanov¹, A.R. Monakhov^{1, 2}, C.V. Gautier^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Despite significant advancements in the field of liver transplantation (LT) over the last 30 years, the gold standard for allograft preservation – static cold storage with pharmacological agents – has remained largely unchanged. The growing disparity between demand for liver transplants and shortage of donor livers, along with a high waiting list mortality rate (potentially up to 20%), has forced transplant teams to broaden donor eligibility criteria. This expansion, however, has inevitably impacted both the immediate and long-term LT outcomes. Dynamic preservation of liver allografts has shown consistently positive outcomes, particularly among expanded criteria donors, including those classified as high-risk donors. Over the past decade, several perfusion techniques, integrating various temperature conditions, have been developed and are under active investigation. A significant

Для корреспонденции: Болдырев Михаил Александрович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (961) 974-59-55. E-mail: comex.ksb@gmail.com

Corresponding author: Mikhail Boldyrev. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (961) 974-59-55. E-mail address: comex.ksb@gmail.com

advancement in this area is the emergence of combined sequential *ex vivo* machine perfusion, which integrates multiple perfusion strategies. This approach leverages the strengths of each method while mitigating their individual limitations. This paper reviews current experience with combined sequential *ex vivo* perfusion of liver grafts, providing a concise overview of the key stages encompassed within this protocol.

Keywords: *ex vivo perfusion, liver perfusion, liver transplantation.*

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени (ТП) как радикальный метод лечения различных ее терминальных и очаговых заболеваний претерпела значительные изменения от момента первого применения в клинической практике до рутинной модальности в арсенале многих центров. Расширение показаний к ТП, позволяющее спасти большее количество пациентов, ведет к ежегодному пополнению пула потенциальных реципиентов в листе ожидания [1, 2]. В то же время относительно статичный донорский пул лимитирует использование ТП, вынуждая мировое трансплантационное сообщество расширять критерии пригодности аллографтов печени, невзирая на потенциальные риски такого шага [3–5].

Машинная перфузия прочно заняла лидирующие позиции в направлении улучшения исходов трансплантации печени от доноров с расширенными критериями. Помимо кондиционирования и непосредственного «восстановления-реабилитации» органа, в частности митохондрий, после периода холодной ишемии на этапе гипотермической оксигенированной перфузии (НОРЕ) она позволяет также существенно увеличить количество используемых органов благодаря применению *ex vivo* тестирования жизнеспособности как гепатоцеллюлярного, так и холангиоцеллюлярного звена трансплантата на этапе нормотермической перфузии (NMP), хотя ее потенциал в отношении протекции аллографта от ишемически-реперфузионно-консервационного повреждения (ИРКП) невелик по сравнению с НОРЕ [6–8]. Использование управляемого кислородного согревания (COR) минимизирует так называемое тепловое повреждение («rewarming injury») [9] при изменении режима перфузии трансплантата от гипотермического к физиологическому. Сочетание всех трех подходов машинной перфузии позволяет максимизировать протективный и предиктивный потенциал машинной перфузии. Так, комбинированные протоколы перфузии позволяют достичь отличных результатов при использовании органов от доноров с расширенными критериями (ДПК), в особенности от доноров с необратимой остановкой кровообращения (DCD) – группой наиболее высокого риска, исторически характеризующейся менее удовлетворительными результатами по сравнению с донорами со смертью мозга из-за наличия периода первичной тепловой ишемии.

СТАТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОХОЛОДОВАЯ КОНСЕРВАЦИЯ

Статическая фармакохолодовая консервация (СФХК), будучи простым и доступным методом, является «золотым стандартом» сохранения донорских органов на протяжении десятков лет [10–12]. Тем не менее использование изолированной СФХК у ДПК приводит к сильному ИРКП различных компонентов аллографта печени [13, 14]. Повреждение гепатоцеллюлярного звена трансплантата проявляется его дисфункцией либо первичным нефункционированием из-за массивной дисфункции и некроза гепатоцитов [15, 16]. Ранняя дисфункция трансплантата печени (РДТП) может возникать у многих реципиентов (до 53,6%) и существенно влиять на исход ТП: так, по результатам анализа 1950 трансплантаций печени, 1-летняя и 5-летняя выживаемость трансплантата (84,1% vs 92,7% и 73,4% vs 83,9%) и реципиента (86,8% vs 95,2% и 67,9% vs 79,6%) у пациентов с РДТП и без нее имела статистически значимое различие ($p < 0,01$) [17, 18]. Наиболее значимым следствием ИРКП билиарной системы является ее диффузное фиброзирование и формирование ишемических неанастомотических стриктур – состояние, известное как ишемическая неанастомотическая холангиопатия (ИНХ), существенно влияющее на выживаемость трансплантата, качество жизни реципиента и затраты на последующее лечение, в том числе на ретрансплантацию [19, 20]. При анализе группой Висконсинского университета 29-летнего опыта использования асистолических доноров авторы сообщают об увеличенной частоте билиарных осложнений (51% по сравнению с 33,4% в группе доноров после смерти мозга (DBD), $p < 0,01$) и повышенном риске ретрансплантации по поводу развития ишемической холангиопатии (13,9 и 0,2% в группе DBD, $p < 0,01$). После анализа затрат на лечение пациентов с ИНХ Jay et al. сообщают о повышении расходов на 53% за 1 год ($p < 0,01$) и на 107% ($p < 0,001$), если из-за прогрессирования осложнений потребовалось выполнить ретрансплантацию [21]. В целом реципиенты аллографтов от асистолических доноров чаще страдают от развития ИНХ (44% vs 1,6% DBD, $p < 0,001$).

Вышеуказанные осложнения достигают своего максимума при использовании аллографтов от доноров с циркуляторной смертью (DCD) из-за наличия периода первичной тепловой ишемии и существ-

венно ограничивают использование маргинальных аллографтов без дополнительных методик их протекции.

Машинная перфузия, будучи давно известным методом консервации органов, уверенно продемонстрировала отличные результаты при использовании аллографтов высокого риска, сопоставимые с трансплантацией органов от оптимальных доноров [22, 23].

ГИПОТЕРМИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНИРОВАННАЯ МАШИННАЯ ПЕРФУЗИЯ

Гипотермическая оксигенированная машинная перфузия (англ. hypothermic oxygenated machine perfusion, HOPE) позволяет за счет восстановления тока электронов по цепи передачи электронов (ЦПЭ) на внутренней мембране митохондрий восполнить запасы АТФ на фоне пониженного его потребления в условиях гипотермии, активно утилизировать продукты ишемии (сукцинат и NAD⁺), предотвращая формирование губительных активных форм кислорода на этапе тепловой реперфузии и разрушение ряда ключевых компонентов (в частности I комплекса) ЦПЭ [24–26]. Так, за счет «репрограммирования» митохондрий – ключевого энергетического хаба клетки – HOPE позволяет сохранить энергетический статус клеток в условиях сниженного в 10–15 раз метаболизма по сравнению с анаэробным метаболизмом, протекающим в клетках во время СФХК.

HOPE выгодно отличается относительной простотой выполнения: для достижения должного уровня протекции требуется краткосрочный сеанс (1–2 часа) в конце периода статической фармакохолодовой консервации (так называемый end-ischemic, или back-to-base-подход) [24]. В качестве перфузата, как правило, используется стандартный (используемый рутинно для СФХК) либо модифицированный (раствор UW-Belzer для машинной перфузии – Belzer Machine perfusion solution (MPS) и т. п.) перфузионный раствор, активно оксигенируемый до достижения уровня pO₂ 400–600 мм рт. ст. в условиях гипотермии (8–12 °C) [25]. Стандартный режим проведения HOPE указан в табл. 3. Методика не требует дополнения перфузата переносчиками кислорода, а гипотермический режим перфузии позволяет избежать повторного ретермического повреждения в случае возникновения неисправностей.

Возможно начало перфузии и в условиях донорской базы (upfront-подход), что, тем не менее, ограничивается необходимостью применения специальных заводских перфузионных устройств, а отсутствия активной оксигенации перфузата недостаточно для должной оксигенации аллографта [25]. Guarrega et al. при использовании гипотермической оксигенированной перфузии (hypothermic machine perfu-

sion, HMP – вариант гипотермической перфузии с предоксигенацией раствора, но без постоянной активной оксигенации перфузата) отмечают статистически значимое снижение билиарных осложнений (4 vs 13, p = 0,016) и длительности госпитализации (3,64 ± 10,9 vs 20,14 ± 11,12, p = 0,001) в группе перфузии [27, 28]. Результаты исследования PILOT говорят о статистически значимом снижении риска необратимой дисфункции трансплантата (IQR 3,4% (2,4–6,5) vs 4,5% (2,9–9,4), p = 0,024), однако различия между группами перфузии и СФХК по частоте первичного нефункционирования (0% vs 2,2%, p = 0,10) и билиарных осложнений (6,3% vs 16,4%, p = 0,18) не достигли статистической значимости [29].

Использование HOPE позволяет значительно улучшить результаты трансплантации печени от доноров с расширенными критериями (табл. 1), в том числе при использовании аллографтов не только от оптимальных, но и от маргинальных, в особенности асистолических, доноров. Результаты одного из наиболее крупных рандомизированных исследований, представленные авторами группы Groningen, подтверждают высокий протективный потенциал короткого end-ischemic-сеанса D-HOPE: ИНХ возникла у 6% в группе HOPE по сравнению с 18% в группе контроля (ОР 0,36, 95% ДИ 0,14–0,94, p = 0,03); ранняя дисфункция трансплантата печени развилась у 26% в группе D-HOPE и 40% в контрольной группе (ОР 0,61, 95% ДИ 0,39–0,96) [30]. Непосредственный положительный протективный эффект D-HOPE по сравнению со стандартной HOPE на этапе гипотермической перфузии на данный момент остается вопросом для исследований [31, 32]. Koch et al. при анализе 183 ТП, где в качестве перфузионной консервации проводилась моно-HOPE (n = 90) или dual-HOPE (n = 93), сообщают о схожей частоте ИНХ (10,96 и 8,22%, p = 0,574). Выживаемость трансплантатов также сопоставима в двух группах (91,2 и 93,3%, p = 0,893) [31].

НОРМОТЕРМИЧЕСКАЯ МАШИННАЯ ПЕРФУЗИЯ

Нормотермическая машинная перфузия (normothermic machine perfusion, NMP) – более сложный и комплексный вариант проведения перфузионной консервации печеночного аллографта. За счет нормотермического режима перфузии (36–37 °C) орган находится в своем обычном метаболическом статусе, что требует тщательного и непрерывного мониторинга перфузии, а в случае технических неисправностей возможно повреждение органа и повторная СФХК [33, 34]. Стандартный режим проведения NMP указан в табл. 3. Для проведения процедуры требуется перфузат, содержащий переносчик кислорода, например, гемоглобин; так, чаще всего для

NMP используется эритроцитарная масса. В связи с ограниченным ресурсом, а также невозможностью использования эритроцитарной массы при гипотермическом режиме перфузии ввиду повышения хрупкости мембран эритроцитов и их холодовой агглютинации рядом исследователей предпринимаются попытки использования переносчиков кислорода на основе гемоглобина (hemoglobin-based oxygen carriers, HBOC). Van Leeuwen et al. сообщают о сопоставимых результатах при использовании двух типов перфузата (табл. 1), однако положительной стороной HBOC является возможность применения непрерывной комбинированной перфузии без необходимости смены перфузата: HBOC может использоваться как на этапе NOPE, так и на этапах COR и NMP [35].

