

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-4-8-23

КОМБИНИРОВАННАЯ МАШИННАЯ ПЕРФУЗИЯ И БЕЗЫШЕМИЧЕСКАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ОТ ДОНОРОВ ВЫСОКОГО РИСКА: ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В РОССИИ

*М.А. Болдырев¹, А.Р. Монахов^{1, 2}, Н.В. Грудинин¹, В.К. Богданов¹, С.И. Зубенко¹,
В.Р. Салимов¹, Д.М. Бондаренко¹, Н.П. Можейко¹, Н.М. Юсуф¹, М.Г. Минина^{1, 3},
О.М. Цибульникова^{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

³ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Цель: оценить эффективность и безопасность сочетания комбинированной последовательной гипотермической (D-HOPE-COR) и нормотермической машинной перфузии (NMP) и безышемической имплантации (IFLI) трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями высокого риска. **Материалы и методы.** В работе описаны два случая трансплантации печени с использованием комбинированного протокола D-HOPE-COR-NMP-IFLI, проведенные в мае и июне 2025 года в НМИЦ ТИО. Аллографты были получены от доноров с расширенными критериями (ДРК) со смертью головного мозга. Перфузия проводилась с использованием аппарата ИК после предшествующего периода статической фармакохолодовой консервации (СФХК). Аллографты печени были успешно трансплантированы реципиентам в условиях продолжающейся нормотермической машинной перфузии после достижения ими критериев жизнеспособности. Воспроизводимость и безопасность выполнения IFLI в составе комбинированного протокола оценивалась путем сбора и описательного анализа интра- и послеоперационных показателей реципиентов, характеристик доноров и параметров перфузии. **Результаты.** В обоих случаях трансплантаты достигли критериев жизнеспособности, несмотря на высокий уровень макровезикулярного стеатоза (95 и 80% соответственно). В случае № 1 аллографт достиг всех критериев жизнеспособности к 4-му часу NMP. В случае № 2 отмечался субоптимальный клиренс лактата (допустимый показатель 4,1 ммоль/л отмечался только через 6 часов перфузии). В обоих случаях не наблюдалось постреперфузионного синдрома и гемодинамической реакции реципиента на реперфузию трансплантата. Оба реципиента достигли критериев ранней дисфункции аллографта печени (уровень цитолиза 6562,9 и 1610,4 ед/л и 3822 и 2662 ед/л соответственно). Реципиенты были выписаны на 17-е и 34-е послеоперационные сутки без серьезных осложнений (Clavien-Dindo ≥3b). Срок наблюдения составил 4 и 5 месяцев; не было отмечено осложнений, причиной которых стал трансплантат либо метод консервации. **Заключение.** Комбинированная машинная перфузия, дополненная безышемической имплантацией печени, – эффективный и безопасный метод динамической консервации, позволяющий использовать трансплантаты печени от ДРК за счет минимизации ишемико-реперфузионного повреждения.

Ключевые слова: трансплантация печени, машинная перфузия, ранняя дисфункция трансплантата, расширенные критерии донорства и донора.

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: comex.ksb@gmail.com

COMBINED MACHINE PERFUSION AND ISCHEMIA-FREE IMPLANTATION OF LIVERS FROM HIGH-RISK DONORS: FIRST EXPERIENCE IN RUSSIA

M.A. Boldyrev¹, A.R. Monakhov^{1, 2}, N.V. Grudinin¹, V.K. Bogdanov¹, S.I. Zubenko¹, V.R. Salimov¹, D.M. Bondarenko¹, N.P. Mozheiko¹, N.M. Yusuf¹, M.G. Minina^{1, 3}, O.M. Tsirulnikova^{1, 2}, S.V. Gautier^{1, 2}

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

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³ Botkin Hospital, Moscow, Russian Federation

Objective: to assess the efficacy and safety of combining sequential dual hypothermic oxygenated machine perfusion (DHOPE), controlled oxygenated rewarming (COR), and normothermic machine perfusion (NMP) with ischemia-free liver implantation (IFLI) for transplants obtained from high-risk expanded criteria donors (ECDs).