Проведение сеанса NMP в режиме как upfront, так и end-ischemic ведет к возникновению ИРКП, пусть и меньшей выраженности, чем в организме реципиента, за счет отсутствия эффекторного реципиентского иммунного компонента повреждения [36–38]. Так, в исследовании VITTAL Mergental et al. сообщают о 18,2% случаев ИНХ (сопоставимо с группой контроля, $p = 0,063$) и 31,8% случаев возникновения РДТП (чаще, чем в группе контроля, $n = 4$, $p = 0,034$) [33]. Nasralla et al. при анализе 220 ТП сообщают об отсутствии статистически значимых различий между группами NMP и СФХК в развитии билиарных осложнений, в особенности ИНХ, несмотря на снижение частоты РДТП в группе NMP на 74% ($p < 0,001$) [39]. Авторы поддерживают тезис о невыраженном протективном потенциале NMP в отношении ИРКП. Тем не менее в изолированном варианте NMP является эффективным методом машинной презервации трансплантатов печени от ДРК по сравнению с СФХК, что подтверждается рядом исследований (табл. 1), но в целом менее эффективным, чем NOPE [6]. Неоценимым преимуществом NMP помимо рекондиционирования органа является возможность оценки жизнеспособности трансплантата печени до момента его имплантации реципиенту. Это позволяет на дооперационном этапе отказаться от органов, при использовании которых у пациента неминуемо разовьется ишемическая холангиопатия, ранняя дисфункция трансплантата печени либо первичное нефункционирование [40]. С другой стороны, учитывая в основном субъективный характер макроскопической оценки органа хирургами-трансплантологами, использование изначально отвергнутых, но достигших критериев жизнеспособности органов позволяет значительно расширить донорский пул. В свете этого следует отметить тенденцию, согласно которой к 2030 году будет использовано лишь 44% аллогraftов печени (по сравнению с 78% в 2010 году), что соответствует уменьшению количества ТП на 2230 операций в год [41]. Оценка жизнеспособности

трансплантата представляется эффективным способом увеличения донорского пула. Важно отметить, что большинство исследователей включали в работы органы, от использования которых отказались все трансплантационные центры, им удалось успешно трансплантировать до 30–91% аллогraftов [33, 40] и увеличить использование аллогraftов на 20% и более.

УПРАВЛЯЕМОЕ КИСЛОРОДНОЕ СОГРЕВАНИЕ

Одним из критических моментов статической фармакохолодовой консервации аллогraftа помимо аккумуляции продуктов анаэробного обмена и последующего оксидативного повреждения на фазе тепловой реперфузии является так называемое тепловое повреждение (rewarming injury), связанное с резким повышением температуры трансплантата до физиологических значений (36–37 °C) [9, 42–44]. Патофизиологической основой этого события служит прогрессирующая во время холодовой ишемии потеря трансмембранного потенциала митохондрий, которая в дальнейшем, во время тепловой реперфузии у реципиента (либо на этапе NMP), реализуется в тяжелую митохондриальную дисфункцию из-за массового открытия митохондриальных пор и утечки ионов кальция, апоптоза, формирования свободных радикалов и разобщения дыхательной цепи митохондрий. Все эти процессы считаются важным компонентом ишемически-реперфузионно-консервационного повреждения. Интересно, что тепловое повреждение не наблюдается в культуре изолированных гепатоцитов при температуре консервации выше 16 °C [9, 43].

Решение данной проблемы было предложено группой авторов из университетской больницы Эссен. Так, для минимизации теплового повреждения ими предлагается короткий сеанс высокооксигенированной машинной перфузии с постепенным повышением температуры до 20 градусов в формате end-ischemic (стандартный режим проведения COR указан в табл. 3). Nouyer et al. в ходе первой клинической апробации метода на 6 реципиентах печени сообщают о статистически значимом снижении пикового уровня трансаминаз до 50% (суррогатный маркер ИРКП) в группе COR (AST 563,5 и 1204 ед/л, $p = 0,023$) по сравнению с группой СФХК ($n = 106$). Отмечалось улучшение показателей коагулограммы (МНО) как суррогат синтетической функции печени в послеоперационном периоде (1,48 vs 1,86, $p = 0,07$). Кроме того, частота РДТП и ПНФТ была ниже в группе COR (0% vs 35,9%, $n = 0,07$ и 0% vs 2,8%, $p = 0,68$). Выживаемость трансплантатов составила 100% в группе COR и 80,9% в группе СФХК ($p = 0,24$) [9, 43]. Следует отметить, что статистически значимая разница не была достигнута во всех результатах. Дальнейшее рандомизированное контро-

лируемое исследование 40 реципиентов аллогraftа печени, получавших либо COR ($n = 20$), либо СФХК ($n = 20$) в качестве метода консервации аллогraftа, продемонстрировало положительные результаты применения COR: отмечено улучшение функции трансплантата, измеряемое повышением клиренса ^{13}C -метацетина (LiMAx-тест, нг/кг/ч , 294 ± 106 и 187 ± 121 , $p = 0,006$) и повышением синтеза фактора коагуляции V на 1-е послеоперационные сутки (103 ± 34 и 66 ± 26 , $p = 0,001$) [45]. Тем не менее первичная конечная точка не была достигнута (пиковый уровень АСТ, 767 ± 1157 в группе COR и 1371 ± 2871 в группе СФХК, $p = 0,273$) в ходе исследования. Таким образом, использование COR представляется полезной опцией машинной перфузии трансплантатов печени, однако его клиническую эффективность необходимо изучить в более крупных исследованиях и сравнить с альтернативными методами консервации (например, НОРЕ).

Несмотря на отсутствие практики оценки жизнеспособности аллогraftа на этапе COR ввиду end-ischemic-характера методики (в конце периода СФХК), Noyer et al. отметили высокую корреляцию уровня АСТ во время перфузии (на 120-й минуте COR-перфузии при температуре 20°C) с пиковым уровнем АСТ в послеоперационном периоде (коэффициент детерминации $R^2 0,9$, $p < 0,001$). Корреляция аналогичных параметров в ходе НОРЕ отмечается меньшей предиктивностью (коэффициент детерминации $R^2 0,73$) [46].

КОМБИНИРОВАННАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ МАШИННАЯ ПЕРФУЗИЯ

С развитием и внедрением НОРЕ и NMP в рутинную клиническую практику рядом исследователей предпринимались попытки сопоставления двух методик [6]. Результаты метаанализа 7 рандомизированных исследований и включенных в них 1017 пациентов демонстрируют статистически значимое снижение частоты ранней дисфункции трансплантата печени при применении как НОРЕ, так и NMP (NMP vs СФХК: ОР 0,50, 95% ДИ 0,30–0,86, $p = 0,01$, $I^2 = 39\%$; НОРЕ vs СФХК: ОР 0,48, 95% ДИ 0,35–0,65, $p < 0,00001$, $I^2 = 5\%$). В то же время отмечается более мощный протективный потенциал НОРЕ, заключающийся в снижении числа серьезных осложнений (Clavien–Dindo $> \text{IIIb}$, НОРЕ vs СФХК: ОР 0,76, 95% ДИ 0,63–0,93, $p = 0,006$, $I^2 = 0\%$), частоты ретрансплантации (НОРЕ vs СФХК: ОР 0,21, 95% ДИ 0,04–0,96, $p = 0,04$; $I^2 = 0\%$) и потери трансплантата (НОРЕ vs СФХК: ОР 0,40, 95% ДИ 0,17–0,95, $p = 0,04$; $I^2 = 0\%$). Оба метода также положительно влияют на частоту билиарных осложнений и неанастомотических стриктур. Со временем взгляд на использование машинной перфузии изменился в

сторону применения комбинированных протоколов, включающих в себя последовательную НОРЕ и NMP [35, 47]. На этапе D-НОРЕ проводится ранее описанное рекондиционирование митохондрий аллогraftа печени, что позволяет подойти к периоду тепловой реперфузии в оптимальном энергетическом и метаболическом состоянии. Так, в экспериментальной работе Boteon et al. сообщают об увеличении уровня АТФ в 1,8 раза во время НОРЕ и снижении экспрессии маркеров окислительного стресса и воспаления ($p = 0,008$ и $p = 0,02$) на этапе NMP в группе комбинированной перфузии по сравнению с изолированной NMP, при этом 100% органов достигли критериев жизнеспособности в группе комбинированной перфузии по сравнению с 40% в группе изолированной перфузии [48].

В более поздних работах в протокол комбинированной перфузии стал включаться этап COR как связующее звено между гипотермическим и нормотермическим режимом перфузии. Так, резкий переход от гипотермического режима перфузии к нормотермическому нивелируется COR благодаря постепенному поэтапному согреванию органа в условиях высокой оксигенации. К сожалению, на данный момент отсутствуют исследования, свидетельствующие об однозначной пользе включения этого метода в существующие протоколы. Тем не менее, принимая во внимание патофизиологическую обоснованность и наличие положительного эффекта от изолированного применения, ряд авторов включают COR в протокол комбинированной перфузии [35, 49]. После окончания COR D-НОРЕ сменяется NMP, в условиях которой возможно не только продолжить рекондиционирование органа за счет восстановления и поддержания запасов АТФ во время консервации органа, но и провести оценку жизнеспособности аллогraftа в околофизиологических условиях. При достижении органом ряда критериев жизнеспособности последний признается пригодным к трансплантации и успешно имплантируется реципиенту [49–51]. Критерии жизнеспособности в протоколе комбинированной перфузии идентичны таковым при изолированной NMP. Следует повторно остановиться на выборе перфузата для проведения комбинированного протокола перфузии. Использование перфузата без переносчика кислорода на этапе нормотермической перфузии недостаточно ввиду низкой кислородной емкости перфузата и высокой потребности в кислороде аллогraftа. В то же время использование наиболее популярного в NMP перфузата на основе эритроцитарной массы недопустимо в гипотермических условиях из-за повышенной «ломкости» мембран эритроцитов и риска гемолиза, а также холодной агглютинации эритроцитов. Согласно работе

группы Groningen (van Leeuwen et al. [35]), существует два подхода к решению этой проблемы. Смена перфузионного раствора после этапа HOPE на эритроцитарную массу и начало перфузии со стартовой температуры 20 °C позволяет избежать повреждения эритроцитов и проводить перфузию на этапе COR и NMP соответствующим по кислородной емкости перфузатом. Общее время, затрачиваемое на смену перфузата, не превышает, как правило, 20–30 минут и не оказывает существенного влияния на результаты перфузии. Альтернативным вариантом может служить использование переносчиков кислорода на основе гемоглобина (hemoglobin-based oxygen carriers, HBOC) на всех этапах комбинированного протокола. Данный подход продемонстрировал свою безопасность и эффективность при сравнении с традиционно используемым перфузатом на основе эритроцитарной массы и классическим UW-MPS на этапе HOPE [35, 49, 50]. Использование HBOC ограничено экспериментальными исследованиями ввиду отсут-

ствия соответствующих лицензирующих документов для использования в перфузионной консервации в США и странах Евросоюза. Тем не менее, учитывая ограниченный ресурс донорской эритроцитарной массы, использование HBOC является перспективным направлением исследований.

Основные результаты применения комбинированного протокола машинной перфузии представлены в табл. 1. Следует отметить сравнительно небольшое количество работ с малыми выборками пациентов и практически полное отсутствие исследований, сравнивающих комбинированный и изолированный протоколы, из-за чего на данный момент затруднительно говорить об однозначной пользе комбинированного протокола перфузии. Ряд проводимых клинических исследований, в особенности исследование DHOPE-COR-NMP группы Groningen, позволит более подробно осветить положительные стороны комбинирования нескольких перфузионных методик [52].

Таблица 1

Результаты применения гипотермической оксигенированной и нормотермической машинной перфузии ([8, 66] с дополнениями)

Outcomes of hypothermic oxygenated perfusion and normothermic machine perfusion in liver transplantation ([8, 66] with additions)

Исследование	Группы сравнения	Вид донорства	Дизайн	Количество пациентов	Длительность машинной перфузии	Аппарат для перфузии и перфузионный раствор	Обнаруженные эффекты
1	2	3	4	5	6	7	8
Гипотермическая (hypothermic machine perfusion, HMP) и гипотермическая оксигенированная машинная перфузия (hypothermic oxygenated machine perfusion, HOPE), в том числе двойная (Dual-HOPE, D-HOPE)							
Guarrera et al. [27] 2010	HMP и СФХК	Доноры со смертью головного мозга	Проспективное когортное исследование, case-matched 1 : 1	20 и 20	4,3 ± 0,9 часа	Модифицированная Medtronic PBS, Вазосол (Vasosol)	1) Нет статистически значимой разницы: ПНФТ, РДТП, выживаемость 2) В группе HMP: значительное сокращение времени госпитализации, снижение пикового уровня АСТ, АЛТ, общего билирубина, улучшение функции почек (значительно ниже уровень креатинина сыворотки)
Henry et al. [67] 2012	HMP и СФХК	Не указано	Проспективное когортное исследование, case-matched 1 : 1	18 и 15	4,2 ± 0,9 часа	Модифицированная Medtronic PBS, Вазосол (Vasosol)	В группе HMP: снижение экспрессии провоспалительных цитокинов, активации молекул адгезии, снижение ультраструктурного повреждения аллографта
Guarrera et al. [68] 2015	HMP и СФХК	Доноры со смертью головного мозга	Проспективное нерандомизированное исследование, case-matched 1 : 1	31 и 30	3,8 ± 0,9 часа	Модифицированная Medtronic PBS, Вазосол (Vasosol)	1) Одинаковое количество РДТП, 1-летней выживаемости реципиентов 2) В группе HMP: ниже частота развития билиарных осложнений в течение первого года 3) Значительное сокращение срока госпитализации

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Dutkowsky et al. [69] 2015	НОРЕ и СФХК	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ	Мультицентровое исследование, case-matched анализ 1 : 1	25 и 50	2,2 часа	Liver Assist device, раствор UW-глюконат (KPS-1)	В группе НОРЕ: значительное снижение пикового уровня АЛТ, частоты холангиопатий и билиарных осложнений, увеличение 1-летней выживаемости трансплантата
Van Rijn et al. [70] 2017	D-НОРЕ и СФХК	Асистолические доноры	Нерандомизированное исследование, case-matched 1 : 2	10 и 20	2,1 (2,1–2,3) часа	Liver Assist device, раствор UW-глюконат (Belzer MPS) и Глутатион 3 ммоль/л	В группе D-НОРЕ: 1) Снижение пикового уровня АЛТ, ГГТ, ЩФ, общего билирубина на 30-е сутки, выше уровень АТФ в 11 раз 2) АЛТ и билирубин на 1-й неделе после трансплантации в два раза ниже
Patrono et al. [71] 2019	D-НОРЕ и СФХК	Доноры со смертью ГМ	Нерандомизированное исследование, case-matched 1 : 2	25 и 50	3,1 ± 0,8 часа	Liver Assist device, раствор UW-MP (Belzer MPS)	Острое почечное повреждение 2–3-й стадии и тяжелый постреперфузионный синдром значительно ниже в группе D-НОРЕ
Schlegel et al. [72] 2019	НОРЕ и СФХК	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ	Проспективное исследование, case-matched 1 : 1 : 1 (НОРЕ-асистолический донор и СФХК-асистолический донор и СФХК-донор со смертью ГМ)	50 и 50	2 (1,6–2,4) часа	Liver Assist device, раствор UW-глюконат (Belzer MPS)	Значительное увеличение выживаемости трансплантата в группе «НОРЕ-асистолический донор» по сравнению с группой «асистолический донор-СФХК»
Ravaioli et al. [73] 2020	НОРЕ и СФХК	Доноры со смертью ГМ	Нерандомизированное исследование, case-matched 1 : 3	10 и 30	2,2 (1–3,5) часа	Разработанный в центре перфузионный аппарат, раствор UW-MP (Belzer MPS)	Среднее значение АСТ на 7-е послеоперационные сутки значительно ниже в группе НОРЕ
Rayar et al. [74]	НОРЕ и СФХК	Доноры со смертью ГМ	Нерандомизированное исследование, case-matched 1 : 3	25 и 69	2 (1,3–4,2) часа	Liver Assist device, раствор UW-MP (Belzer MPS)	Среднее время госпитализации и время в ОРИТ значительно ниже в группе НОРЕ
Van Rijn et al. [30] 2021	D-НОРЕ и СФХК	Асистолические доноры	Мультицентровое проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование	78 и 78	2,2 (2–2,5) часа	Liver Assist device, раствор UW-глюконат (Belzer MPS) и глутатион 3 ммоль/л	В группе НОРЕ: значительное снижение симптоматических НС, РДТП, частоты развития постреперфузионного синдрома
Czigany et al. [75] 2021	НОРЕ и СФХК	Доноры со смертью ГМ	Проспективное рандомизированное контролируемое исследование	23 и 23	—	Liver Assist device, раствор UW-глюконат (Belzer MPS)	В группе НОРЕ: снижение пикового уровня АЛТ, сокращение длительности пребывания в ОРИТ и времени госпитализации
Нормотермическая машинная перфузия (Normothermic machine perfusion, NMP)							
Ravikumar et al. [76] 2016	NMP и СФХК	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ	Нерандомизированное исследование, case-matched 1 : 2	20 и 40	9,3 (3,5–18,5) часа	OrganOx metra, коллоидный раствор (Гелофузин)	1) Одинаковая 30-дневная выживаемость пациентов и трансплантатов 2) Значительное снижение пикового уровня АСТ в течение первых 7 дней в группе NMP

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Selzner et al. [77] 2016	NMP и СФХК	Асистолитические доноры и доноры со смертью ГМ	Пилотное исследование, case-matched 1 : 3	10 и 30	8 (5,7–9,7) часа	OrganOx metra, перфузат на основе декстрана, эритроцитарная масса, альбумин	1) Одинаковая 30-дневная выживаемость реципиентов и трансплантатов 2) Ни одного случая потери трансплантата 3) Схожие показатели функции трансплантатов в послеоперационном периоде, времени госпитализации и времени в ОРИТ
Bral et al. [78]	NMP и СФХК	Асистолитические доноры и доноры со смертью ГМ	Нерандомизированное исследование, case-matched 1 : 2	9 и 27 (intention-to-treat 10 и 30)	11,5 (3,3–22,5) часа	OrganOx metra, перфузат на основе эритроцитарной массы и коллоидного раствора	1) Одинаковая 30-дневная и 6-месячная выживаемость трансплантатов и пациентов 2) Срок госпитализации и время пребывания в ОРИТ значительно длиннее в группе NMP 3) Одинаковая функция трансплантатов в послеоперационном периоде
Nasralla et al. [39] 2018	NMP и СФХК	Асистолитические доноры и доноры со смертью ГМ	Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование, case-matched 1 : 2	120 и 101	9,1 (6,2–11,8) часа	OrganOx metra, коллоидный раствор (Гелофузин), эритроцитарная масса	1) В группе NMP: ниже частота РДТП, меньше повреждения органа (на 50%, на основании пикового уровня трансаминаз), постреперфузионного синдрома 2) Увеличение количества трансплантационных аллографтов 3) Одинаковая 1-летняя выживаемость реципиентов и трансплантатов
Ghinolfi et al. [28] 2019	NMP и СФХК	Доноры со смертью ГМ старше 70 лет	Одноцентровое РКИ	121 и 101	4,2 (3,3–4,7) часа	Liver Assist, коллоидный раствор (Гелофузин), альбумин, эритроцитарная масса	Одинаковая 6-месячная выживаемость пациентов и трансплантатов Схожая частота осложнений и длительность госпитализации в обеих группах Меньшее повреждение трансплантата в группе NMP по данным гистологического исследования
Mergental et al. [33,79] 2020, 2024 – исследование VIT-TAL	NMP	Асистолитические доноры и доноры со смертью ГМ	Одноцентровое нерандомизированное исследование, case-matched 1 : 2	31	587 (450–705) минут	OrganOx metra, коллоидный раствор (Гелофузин), эритроцитарная масса	1) 71% органов (n = 22) достигли критериев жизнеспособности и были успешно трансплантированы 2) 90-дневная выживаемость трансплантатов – 100% 3) Развитие ишемических стриктур, потребовавших ретрансплантации, у 18% (n = 4) пациентов (средний срок наблюдения 542 дня) – сопоставимо с 2,3% (n = 1) в группе контроля (p = 0,063) 4) Ни одного случая ПНФТ 5) РДТП в 31,8% случаев (n = 7), чаще чем в группе контроля, (n = 4, p = 0,034) 6) 1-летняя выживаемость трансплантатов и реципиентов – 86,4 и 100% (сопоставима с группой контроля: 86,4 и 95,5%) 7) 5-летняя выживаемость трансплантатов и реципиентов: 72 и 82% 8) Все умершие реципиенты имели функционирующий трансплантат

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Liu et al. [80] 2020	NMP и СФХК	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ	Нерандомизированное исследование, case-matched 1 : 4	21 и 84	$5 \pm 1,1$ часа	Аппарат для перфузии собственного производства, раствор на основе свежемороженой плазмы, эритроцитарной массы, альбумина	Частота РДТП, пикового уровня АЛТ и АСТ значительно ниже в группе NMP
Quintini et al. [81] 2022	NMP с аллографтами, отклоненными для трансплантации другими центрами	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ	Нерандомизированное клиническое исследование	21	3,49–10,29 часа	Аппарат для перфузии собственного производства	Возможность реабилитировать и успешно трансплантировать 15 из 21 органов, изначально признанных непригодными
Markmann et al. [82] 2022	NMP и СФХК	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ	Проспективное рандомизированное исследование	153 и 147	2,0–5,5 часа	Transmedics Organ Care Systems, перфузат на основе альбумина (раствор Steen), эритроцитарная масса	1) В группе NMP: снижение частоты РДТП, ишемических билиарных осложнений 2) Снижение интенсивности ИРКП (по данным гистологического исследования) 3) Увеличение количества использованных органов от асистолических доноров в группе, где применялась NMP
<i>Ex vivo</i> комбинированные протоколы машинной перфузии							
Boteon et al. [48] 2018	NMP и HOPE-NMP	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ	Проспективное когортное исследование, case-matched 1 : 1 (экспериментальное исследование)	5 и 5	6 часов NMP (группа NMP), 2 часа HOPE и 4 часа NMP (группа HOPE-NMP)	Liver Assist device, перфузат: переносчик кислорода на основе гемоглобина (НВОС), альбумин (для NMP), раствор UW-MP (Belzer MPS) (для HOPE)	Для оценки жизнеспособности аллографта на этапе NMP использовались критерии Birmingham (Mergental, 2016) (см. табл. 2) 1) 60% (n = 3) в группе NMP и 100% (n = 6) в группе HOPE-NMP достигли критериев жизнеспособности и были трансплантированы реципиентам 2) В группе комбинированной перфузии: статистически снижение экспрессии маркеров окислительного стресса (4-гидроксиноненаль, CD14), маркеров воспаления (CD11b, VCAM)
de Vries et al. [49] 2019	DHOPE-COR-NMP	Асистолические доноры	Проспективное одноцентровое исследование	7	283–517 минут	Liver Assist device, перфузат: переносчик кислорода на основе гемоглобина (НВОС) и альбумина для всех этапов	Для оценки жизнеспособности аллографта на этапе NMP использовались критерии Groningen (van Leeuwen, 2019) (см. табл. 2) 1) Использовано 5 из 7 трансплантатов печени 2) Ни одного случая РДТП 3) Ни одного случая ПНФТ 4) 100% 3-месячная выживаемость трансплантатов и реципиентов

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
van Leeuwen et al. [58] 2019	DHOPE-COR-NMP	Асистолические доноры	Проспективное (1-й этап), ретроспективное когортное исследование (2-й этап)	16	Не указано общее время перфузии. Стандартный протокол: 1 час D-HOPE, 1 час COR, 150 минут NMP, в случае положительного решения – продление перфузии до готовности к имплантации. Общее время консервации: 868 (IQR 805–924) минут	Liver Assist device, перфузат: переносчик кислорода на основе гемоглобина (НВОС) и альбумина для всех этапов	<i>Для оценки жизнеспособности аллогraftа на этапе NMP использовались критерии Groningen (van Leeuwen, 2019) (см. табл. 2)</i> 1) Признано жизнеспособными и трансплантировано 69% органов (n = 11) 2) 3-, 6- и 12-месячная выживаемость реципиентов и трансплантатов – 100% 3) 1 случай (9%) ишемической холангиопатии (4 месяца после ТП) 4) Ни одного случая ПНФТ 6) Увеличение количества ТП за счет применения протокола на 20%
van Leeuwen et al. [35] 2022	DHOPE-COR-NMP	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ (2%, n = 1)	Проспективное наблюдательное когортное исследование	54	Не указано общее время перфузии. Не указано общее время перфузии. Стандартный протокол: 1 час D-HOPE, 1 час COR, 150 минут NMP, в случае положительного решения – продление перфузии до готовности к имплантации	Liver Assist device, перфузат: переносчик кислорода на основе гемоглобина (НВОС) и альбумина (n = 12) для всех этапов либо UW-MPS и эритроцитарной массы с альбумином для HOPE и COR-NMP соответственно (n = 22)	<i>Для оценки жизнеспособности аллогraftа на этапе NMP использовались критерии «светофора», разработанные группой Groningen (табл. 4)</i> 1) Признано жизнеспособными и трансплантировано 63% органов (n = 34) 2) 1-летняя выживаемость реципиентов и трансплантатов – 100 и 94% 3) Развитие неанастомотической холангиопатии у 3% (n = 1) пациентов 4) Сопоставимые результаты при использовании НВОС и эритроцитарной массы как компонента перфузата 5) Ни одного случая ПНФТ 6) Две ретрансплантации по причинам, не связанным с проведением перфузии (обструкция венозного оттока и хроническое отторжение)
Liu et al. [82] 2023	HOPE-NMP	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ	Проспективное наблюдательное одноцентровое исследование	17	1–2 часа на этапе HOPE и 4–9 часов на этапе NMP	Разработанный в центре аппарат для проведения перфузии UW-MPS (этап HOPE) и перфузат на основе эритроцитарной массы (этап NMP)	<i>Для оценки жизнеспособности аллогraftа на этапе NMP использовались критерии Quintini et al., 2022 (см. табл. 2)</i> 1) Признано жизнеспособными и трансплантировано 76,5% органов (n = 13) 2) 100% выживаемость трансплантатов и реципиентов (период наблюдения 6–13 мес.) 3) РДТП у 5 пациентов (35%) 4) Неанастомотическая ишемическая холангиопатия у 2 пациентов (15%) 5) Отсутствие статистически значимых различий в посттрансплантационных результатах при сравнении с ретроспективной группой NMP без HOPE

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
Thorne et al. [83] 2023	DHOPE-COR-NMP	Асистолические доноры	Проспективное наблюдательное одноцентровое исследование	55	Не указано общее время перфузии. Стандартный протокол: 1 час D-HOPE, 1 час COR, 150 минут NMP, в случае положительного решения – продление перфузии до готовности к имплантации	Liver Assist device, перфузат на основе эритроцитарной массы и альбумина (для NMP и COR), раствор UW-MP (Belzer MPS) (для D-HOPE)	Для оценки жизнеспособности аллогraftа на этапе NMP использовались критерии «светофора», разработанные группой Groningen (табл. 4) 1) 35 аллогraftов (70%) были признаны жизнеспособными и трансплантированы 2) Выживаемость реципиентов и трансплантатов (death-censored) 97 и 94% соответственно 3) 2 ретрансплантации (хроническое отторжение и тромбоз печеночной артерии) 4) 1 летальный исход (интерстициальная болезнь легких) 5) 1 случай ишемической холангиопатии
Magis-tri et al. [84] 2025	D-HOPE-NMP	Асистолические доноры и доноры со смертью ГМ	Ретроспективное наблюдательное одноцентровое исследование	33	90 минут D-HOPE. Время NMP: 427 (260–559) в группе пригодных к трансплантации аллогraftов и 240 (120–375) в группе нежизнеспособных аллогraftов	Liver Assist device, PerLife (Aferetica). Перфузат на основе эритроцитарной массы (этап NMP)	Для оценки жизнеспособности аллогraftа на этапе NMP использовались модифицированные (за счет исключения оценки жизнеспособности билиарного древа из-за логистических и лабораторных трудностей) в центре критерии «светофора», разработанные группой Groningen (табл. 4) 1) Признано жизнеспособными и трансплантировано 48,5% органов (n = 16) 2) Один случай РДТП (жив через 30 месяцев) и один случай ПНФТ (смерть на 46-е сутки после операции)

ОЦЕНКА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ

Оценка жизнеспособности аллогraftа печени является одним из ключевых моментов машинной перфузии: отказ от использования нежизнеспособных аллогraftов на этапе их консервации позволит избежать большинства осложнений, связанных с трансплантацией нежизнеспособного органа. Основные используемые методы оценки жизнеспособности указаны в табл. 2.

Возможности оценки жизнеспособности на этапе гипотермической перфузии существенно ограничены ввиду значительно сниженного метаболизма аллогraftа. Несмотря на наличие ряда работ, описывающих корреляцию различных параметров перфузата (глюкоза, лактат, АСТ, АЛТ и т. д.) в ходе HOPE с посттрансплантационными показателями реципиента [53], единственным валидированным параметром оценки жизнеспособности аллогraftа печени является определение флаavin-моноклеотида (ФМН, компонент комплекса I ЦПЭ) перфузата на 30-й минуте перфузии [31, 72]. Так, анализ 473 образцов перфузата HOPE/D-HOPE в ходе мультицентрового

международного исследования подтвердил, что ФМН обладает мощной предиктивной способностью в отношении потери трансплантата (из-за ИНХ либо ПНФТ, ROC 0,7733–0,8418 (в зависимости от метода определения), $p < 0,0001$), ИНХ (ROC 0,7456–0,7686, $p < 0,0001$) и риска острого почечного повреждения (ROC 0,7616–0,7144, $p < 0,0001$ и $p < 0,0014$) [54]. Тем не менее определение уровня ФМН возможно лишь методом масс-спектрометрии либо флуорометрии, что требует специального оборудования и ограничивает повсеместное применение методики. Роль определения ФМН в комбинированных протоколах также не определена. Интересен комбинированный протокол перфузии Университетской клиники Цюриха, который предусматривает отказ от дальнейшей NMP сильно поврежденного аллогraftа при высоких уровнях ФМН перфузата, и напротив, проведение NMP в случае оптимального органа, но с высоким значением ФМН [55].

Полноценная и развернутая оценка жизнеспособности органа доступна на этапе нормотермической перфузии.

Таблица 2

Оценка жизнеспособности трансплантатов печени во время гипотермической оксигенированной и нормотермической машинной перфузии: используемые в практике текущие критерии и результаты (адаптировано из P.C. Groen et al. [56] и Jeddou et al. [40] с дополнениями).

Курсивом в разделе NMP отмечены критерии жизнеспособности холангиоцеллюлярного звена

Assessment of liver graft viability during hypothermic oxygenated perfusion and normothermic machine perfusion (NMP): current criteria and practical outcomes (adapted from Groen et al. [56] and Jeddou et al. [40], with additions). Criteria related to cholangiocellular viability are italicized in the NMP section

Исследование	Количество органов, процент «спасения» (использования изначально отвергнутых органов)	Асистолические доноры / доноры со смертью мозга	Критерии жизнеспособности	Аппарат для проведения перфузии	Основа перфузата	Результаты
1	2	3	4	5	6	7
Гипотермическая оксигенированная машинная перфузия (HOPE, D-HOPE)						
Eden et al. [85] (2023)	Перфузировано: не указано Трансплантировано: 158	Не указано	ФМН на 30-й минуте HOPE (<6000 A.U.) NADH на 30-й минуте HOPE (<8000 A.U.)	ECOPS, Liver Assist, VitaSmart	UW-MPS (Belzer MPS)	89% 1-летняя выживаемость трансплантатов 7 случаев ПНФТ 11 случаев ишемической холангиопатии (ИХ) 53 случая анастомотических стриктур (АС) 9 случаев желчных затеков (ЖЗ)
Patrono et al. [53] (2020)	Перфузировано: 50 Трансплантировано: 50 Использовано 100% органов	0/50	Перфузат во время HOPE: лактат, АСТ, АЛТ, ЛДГ, глюкоза, pH	Liver Assist device	UW-MPS (Belzer MPS)	1 потеря трансплантата 13 случаев РДТП
Schlegel et al. [26] (2020)	Перфузировано: 50 Трансплантировано: 50 Использовано 100% органов	32/18	Перфузат, паренхима и митохондрии во время HOPE: ФМН на 30-й минуте (<8000 A.U.) NADH (<10000 A.U.)	Liver Assist device	UW-MPS (Belzer MPS)	7 случаев потери трансплантата (неуточненная причина)
Muller et al. [86] (2019)	Перфузировано: 54 Трансплантировано: 54 Использовано 100% органов	35/19	FMN на 30-й минуте HOPE	Liver Assist device	UW-MPS (Belzer MPS)	7 случаев потери трансплантата 4 случая ПНФТ 1 случай ИХ
Нормотермическая машинная перфузия (NMP)						
Olumba et al. [87] (2023)	Перфузировано: 22 Трансплантировано: 16 Использовано 72,7% органов	10/12	В течение 2 часов NMP: – Лактат перфузата менее 2,2 ммоль/л – Поток перфузии по ПА более 100 мл/мин, по ВВ – более 500 мл/мин И не менее 2 из следующих критериев: – Метаболизм глюкозы – pH перфузата >7,25, потребность в гидрокарбонате натрия менее 70 мл – Продукция желчи – АСТ перфузата менее 10 000 ед/л, АЛТ – менее 7000 ед/л – Равномерная перфузия, мягкая консистенция аллогraftа	OrganOx metra device	Эритроцитарная масса	Ни одного случая ПНФТ Ни одной смерти, связанной с трансплантатом Ни одного случая НС

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
van Leeuwen et al. [35] (2022)	Перфузировано: 54 Трансплантировано: 34 Использовано 63% органов	53/1	После 2,5 часа NMP: – Лактат <1,7 ммоль/л – pH перфузата 7,35–7,45 без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия – Продукция желчи более 10 мл, из которых более 4 за последний час – pH желчи >7,45 – Δ pH между желчью и перфузатом >0,10 – Δ бикарбонат-анионов между желчью и перфузатом >5,0 – Δ глюкозы между желчью и перфузатом <–5,0	Liver assist device	1–8-й случаи: переносчик кислорода на основе гемоглобина (НВОС), 19–54-й случаи: эритроцитарная масса	94% 1-летняя выживаемость трансплантатов 1 случай неанастомотической стриктуры (НС) 12 случаев анастомотических стриктур 4 желчных затека
Seidita et al. [88] (2022)	Перфузировано: 19 Трансплантировано: 17	3/16	– Нормализация клиренса лактата или снижение лактата вдвое на момент окончания перфузии – pH перфузата >7,3 без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия – Продукция желчи – Потоки по печеночной артерии и воротной вене (ПА и ВВ)	Не указано	Эритроцитарная масса, свежемороженая плазма	94% 1-летняя выживаемость трансплантата 1 случай РДТП
Quintini et al. [80] – Cleveland-критерии (2022)	Перфузировано: 21 Трансплантировано: 15 Использовано органов: 71%	13/8	В течение 6 часов NMP достижение 2 или более критериев из следующих: – Лактат перфузата <4,5 ммоль/л или снижение на 60% от максимального уровня в первые 4 часа – Продукция желчи более 2 мл/ч – Стабильные потоки перфузии по ПА и ВВ (>0,05 мл/мин/гр и >0,4 мл/мин/гр) – Гомогенная перфузия и мягкая консистенция	OrganOx metra device	Эритроцитарная масса	7 случаев РДТП 1 ишемическая стриктура (постановка билиарного стента) Ни одного случая ПНФТ
Zhang et al. [89] (2020)	Перфузировано: 4 Трансплантировано: 4 (ретроспективный характер) Использовано органов: 100%	3/1	В течение 4 часов NMP: – Лактат перфузата <2,5 ммоль/л – Продукция желчи – Стабильные потоки перфузии по ПА и ВВ (>150 мл/мин и >500 мл/мин) – pH перфузата >7,3 без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия	Liver Assist device	Эритроцитарная масса лейкоредуцированная, отмывые эритроциты	100% 6-месячная выживаемость трансплантата 1 случай РДТП 1 АС Ни одного случая ПНФТ либо НС
Reiling et al. [90] (2020)	Перфузировано: 10 Трансплантировано: 10 Использовано органов: 100%	5/5	После 4 часов NMP: – Лактат перфузата <2 ммоль/л в течение 2 часов – Метаболизм глюкозы, заключающийся в тенденции к снижению в течение 4 часов – Физиологическое pH без необходимости постоянной инфузии гидрокарбоната натрия – Стабильные потоки по ПА и ВВ – Гомогенная перфузия, мягкая консистенция – Продукция желчи	OrganOx metra device	Эритроцитарная масса	100% 6-месячная выживаемость трансплантата 5 случаев РДТП 1 случай АС 1 желчный затек из области билиарного анастомоза Ни одного случая ПНФТ либо НС

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
Mergental et al. [33,78] – т. н. модифицированные Birmingham-критерии (2020–2024)	Перфузировано: 31 Трансплантировано: 22 Использовано органов: 71%	14/17	В течение 4 часов NMP (в последующем – 6 часов): – Лактат перфузата $\leq 2,5$ ммоль/л И 2 и более из следующих критериев: – Продукция желчи – pH перфузата $\geq 7,3$ 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	OrganOx metra device	Эритроцитарная масса	86,4% 1-летняя выживаемость трансплантата 7 случаев РДТП 4 случая НС (потребовавшие ретрансплантации) 2 случая АС Ни одного случая ПНФТ
Cardini et al. [91] (2020)	Перфузировано: 34 Трансплантировано: 25 Использовано органов: 73%	4/30	После 2 часов NMP – 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 – «Сигналы опасности»: исключительно высокий и резко выраженный рост АСТ, АЛТ, ЛДГ	OrganOx metra device	Эритроцитарная масса	88% выживаемость трансплантатов на 20-й месяц 7 АС 3 желчных затека Ни одного случая ПНФТ либо НС
van Leeuwen et al. [58] – Groningen-критерии (2019)	Перфузировано: 16 Трансплантировано: 11 Использовано органов: 69%	16/0	После 2,5 часа NMP: – Клиренс лактата с достижением значения менее 1,7 ммоль/л – pH перфузата 7,35–7,45 без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия – Продукция желчи более 10 мл, при этом 4 мл и более за последний час – pH желчи более 7,45	Liver Assist Device	Переносчик кислорода на основе гемоглобина (НВОС)	Ни одного ПНФТ Один случай НС
Bral et al. [92] (2019)	Перфузировано: 46 Трансплантировано: 43 Использовано органов: 93%	10/33	– Уровень лактата на момент начала перфузии – Клиренс лактата – Необходимость коррекции pH раствором гидрокарбоната натрия – Ежечасная продукция желчи	OrganOx metra device	Эритроцитарная масса	100% 3-месячная выживаемость трансплантата 11 РДТП 2 НС 6 АС
Matton et al. [59] – модифицированные Groningen-критерии (2019)	Предклиническое исследование: 23 Клиническое исследование: 4/6 Использовано органов: 66%	6/0	После 2,5 часа NMP: – Клиренс лактата до значений менее 1,7 ммоль/л – pH перфузата 7,35–7,45 без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия – Продукция желчи более 10 мл – pH желчи более 7,48	Liver assist device	Переносчик кислорода на основе гемоглобина (НВОС)	Ни одного случая ПНФТ либо НС
Ceresa et al. [93] (2019)	Перфузировано: 34 Трансплантировано: 31 Использовано органов: 91%	8/23	В течение 4 часов NMP: – Клиренс лактата – Метаболизм глюкозы – Поддержание pH без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия – Продукция желчи – Уровень трансаминаз перфузата – Потоки перфузии по ПА и ВВ	OrganOx metra device	Эритроцитарная масса	Ни одного случая ПНФТ либо НС

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
De Vries et al. [49] – Groningen-критерии (2019)	Перфузировано: 7 Трансплантировано: 5 Использовано органов: 71%	7/0	После 2,5 часа NMP: – Клиренс лактата с достижением значения менее 1,7 ммоль/л – pH перфузата 7,35–7,45 без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия – Продукция желчи более 10 мл – <i>pH желчи более 7,45</i>	Liver Assist Device	Переносчик кислорода на основе гемоглобина (НВОС)	Ни одного ПНФТ Один случай НС
Watson et al. [94] – Cambridge-критерии (2018)	Перфузировано: 47 Трансплантировано: 22 Использовано органов: 47%	35/12	В течение 2 часов перфузии: – Максимальное снижение уровня лактата $\geq 4,4$ ммоль/л/кг/ч – АЛТ <600 ЕД/л на 2-м часу – pH перфузата >7,2, при этом инфузия гидрокарбонатов ≤ 30 ммоль/л – <i>Максимальный pH желчи более 7,5</i> – <i>Концентрация глюкозы в желчи ≤ 3 ммоль/л или меньше, чем в перфузате, на 10 и более ммоль/л</i> – Снижение уровня глюкозы после 2 часов перфузии или глюкоза перфузата менее 10 ммоль/л с последующим снижением во время введения 2,5 г глюкозы – АЛТ перфузата <6000 ЕД/л	OrganOx Metra device	Эритроцитарная масса лейкоредуцированная с отмытыми эритроцитами	1 случай ПНФТ 4 случая НС 1 случай РДТП 4 случая ИС
Watson et al. [84] (2017)	Перфузировано: 12 Трансплантировано: 12 Использовано органов: 100%	9/3	– Клиренс лактата – Уровень глюкозы перфузата – Поддержание pH без необходимости инфузии гидрокарбоната натрия – Уровень трансаминаз перфузата	OrganOx metra device	Эритроцитарная масса	1 случай ПНФТ 3 случая НС
Mergental et al. [95] – Birmingham-критерии (2016)	Перфузировано: 6 Трансплантировано: 5 Использовано органов: 83%	4/1	В течение 3 часов NMP: Клиренс лактата менее 2,5 ммоль/л ИЛИ продукция желчи в сочетании с двумя и более из следующих критериев: – pH перфузата более 7,3 без потребности в повторных введениях гидрокарбоната натрия – Поток перфузии по ПА и ВВ более 150 мл/мин и 500 мл/мин соответственно – Гомогенная перфузия, мягкая консистенция паренхимы	1–5 аллогraftы: Liver assist device 6 аллогraftы: OrganOx Metra device	Эритроцитарная масса	Ни одного случая ПНФТ либо НС Отсутствие осложнений, связанных с трансплантатом

Как ранее упоминалось, за счет воссоздания околофизиологических условий в ходе нормотермического режима перфузии появляется возможность оценить основные метаболические показатели и сделать заключение об их нарушении, что будет говорить о повреждении органа и его дальнейшей нежизнеспособности либо дисфункции. Различные группы исследователей по всему миру на протяжении длительного времени использовали разнообразные комбинации основных параметров, говорящих о жизнеспособности гепатоцеллюлярного и холангио-

целлюлярного звеньев аллогraftа [40, 56]. Основные критерии жизнеспособности, используемые разными группами исследователей на данный момент времени, представлены в табл. 2.

Универсальный маркер жизнеспособности гепатоцеллюлярного звена – определение уровня лактата перфузата либо его динамики относительно времени перфузии. Следует отметить тенденцию интерпретации данного критерия жизнеспособности в сторону оценки динамики снижения в сравнении с оценкой конкретных значений через различные промежу-

ки времени. Последний подход может привести к отказу от использования потенциально жизнеспособных аллографтов: так, в своей работе Ranconesi et al. продемонстрировали, что при использовании критерия оценки лактата на 6-м часе NMP из 213 аллографтов лишь 13 (6,1%) были признаны нежизнеспособными. При анализе той же выборки, руководствуясь критериями других центров, авторы продемонстрировали, что при использовании критериев Groningen нежизнеспособными оказались бы 14,6% аллографтов, а при использовании критериев Brisbane – 11,2% аллографтов. Авторы подчеркивают сопоставимые результаты использования так называемых lactate-high аллографтов [57]. Интересное наблюдение было отмечено Mergental et al.: уровень лактата 3 аллографтов, несмотря на достижение требуемой отметки менее 2,5 ммоль/л, начал расти после 2-го часа перфузии. Два органа были признаны нежизнеспособными по критерию высокого уровня лактата, а третий был трансплантирован реципиенту в связи с выполненной гепатэктомией. Реципиент на момент написания статьи жив, несмотря на развившуюся раннюю дисфункцию (АЛТ 2074 ед/л и АСТ 3031 ед/л) [33]. Так, несмотря на то что уровень лактата является одним из основных маркеров жизнеспособности, подход к интерпретации его результатов еще необходимо определить.

Оценка параметров желчи позволяет оценить жизнеспособность билиарного древа. Важно отметить, что продукция желчи как таковая – показатель функции гепатоцитов, в то время как ее состав – результат функционирования билиарного эпителия. В норме холангиоциты реабсорбируют глюкозу из желчи и секретируют в просвет протоков гидрокарбонат-анионы, создавая защитный слой (bicarbonate umbrella) вдоль поверхности желчных протоков [49]. Повышение уровня глюкозы и лактата и снижение уровня pH и гидрокарбонат-анионов говорит о поврежденном билиарном эпителии и высоком риске развития последующих ишемических осложнений. По аналогии с определением уровня лактата следует использовать не абсолютные значения параметров как критерии жизнеспособности, а показатели взаимоотношения их с аналогичными параметрами перфузата. Так, в работе van Leeuwen et al. у одного пациента сформировалась ИНХ спустя 4 месяца после ТП [58]. Примечательно, что данный пациент достиг критерия жизнеспособности холангиоцеллюлярного звена аллографта печени (уровень pH желчи 7,45). При ретроспективном анализе авторы отметили, что pH перфузата составлял 7,46. В дальнейшем авторы модифицировали свои критерии за счет необходимости расчета разницы pH между желчью и перфузатом (табл. 4). В ряде критериев оценка состава желчи не использовалась, что, например в ис-

Таблица 3

Рекомендованные режимы перфузии при гипотермической оксигенированной, нормотермической машинной перфузии и управляемом кислородном согревании

Recommended perfusion protocols for hypothermic oxygenated perfusion, normothermic machine perfusion, and controlled oxygenated rewarming

Параметр	Гипотермическая оксигенированная машинная перфузия [20, 63, 40]	Нормотермическая машинная перфузия [23, 28, 40]	Управляемое кислородное согревание [9, 42, 46]
Температура перфузата (°C)	8–10	36–38	8–10 °C изначально 12 °C через 30 минут перфузии 16 °C через 45 минут перфузии 20 °C через 60 минут перфузии Перфузия с температурой перфузата 20 °C до 90-й минуты, далее перфузия 1 литром консервирующего раствора для снижения температура до 14–16 °C перед имплантацией
Уровень оксигенации (pO ₂ , мм рт. ст.)	400–600	90–200	500
Поток, печеночная артерия (мл/мин)	40–70	>150–300	Не указано
Поток, воротная вена (мл/мин)	300–400 (до 500)	>500	Не указано
Давление, печеночная артерия (мм рт. ст.)	20–25	60–70	25
Давление, воротная вена (мм рт. ст.)	3–5	10–13	4

Таблица 4

Критерии жизнеспособности трансплантата печени группы Groningen [35] по типу «светофора». «Желтая» зона обозначает пределы пограничных значений показателей, при которых возможно использование органа, если остальные показатели находятся в «зеленой» зоне. «Красная» зона показателей соответствует недостижимым критериям жизнеспособности

The Groningen group liver transplant viability criteria [35], based on the «traffic light» system.

The criteria are divided into green, yellow, and red zones. In the yellow zone, the liver is borderline viable, meaning the organ might still be used depending on other indicators. In the green zone, the liver is considered optimal for transplantation with high viability, and the organ is ready for use. The red zone signifies that the liver does not meet essential viability criteria and is considered unsuitable for transplantation

	Параметр	«Зеленая» зона	«Желтая» зона	«Красная» зона
Гепатоцеллюлярное звено	Продукция желчи (мл)	≥10 (при этом более 4 за последний час)	5–10	<5
	Уровень лактата перфузата (ммоль/л)	<1,7	1,7–4	>4
	Уровень pH перфузата	7,35–7,45	7,25–7,35	<7,25
Холангиоцеллюлярное звено	Уровень pH желчи	>7,45	7,40–7,45	<7,40
	ΔpH	>0,10	0,05–0,10	<0,05
	ΔHCO ₃ ⁻ (ммоль/л)	>5,0	3,0–5,0	<3,0
	ΔГлюкозы (ммоль/л)	<–5,0	–3,0 до –5,0	>–3,0

следовании VITTAL, привело к развитию холангиопатии и ретрансплантации у 4 реципиентов [33, 59]. Ретроспективно было показано, что в трех случаях неанастомотические стриктуры развились у реципиентов асистолических доноров, при этом желчь характеризовалась низким pH (менее 7,65) и низким уровнем гидрокарбонатов (менее 25 ммоль/л) [33]. В своей работе Mateon et al. подчеркивают важность анализа желчи для профилактики билиарных осложнений. Так, по результатам анализа перфузии 23 аллогraftов и последующей гистологической оценке желчных протоков, авторы утверждают, что уровень гидрокарбонатов желчи более 18 ммоль/л ($p = 0,002$), pH желчи более 7,48 ($p = 0,019$), глюкозы желчи менее 16 ммоль/л ($p = 0,013$) и отношение глюкозы желчи к перфузату менее 0,67 ($p = 0,013$) сопряжены с низким повреждением желчных протоков и их использование в качестве критериев жизнеспособности холангиоцеллюлярного звена позволит избежать развития ИНХ [60].

БЕЗЫШЕМИЧЕСКАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ

Критическим моментом нормотермических способов консервации считалась необходимость повторной консервации органа методом СФХК после окончания процедуры NMP. Это ведет к повторному ИРКП, что теоретически может усилить повреждение органа. Существуют различные варианты решения этой проблемы, заключающиеся в избегании повторного охлаждения органа («non-recooling») за счет имплантации аллогraftа во время продолжающейся NMP [61, 62]. Скучные данные об эффективности этого метода (малый объем выборки – $n = 1$ и

$n = 7$, статистически не значимые различия между группами стандартной имплантации и non-recooling, $p = 0,462$) не позволяют однозначно рекомендовать какой-либо вариант как альтернативу стандартной имплантации, что может также говорить о незначительном вкладе повторного охлаждения в общее консервационное повреждение аллогraftа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на относительно недавнее внедрение в рутинную клиническую практику, машинная перфузия трансплантатов печени постепенно становится опцией выбора при консервации аллогraftов от доноров с расширенными критериями. Так, по данным UNOS в период с 2016-го по 2023 год, из 52 626 посмертных доноров печени только у 1799 (3,5%) применялась машинная перфузия. Наблюдается увеличение проводимых МП с 0,3% в 2016 году до 15,5% в 2023 году [63]. Имеющиеся на данный момент результаты применения перфузионной консервации трансплантатов печени высокого риска, сопоставимые с использованием органов стандартного риска, позволяют существенно расширить пул потенциальных доноров без характерного для данной тенденции увеличения количества осложнений и снижения выживаемости трансплантатов и реципиентов. Так, в США в 2023 году половина аллогraftов от асистолических доноров прошла кондиционирование с применением МП, при этом достигнуто улучшение показателей выживаемости трансплантата (HR 0,50, 95% ДИ 0,35–0,70, $p < 0,001$) [63,64]. Тем не менее большинство современных исследований в области машинной перфузии трансплантатов печени имеют

относительно невысокий уровень доказательности и ограниченные выборки реципиентов. Дальнейшее направление научных исследований направлено в сторону многоцентровых рандомизированных исследований, что позволит сделать перфузионную консервацию новым «золотым стандартом» для маргинальных аллографтов.

Актуальным вопросом остается селекция оптимального метода перфузии для каждого конкретно взятого аллографта. Выбор большинства центров ограничен одним видом перфузии, вследствие чего вид МП чаще всего сравнивают с СФХК, при этом существует крайне малое количество исследований, сравнивающих две перфузионные методики. Концепция *upfront* (начало перфузии аллографта в стационаре), по-видимому, не оказывает ожидаемого положительного влияния при ожидаемых стандартных сроках холодовой ишемии, однако является комплексным процессом, требующим инициации перфузии в условиях донорской базы и последующей транспортировки. NOPE и D-NOPE, будучи простым в применении и безопасным методом МП, показали отличные результаты по данным множества исследований, в том числе рандомизированных. Проблема оценки жизнеспособности на данный момент решена благодаря внедрению определения концентрации ФМН в перфузате, тем не менее роль данного метода в комплексной картине перфузионной консервации еще предстоит определить. NMP в изолированном варианте в должной мере не защищает аллографт от ИРКП, но позволяет в то же время детально оценить жизнеспособность органа. Применение NMP в режиме *upfront* не показало значимых различий с подходом *end-ischemic* [65]. Управляемое оксигенированное согревание (COR) – относительно непопулярная в изолированном варианте, но патофизиологически обоснованная опция машинной перфузии. Применение COR в режиме *end-ischemic* улучшает результаты ТП, тем не менее доказательная база ограничена малыми выборками и моноцентровым характером исследований.

Оценка жизнеспособности на этапе NMP – отдельная тема многих исследований в области МП. Становится понятно, что путь к «идеальным» критериям лежит не через конкретные значения различных показателей, а через динамику их изменения и отношения друг с другом (например, отношения pH и глюкозы желчи к аналогичным значениям перфузата). Оценка жизнеспособности холангиоцеллюлярного звена должна обязательно включаться в критерии оценки жизнеспособности для избежания увеличения количества билиарных осложнений. Очевидной является необходимость разработки универсальных критериев жизнеспособности, которая возможна только на базе многоцентровых исследований.

Отличные результаты, достигнутые при применении комбинированного протокола DHOPE-COR-NMP, открывают перспективные возможности для последующих исследований в области использования маргинальных аллографтов. Внедрение последовательной МП в концепцию длительной (более 24 часов) перфузии с целью реабилитации органов позволит расширить горизонты донорства с расширенными критериями и трансплантировать органы, сильно поврежденные изначально, но продемонстрировавшие свою жизнеспособность спустя несколько суток [55]. Повсеместное внедрение новых методик и отдаленные результаты комбинированной перфузии ожидаются всем трансплантационным сообществом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kwong AJ, Kim WR, Lake JR, Schladt DP, Schnellinger EM, Gauntt K et al. OPTN/SRTR 2022 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2024 Feb; 24 (2S1): S176–S265. doi: 10.1016/j.ajt.2024.01.014. PMID: 38431359.
2. Terrault NA, Francoz C, Berenguer M, Charlton M, Heimbach J. Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul; 21 (8): 2150–2166. doi: 10.1016/j.cgh.2023.04.005. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37084928.
3. Moein M, Bahreini A, Razavi A, Badie S, Coyle S, Abedini M et al. A Review of Long-Term Outcomes of Liver Transplantation Using Extended Criteria Donors in the United States. *J Surg Res*. 2025 Feb; 306: 561–569. doi: 10.1016/j.jss.2024.12.055. Epub 2025 Jan 31. PMID: 39892300.
4. Goldaracena N, Cullen JM, Kim DS, Ekser B, Halazun KJ. Expanding the donor pool for liver transplantation with marginal donors. *Int J Surg*. 2020 Oct; 82S: 30–35. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.05.024. Epub 2020 May 15. PMID: 32422385.
5. Briceño J, Marchal T, Padillo J, Solórzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation*. 2002 Aug 27; 74 (4): 522–526. doi: 10.1097/00007890-200208270-00015. PMID: 12352912.
6. 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 Nov; 79 (5): 1201–1213. doi: 10.1016/j.jhep.2023.05.027. Epub 2023 Jun 9. PMID: 37302578.
7. Mugaanyi J, Dai L, Lu C, Mao S, Huang J, Lu C. A Meta-Analysis and Systematic Review of Normothermic and Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation. *J Clin Med*. 2022 Dec 28; 12 (1): 235. doi:

- 10.3390/jcm12010235. PMID: 36615037; PMCID: PMC9820958.
8. Banker A, Bhatt N, Rao PS, Agrawal P, Shah M, Nayak M, Mohanka R. A Review of Machine Perfusion Strategies in Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol*. 2023 Mar-Apr; 13 (2): 335–349. doi: 10.1016/j.jceh.2022.08.001. Epub 2022 Aug 10. PMID: 36950485; PMCID: PMC10025749.
 9. Hoyer DP, Mathé Z, Gallinat A, Canbay AC, Treckmann JW, Rauen U et al. Controlled Oxygenated Rewarming of Cold Stored Livers Prior to Transplantation: First Clinical Application of a New Concept. *Transplantation*. 2016 Jan; 100 (1): 147–152. doi: 10.1097/TP.0000000000000915. PMID: 26479280.
 10. Clavien PA, Harvey PR, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies. *Transplantation*. 1992 May; 53 (5): 957–978. doi: 10.1097/00007890-199205000-00001. PMID: 1585489.
 11. Feng S. Donor intervention and organ preservation: where is the science and what are the obstacles? *Am J Transplant*. 2010 May; 10 (5): 1155–1162. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03100.x. PMID: 20420628.
 12. Maathuis MH, Leuvenink HG, Ploeg RJ. Perspectives in organ preservation. *Transplantation*. 2007 May 27; 83 (10): 1289–1298. doi: 10.1097/01.tp.0000265586.66475.cc. PMID: 17519776.
 13. Ito T, Naini BV, Markovic D, Aziz A, Younan S, Lu M et al. Ischemia-reperfusion injury and its relationship with early allograft dysfunction in liver transplant patients. *Am J Transplant*. 2021 Feb; 21 (2): 614–625. doi: 10.1111/ajt.16219. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32713098.
 14. Ghinolfi D, Melandro F, Torri F, Martinelli C, Cappello V, Babboni S et al. Extended criteria grafts and emerging therapeutics strategy in liver transplantation. The unstable balance between damage and repair. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021 Dec; 35 (4): 100639. doi: 10.1016/j.tre.2021.100639. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34303259.
 15. Hartog H, Hann A, Perera MTPR. Primary Nonfunction of the Liver Allograft. *Transplantation*. 2022 Jan 1; 106 (1): 117–128. doi: 10.1097/TP.0000000000003682. PMID: 33982912.
 16. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Markovic D, Durrongittigule W, Xia V, Kaldas FM et al. Evaluation of Early Allograft Function Using the Liver Graft Assessment Following Transplantation Risk Score Model. *JAMA Surg*. 2018 May 1; 153 (5): 436–444. doi: 10.1001/jamasurg.2017.5040. Erratum in: *JAMA Surg*. 2018 May 1; 153 (5): 498. doi: 10.1001/jamasurg.2018.1209. PMID: 29261831; PMCID: PMC6584313.
 17. Lee DD, Croome KP, Shalev JA, Musto KR, Sharma M, Keaveny AP, Taner CB. Early allograft dysfunction after liver transplantation: an intermediate outcome measure for targeted improvements. *Ann Hepatol*. 2016 Jan-Feb; 15 (1): 53–60. doi: 10.5604/16652681.1184212. PMID: 26626641.
 18. Wiemann BA, Beetz O, Weigle CA, Tessmer P, Störzer S, Kleine-Döpke D et al. Early Allograft Dysfunction after liver transplantation-definition, incidence and relevance in a single-centre analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2025 Feb 19; 410 (1): 76. doi: 10.1007/s00423-025-03633-8. PMID: 39969574; PMCID: PMC11839853.
 19. Mourad MM, Algarni A, Liossis C, Bramhall SR. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014 May 28; 20 (20): 6159–6169. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6159. PMID: 24876737; PMCID: PMC4033454.
 20. Fasullo M, Ghazaleh S, Sayeh W, Vachhani R, Chkhikvadze T, Gonda T et al. Prognostic Factors for Non-anastomotic Biliary Strictures Following Adult Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2023 Jun; 68 (6): 2683–2694. doi: 10.1007/s10620-023-07861-0. Epub 2023 Feb 9. PMID: 36757492.
 21. Jay CL, Lyuksemburg V, Ladner DP, Wang E, Cacedo JC, Holl JL et al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2011 Feb; 253 (2): 259–264. doi: 10.1097/SLA.0b013e318204e658. PMID: 21245668.
 22. Viana P, Castillo-Flores S, Mora MMR, Cabral TDD, Martins PN, Kueht M 2nd, Faria I. Normothermic Machine Perfusion vs. Static Cold Storage in Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Artif Organs*. 2025 Jan 30. doi: 10.1111/aor.14960. Online ahead of print. PMID: 39887468.
 23. Tingle SJ, Dobbins JJ, Thompson ER, Figueiredo RS, Mahendran B, Pandanaboyana S, Wilson C. Machine perfusion in liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Sep 12; 9 (9): CD014685. doi: 10.1002/14651858.CD014685.pub2. PMID: 37698189; PMCID: PMC10496129.
 24. Grąt M, Morawski M, Zhyloko A, Rykowski P, Krasno-dębski M, Wyporski A et al. Routine End-ischemic Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion in Liver Transplantation From Donors After Brain Death: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2023 Nov 1; 278 (5): 662–668. doi: 10.1097/SLA.0000000000006055. Epub 2023 Jul 27. PMID: 37497636.
 25. Schlegel A, Kron P, Dutkowski P. Hypothermic Oxygenated Liver Perfusion: Basic Mechanisms and Clinical Application. *Curr Transplant Rep*. 2015; 2 (1): 52–62. doi: 10.1007/s40472-014-0046-1. PMID: 26097802; PMCID: PMC4469295.
 26. Schlegel A, Muller X, Mueller M, Stepanova A, Kron P, de Rougemont O et al. Hypothermic oxygenated perfusion protects from mitochondrial injury before liver transplantation. *EBioMedicine*. 2020 Oct; 60: 103014. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103014. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32979838; PMCID: PMC7519249.
 27. 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 Feb; 10 (2): 372–381. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02932.x. Epub 2009 Dec 2. PMID: 19958323.
 28. Ghinolfi D, Rreka E, De Tata V, Franzini M, Pezzati D, Fierabracci V et al. Pilot, Open, Randomized, Prospec-

- tive Trial for Normothermic Machine Perfusion Evaluation in Liver Transplantation From Older Donors. *Liver Transpl.* 2019 Mar; 25 (3): 436–449. doi: 10.1002/lt.25362. PMID: 30362649.
29. Panayotova GG, Lunsford KE, Quillin RC 3rd, Rana A, Agopian VG, Lee-Riddle GS et al. Portable hypothermic oxygenated machine perfusion for organ preservation in liver transplantation: A randomized, open-label, clinical trial. *Hepatology.* 2024 May 1; 79 (5): 1033–1047. doi: 10.1097/HEP.0000000000000715. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38090880; PMCID: PMC11019979.
 30. Van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, van den Berg AP, Cortes Cerisuelo M, Darwish Murad S et al. Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation – A Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2021 Apr 15; 384 (15): 1391–1401. doi: 10.1056/NEJMoa2031532. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33626248.
 31. Koch DT, Tamai M, Schirren M, Drefs M, Jacobi S, Lange CM et al. Mono-HOPE Versus Dual-HOPE in Liver Transplantation: A Propensity Score-Matched Evaluation of Early Graft Outcome. *Transpl Int.* 2025 Feb 5; 38: 13891. doi: 10.3389/ti.2025.13891. PMID: 39974599; PMCID: PMC11835512.
 32. De Vries Y, Brüggewirth IMA, Karangwa SA, von Meijenfeldt FA, van Leeuwen OB, Burlage LC et al. Dual Versus Single Oxygenated Hypothermic Machine Perfusion of Porcine Livers: Impact on Hepatobiliary and Endothelial Cell Injury. *Transplant Direct.* 2021 Aug 5; 7 (9): e741. doi: 10.1097/TXD.0000000000001184. PMID: 34386578; PMCID: PMC8354629.
 33. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, Perera MTPR, Boteon YL, Attard J et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nat Commun.* 2020 Jun 16; 11 (1): 2939. doi: 10.1038/s41467-020-16251-3. PMID: 32546694; PMCID: PMC7298000.
 34. Chapman WC, Barbas AS, D'Alessandro AM, Vianina R, Kubal CA, Abt P et al. Normothermic Machine Perfusion of Donor Livers for Transplantation in the United States: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2023 Nov 1; 278 (5): e912–e921. doi: 10.1097/SLA.0000000000005934. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37389552.
 35. 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 Jun; 22 (6): 1658–1670. doi: 10.1111/ajt.17022. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35286759; PMCID: PMC9325426.
 36. Patrono D, De Carlis R, Gambella A, Farnesi F, Podesità A, Lauterio A et al. Viability assessment and transplantation of fatty liver grafts using end-ischemic normothermic machine perfusion. *Liver Transpl.* 2023 May 1; 29 (5): 508–520. doi: 10.1002/lt.26574. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36117430; PMCID: PMC10106107.
 37. Caballero-Marcos A, Rodríguez-Bachiller L, Baroja-Mazo A, Morales Á, Fernández-Cáceres P, Fernández-Martínez M et al. Dynamics of Ischemia/Reperfusion Injury Markers During Normothermic Liver Machine Perfusion. *Transplant Direct.* 2024 Nov 14; 10 (12): e1728. doi: 10.1097/TXD.0000000000001728. PMID: 39553741; PMCID: PMC11567704.
 38. Ceresa CDL, Nasralla D, Pollok JM, Friend PJ. Machine perfusion of the liver: applications in transplantation and beyond. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Mar; 19 (3): 199–209. doi: 10.1038/s41575-021-00557-8. Epub 2022 Jan 7. PMID: 34997204.
 39. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature.* 2018 May; 557 (7703): 50–56. doi: 10.1038/s41586-018-0047-9. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29670285.
 40. Jeddou H, Tzedakis S, Chaouch MA, Sulpice L, Samson M, Boudjema K. Viability Assessment During Normothermic Machine Liver Perfusion: A Literature Review. *Liver Int.* 2025 Feb; 45 (2): e16244. doi: 10.1111/liv.16244. PMID: 39821671; PMCID: PMC11740183.
 41. Orman ES, Mayorga ME, Wheeler SB, Townsley RM, Toro-Diaz HH, Hayashi PH, Barritt AS 4th. Declining liver graft quality threatens the future of liver transplantation in the United States. *Liver Transpl.* 2015 Aug; 21 (8): 1040–1050. doi: 10.1002/lt.24160. PMID: 25939487; PMCID: PMC4566853.
 42. Hoyer DP, Paul A, Luer S, Reis H, Efferz P, Minor T. End-ischemic reconditioning of liver allografts: Controlling the rewarming. *Liver Transpl.* 2016 Sep; 22 (9): 1223–1230. doi: 10.1002/lt.24515. PMID: 27398813.
 43. von Horn C, Baba HA, Hannaert P, Hauet T, Leuvenink H, Paul A et al. Controlled oxygenated rewarming up to normothermia for pretransplant reconditioning of liver grafts. *Clin Transplant.* 2017 Nov; 31 (11). doi: 10.1111/ctr.13101. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28871615.
 44. Minor T, Efferz P, Fox M, Wohlschlaeger J, Luer B. Controlled oxygenated rewarming of cold stored liver grafts by thermally graduated machine perfusion prior to reperfusion. *Am J Transplant.* 2013 Jun; 13 (6): 1450–1460. doi: 10.1111/ajt.12235. Epub 2013 Apr 25. PMID: 23617781.
 45. Minor T, von Horn C, Zlatev H, Saner F, Grawe M, Luer B et al. Controlled oxygenated rewarming as novel end-ischemic therapy for cold stored liver grafts. A randomized controlled trial. *Clin Transl Sci.* 2022 Dec; 15 (12): 2918–2927. doi: 10.1111/cts.13409. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36251938; PMCID: PMC9747115.
 46. Hoyer DP, Paul A, Minor T. Prediction of Hepatocellular Preservation Injury Immediately Before Human Liver Transplantation by Controlled Oxygenated Rewarming. *Transplant Direct.* 2016 Dec 12; 3 (1): e122. doi: 10.1097/TXD.0000000000000636. PMID: 28349122; PMCID: PMC5361565.
 47. Jeddou H, Tzedakis S, Boudjema K. Biliary tract viability assessment and sequential hypothermic-normothermic perfusion in liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2024 Jun 1; 13 (3): 505–508. doi: 10.21037/hbsn-24-144. Epub 2024 May 23. PMID: 38911200; PMCID: PMC11190507.

48. Boteon YL, Laing RW, Schlegel A, Wallace L, Smith A, Attard J et al. Combined Hypothermic and Normothermic Machine Perfusion Improves Functional Recovery of Extended Criteria Donor Livers. *Liver Transpl.* 2018 Dec; 24 (12): 1699–1715. doi: 10.1002/lt.25315. PMID: 30058119; PMCID: PMC6588092.
49. De Vries Y, Matton APM, Nijsten MWN, Werner MJM, van den Berg AP, de Boer MT et al. Pretransplant sequential hypo- and normothermic machine perfusion of suboptimal livers donated after circulatory death using a hemoglobin-based oxygen carrier perfusion solution. *Am J Transplant.* 2019 Apr; 19 (4): 1202–1211. doi: 10.1111/ajt.15228. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30588774; PMCID: PMC6590255.
50. Goumard C, Savier E, Danion J, Pelissie J, Legallais C, Scatton O. Cold-to-warm machine perfusion of the liver: a novel circuit for an uninterrupted combined perfusion protocol. *HPB (Oxford).* 2020 Jun; 22 (6): 927–933. doi: 10.1016/j.hpb.2020.04.001. Epub 2020 May 12. PMID: 32409166.
51. Patrono D, De Stefano N, Rigo F, Cussa D, Romagnoli R. Some like it hot. Utility and mechanisms of ex-situ normothermic machine perfusion of the liver. *EJT.* 2023; 1: 92–112. <https://doi.org/10.57603/EJT-012>.
52. De Vries Y, Berendsen TA, Fujiyoshi M, van den Berg AP, Blokzijl H, de Boer MT et al. Transplantation of high-risk donor livers after resuscitation and viability assessment using a combined protocol of oxygenated hypothermic, rewarming and normothermic machine perfusion: study protocol for a prospective, single-arm study (DHOPE-COR-NMP trial). *BMJ Open.* 2019 Aug 15; 9 (8): e028596. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028596. PMID: 31420387; PMCID: PMC6701560.
53. Patrono D, Catalano G, Rizza G, Lavorato N, Berchialla P, Gambella A et al. Perfusate Analysis During Dual Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion of Liver Grafts: Correlations With Donor Factors and Early Outcomes. *Transplantation.* 2020 Sep; 104 (9): 1929–1942. doi: 10.1097/TP.0000000000003398. PMID: 32769628.
54. Eden J, Thorne AM, Bodewes SB, Patrono D, Roggio D, Breuer E et al. Assessment of liver graft quality during hypothermic oxygenated perfusion: The first international validation study. *J Hepatol.* 2025 Mar; 82 (3): 523–534. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.030. Epub 2024 Sep 7. PMID: 39251091; PMCID: PMC11830552.
55. Sousa Da Silva RX, Weber A, Dutkowski P, Clavien PA. Machine perfusion in liver transplantation. *Hepatology.* 2022 Nov; 76 (5): 1531–1549. doi: 10.1002/hep.32546. Epub 2022 May 17. PMID: 35488496.
56. Groen PC, van Leeuwen OB, de Jonge J, Porte RJ. Viability assessment of the liver during ex-situ machine perfusion prior to transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2024 Aug 1; 29 (4): 239–247. doi: 10.1097/MOT.0000000000001152. Epub 2024 May 17. PMID: 38764406; PMCID: PMC11224566.
57. Panconesi R, Shanmugarajah K, Satish S, Zhang M, Wehrle C, Jiao C et al. Rethinking Lactate's Role as a Post-Transplant Outcome Predictor During Normothermic Machine Perfusion: Science or Speculation? *Am J Transplant.* 2025 Jan; 25 (1 Suppl 1): S126.
58. Van Leeuwen OB, de Vries Y, Fujiyoshi M, Nijsten MWN, Ubbink R, Pelgrim GJ et al. Transplantation of High-risk Donor Livers After Ex Situ Resuscitation and Assessment Using Combined Hypo- and Normothermic Machine Perfusion: A Prospective Clinical Trial. *Ann Surg.* 2019 Nov; 270 (5): 906–914. doi: 10.1097/SLA.0000000000003540. PMID: 31633615.
59. Matton APM, de Vries Y, Burlage LC, van Rijn R, Fujiyoshi M, de Meijer VE et al. Biliary Bicarbonate, pH, and Glucose Are Suitable Biomarkers of Biliary Viability During Ex Situ Normothermic Machine Perfusion of Human Donor Livers. *Transplantation.* 2019 Jul; 103 (7): 1405–1413. doi: 10.1097/TP.0000000000002500. PMID: 30395120; PMCID: PMC6613725.
60. Chen Z, Hong X, Huang S, Wang T, Ma Y, Guo Y et al. Continuous Normothermic Machine Perfusion for Renovation of Extended Criteria Donor Livers Without Recooling in Liver Transplantation: A Pilot Experience. *Front Surg.* 2021 May 24; 8: 638090. doi: 10.3389/fsurg.2021.638090. PMID: 34109206; PMCID: PMC8180843.
61. Chen Z, Wang T, Chen C, Zhao Q, Ma Y, Guo Y et al. Transplantation of Extended Criteria Donor Livers Following Continuous Normothermic Machine Perfusion Without Recooling. *Transplantation.* 2022 Jun 1; 106 (6): 1193–1200. doi: 10.1097/TP.0000000000003945. Epub 2022 Sep 7. PMID: 34495016; PMCID: PMC9128617.
62. Ju W, Chen Z, Zhao Q, Zhang Y, Huang C, Wang L et al. Non-re-cooling implantation of marginal liver graft after machine perfusion: report of a case. *Ann Transl Med.* 2020 Nov; 8 (21): 1465. doi: 10.21037/atm-20-2774. PMID: 33313210; PMCID: PMC7723619.
63. Zhou AL, Akbar AF, Ruck JM, Weeks SR, Wesson R, Ottmann SE et al. Use of Ex Situ Machine Perfusion for Liver Transplantation: The National Experience. *Transplantation.* 2024 Dec 26. doi: 10.1097/TP.0000000000005290. Epub ahead of print. PMID: 39724135.
64. Dutkowski P, Guarrera JV, de Jonge J, Martins PN, Porte RJ, Clavien PA. Evolving Trends in Machine Perfusion for Liver Transplantation. *Gastroenterology.* 2019 May; 156 (6): 1542–1547. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.037. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30660724.
65. Jakubauskas M, Jakubauskiene L, Leber B, Strupas K, Stiegler P, Schemmer P. Machine Perfusion in Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Visc Med.* 2022 Aug; 38 (4): 243–254. doi: 10.1159/000519788. Epub 2021 Nov 8. PMID: 36160822; PMCID: PMC9421699.
66. Henry SD, Nachber E, Tulipan J, Stone J, Bae C, Reznik L et al. Hypothermic machine preservation reduces molecular markers of ischemia/reperfusion injury in human liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012 Sep; 12 (9): 2477–2486. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04086.x. Epub 2012 May 17. PMID: 22594953.
67. Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Reznik E, Musat C, Lukose TI et al. Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of «orphan» extended

- criteria donor livers. *Am J Transplant.* 2015 Jan; 15 (1): 161–169. doi: 10.1111/ajt.12958. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25521639.
68. Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I et al. First Comparison of Hypothermic Oxygenated PERfusion Versus Static Cold Storage of Human Donation After Cardiac Death Liver Transplants: An International-matched Case Analysis. *Ann Surg.* 2015 Nov; 262 (5): 764–770; discussion 770–771. doi: 10.1097/SLA.0000000000001473. PMID: 26583664.
 69. Van Rijn R, Karimian N, Matton APM, Burlage LC, Westerkamp AC, van den Berg AP et al. Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. *Br J Surg.* 2017 Jun; 104 (7): 907–917. doi: 10.1002/bjs.10515. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28394402; PMCID: PMC5484999.
 70. Patrono D, Surra A, Catalano G, Rizza G, Berchialla P, Martini S et al. Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion of Liver Grafts from Brain-Dead Donors. *Sci Rep.* 2019 Jun 27; 9 (1): 9337. doi: 10.1038/s41598-019-45843-3. PMID: 31249370; PMCID: PMC6597580.
 71. Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M, Muellhaupt B, Perera MTPR, Isaac JR et al. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *J Hepatol.* 2019 Jan; 70 (1): 50–57. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.005. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30342115.
 72. Ravaioli M, De Pace V, Angeletti A, Comai G, Vasuri F, Baldassarre M et al. Hypothermic Oxygenated New Machine Perfusion System in Liver and Kidney Transplantation of Extended Criteria Donors: First Italian Clinical Trial. *Sci Rep.* 2020 Apr 8; 10 (1): 6063. doi: 10.1038/s41598-020-62979-9. Erratum in: *Sci Rep.* 2020 Sep 1; 10 (1): 14658. doi: 10.1038/s41598-020-70620-y. PMID: 32269237; PMCID: PMC7142134.
 73. Rayar M, Beaurepaire JM, Bajoux E, Hamonic S, Renard T, Locher C et al. Hypothermic Oxygenated Perfusion Improves Extended Criteria Donor Liver Graft Function and Reduces Duration of Hospitalization Without Extra Cost: The PERPHO Study. *Liver Transpl.* 2021 Feb; 27 (3): 349–362. doi: 10.1002/lt.25955. PMID: 33237618.
 74. Czigany Z, Pratschke J, Froněk J, Guba M, Schöning W, Raptis DA et al. Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion Reduces Early Allograft Injury and Improves Post-transplant Outcomes in Extended Criteria Donation Liver Transplantation From Donation After Brain Death: Results From a Multicenter Randomized Controlled Trial (HOPE ECD-DBD). *Ann Surg.* 2021 Nov 1; 274 (5): 705–712. doi: 10.1097/SLA.0000000000005110. PMID: 34334635
 75. Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, Heaton N, Mirza D, Perera MT et al. Liver Transplantation After Ex Vivo Normothermic Machine Preservation: A Phase 1 (First-in-Man) Clinical Trial. *Am J Transplant.* 2016 Jun; 16 (6): 1779–1787. doi: 10.1111/ajt.13708. Epub 2016 Mar 7. PMID: 26752191.
 76. Selzner M, Goldaracena N, Echeverri J, Kathis JM, Linares I, Selzner N et al. Normothermic ex vivo liver perfusion using steen solution as perfusate for human liver transplantation: First North American results. *Liver Transpl.* 2016 Nov; 22 (11): 1501–1508. doi: 10.1002/lt.24499. PMID: 27339754.
 77. Bral M, Gala-Lopez B, Bigam D, Kneteman N, Malcolm A, Livingstone S et al. Preliminary Single-Center Canadian Experience of Human Normothermic Ex Vivo Liver Perfusion: Results of a Clinical Trial. *Am J Transplant.* 2017 Apr; 17 (4): 1071–1080. doi: 10.1111/ajt.14049. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27639262.
 78. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, Clarke G, Boateon YL, Barton D et al. Discarded livers tested by normothermic machine perfusion in the VITTAL trial: Secondary end points and 5-year outcomes. *Liver Transpl.* 2024 Jan 1; 30 (1): 30–45. doi: 10.1097/LVT.0000000000000270. Epub 2023 Dec 15. PMID: 38109282.
 79. Liu Q, Hassan A, Pezzati D, Soliman B, Lomaglio L, Grady P et al. Ex Situ Liver Machine Perfusion: The Impact of Fresh Frozen Plasma. *Liver Transpl.* 2020 Feb; 26 (2): 215–226. doi: 10.1002/lt.25668. PMID: 31642164.
 80. Quintini C, Del Prete L, Simioni A, Del Angel L, Diago Uso T, D'Amico G et al. Transplantation of declined livers after normothermic perfusion. *Surgery.* 2022 Mar; 171 (3): 747–756. doi: 10.1016/j.surg.2021.10.056. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35065791.
 81. Markmann JF, Vagefi PA, MacConmara MP. Normothermic Machine Perfusion Increases Donor Liver Use. *JAMA Surg.* 2022 Aug 1; 157 (8): 742–743. doi: 10.1001/jamasurg.2022.1424. PMID: 35507357.
 82. Liu Q, Del Prete L, Ali K, Grady P, Bilancini M, Etterling J et al. Sequential hypothermic and normothermic perfusion preservation and transplantation of expanded criteria donor livers. *Surgery.* 2023 Mar; 173 (3): 846–854. doi: 10.1016/j.surg.2022.07.035. Epub 2022 Oct 24. PMID: 36302699.
 83. Thorne AM, Wolters JC, Lascaris B, Bodewes SB, Lantinga VA, van Leeuwen OB et al. Bile proteome reveals biliary regeneration during normothermic preservation of human donor livers. *Nat Commun.* 2023 Nov 30; 14 (1): 7880. doi: 10.1038/s41467-023-43368-y. PMID: 38036513; PMCID: PMC10689461.
 84. Magistri P, Zamboni S, Catellani B, Guidetti C, Esposito G, Caracciolo D et al. Sequential Hypothermic and Normothermic Machine Perfusion of Extended Criteria Donors in Liver Transplantation: A Single-Center Preliminary Experience. *Artif Organs.* 2025 Feb 19. doi: 10.1111/aor.14936. Epub ahead of print. PMID: 39969150.
 85. Eden J, Breuer E, Birrer D, Müller M, Pfister M, Mayr H et al. Screening for mitochondrial function before use-routine liver assessment during hypothermic oxygenated perfusion impacts liver utilization. *EBioMedicine.* 2023 Dec; 98: 104857. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104857. Epub 2023 Oct 31. PMID: 37918219; PMCID: PMC10641151.

86. Muller X, Schlegel A, Kron P, Eshmuminov D, Würdinger M, Meierhofer D et al. Novel Real-time Prediction of Liver Graft Function During Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion Before Liver Transplantation. *Ann Surg.* 2019 Nov; 270 (5): 783–790. doi: 10.1097/SLA.0000000000003513. PMID: 31592808.
87. Olumba FC, Zhou F, Park Y, Chapman WC; RESTORE Investigators Group. Normothermic Machine Perfusion for Declined Livers: A Strategy to Rescue Marginal Livers for Transplantation. *J Am Coll Surg.* 2023 Apr 1; 236 (4): 614–625. doi: 10.1097/XCS.0000000000000555. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36728302.
88. Seidita A, Longo R, Di Francesco F, Tropea A, Calamia S, Panarello G et al. The use of normothermic machine perfusion to rescue liver allografts from expanded criteria donors. *Updates Surg.* 2022 Feb; 74 (1): 193–202. doi: 10.1007/s13304-021-01169-2. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34542843.
89. Zhang Z, Ju W, Tang Y, Wang L, Zhu C, Gao N et al. First Preliminary Experience with Preservation of Liver Grafts from Extended-Criteria Donors by Normothermic Machine Perfusion in Asia. *Ann Transplant.* 2020 Apr 21; 25: e921529. doi: 10.12659/AOT.921529. PMID: 32312947; PMCID: PMC7193227.
90. Reiling J, Butler N, Simpson A, Hodgkinson P, Campbell C, Lockwood D et al. Assessment and Transplantation of Orphan Donor Livers: A Back-to-Base Approach to Normothermic Machine Perfusion. *Liver Transpl.* 2020 Dec; 26 (12): 1618–1628. doi: 10.1002/lt.25850. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32682340.
91. Cardini B, Oberhuber R, Fodor M, Hautz T, Margreiter C, Resch T et al. Clinical Implementation of Prolonged Liver Preservation and Monitoring Through Normothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation. *Transplantation.* 2020 Sep; 104 (9): 1917–1928. doi: 10.1097/TP.0000000000003296. PMID: 32371845.
92. Bral M, Dajani K, Leon Izquierdo D, Bigam D, Kneteman N, Ceresa CDL et al. A Back-to-Base Experience of Human Normothermic Ex Situ Liver Perfusion: Does the Chill Kill? *Liver Transpl.* 2019 Jun; 25 (6): 848–858. doi: 10.1002/lt.25464. PMID: 30938039.
93. Ceresa CDL, Nasralla D, Watson CJE, Butler AJ, Cousios CC, Crick K et al. Transient Cold Storage Prior to Normothermic Liver Perfusion May Facilitate Adoption of a Novel Technology. *Liver Transpl.* 2019 Oct; 25 (10): 1503–1513. doi: 10.1002/lt.25584. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31206217.
94. Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Pley C, Randle L, Fear C, Crick K et al. Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation. *Am J Transplant.* 2018 Aug; 18 (8): 2005–2020. doi: 10.1111/ajt.14687. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29419931; PMCID: PMC6099221.
95. Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Randle LV, Gimson AE, Brais R, Klinck JR et al. Normothermic Perfusion in the Assessment and Preservation of Declined Livers Before Transplantation: Hyperoxia and Vasoplegia-Important Lessons From the First 12 Cases. *Transplantation.* 2017 May; 101 (5): 1084–1098. doi: 10.1097/TP.0000000000001661. PMID: 28437389; PMCID: PMC5642347.

Статья поступила в редакцию 8.04.2025 г.
The article was submitted to the journal on 8.04.2025