Materials and methods. The study presents two cases of liver transplantation performed using the combined DHOPE-COR-NMP-IFLI protocol in May and June 2025 at the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. Liver allografts were procured from brain-dead ECDs. Perfusion was carried out using a cardiopulmonary bypass (CPB) machine following a period of static cold storage (SCS). The allografts were subsequently transplanted into recipients under continuous NMP after meeting viability criteria. The reproducibility and safety of the IFLI approach within the combined protocol were evaluated through descriptive analysis of donor characteristics, perfusion parameters, and intra- and postoperative outcomes in the recipients. **Results.** In both cases, the grafts met the established viability criteria despite pronounced macrovesicular steatosis (95% and 80%, respectively). In Case No. 1, all viability parameters were achieved after 4 hours of NMP. In Case No. 2, lactate clearance was suboptimal, reaching the acceptable threshold of 4.1 mmol/L only after 6 hours of perfusion. No post-perfusion syndrome or hemodynamic instability occurred in either recipient during graft reperfusion. Both recipients met the criteria for early allograft dysfunction, with cytolytic levels of 6562.9 and 1610.4 U/L, and 3822 and 2662 U/L, respectively. The recipients were discharged on postoperative days 17 and 34 without serious complications (Clavien–Dindo \geq IIIb). At 4- and 5-month follow-up, no transplant- or preservation-related complications were observed. **Conclusion.** The combined application of sequential machine perfusion (DHOPE-COR and NMP) with IFLI is a safe and effective dynamic preservation strategy. This approach enables the successful use of liver grafts from ECDs by minimizing ischemia–reperfusion injury.

Keywords: liver transplantation, machine perfusion, early graft dysfunction, expanded criteria donors.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение донорского пула за счет расширения донорских критериев является эффективной стратегией в ответ на растущее несоответствие между числом доступных для трансплантации органов и количеством нуждающихся в них потенциальных реципиентов [1, 2]. Расширение критериев пригодности аллографтов привело, с одной стороны, к ожидаемому снижению смертности в листах ожидания и субкомпенсации имеющегося дефицита, а с другой – к менее благоприятным результатам трансплантации [3–5]. Машинная перфузия стала инструментом, позволившим не только «реанимировать» субоптимальный орган от последствий ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП), но и оценить его жизнеспособность до трансплантации [6–8].

Комбинированные протоколы машинной перфузии, практически нивелируя недостатки каждой из входящих в нее методик, оставляют нетронутым один важный аспект, заключающийся в необходимости

повторной статической фармакохолодовой консервации (СФХК) органа после сеанса нормотермической машинной перфузии (NMP) непосредственно перед процессом имплантации [12]. Так называемое повторное холодовое (recooling) повреждение, возникающее в результате этого маневра, по всей видимости, имеет возрастающее значение с увеличением степени маргинальности донорского органа из-за повторного охлаждения, короткого времени холодовой ишемии, сменяющейся тепловой ишемией и, наконец, реперфузией [9–11]. Cirelli et al. в своей работе описывают два случая трансплантации аллографтов от асистолических доноров с выраженным макровезикулярным стеатозом (более 60% и более 30%) после комбинированной машинной перфузии. Несмотря на то что оба органа достигли довольно строгих принятых в центре критериев жизнеспособности, одному пациенту потребовалась ретрансплантация на 17-й послеоперационный день, а второй реципиент перенес острое почечное повреждение и острую дыхательную недостаточность. Авторы за-

ключают, что трансплантация органов с выраженным стеатозом остается «занятием, связанным с риском» из-за непредсказуемого поведения даже после оценки жизнеспособности на этапе NMP [13]. Patrono et al. сообщают о двух случаях первичного нефункционирования трансплантатов (ПНФТ) с макровезикулярным стеатозом 30 и 50% после сеанса NMP. Оба аллографта демонстрировали субоптимальный клиренс лактата перфузата при достигнутых остальных критериях жизнеспособности. Авторы заключают, что, несмотря на потенциальную возможность трансплантации аллографтов печени с высоким (>30%) уровнем стеатоза, оценка жизнеспособности таких органов является сложным моментом, требующим строгого подхода из-за случаев первичного нефункционирования при либерализации критериев [14, 15].

Основываясь на работах, посвященных безышемической имплантации печени (ischemia-free liver transplantation, IFLT), можно предположить, что полное исключение ишемии позволяет безопасно использовать аллографты даже со стеатозом более 80–90% с минимальным повреждением трансплантата. Сокращение IFLT до имплантации печени без ишемии, то есть без донорского этапа перфузии, по-видимому, является малоизученным компромиссом для центров, где нет возможности технически осуществить IFLT [16].

Тем не менее во всех вышеуказанных работах использовалась изолированная нормотермическая машинная перфузия (NMP) после периода холодовой ишемии (end-ischemic подход), что само по себе вызывает ИРП в аллографте печени и не защищает должным образом от последствий статической консервации и реперфузии [17, 18]. С другой стороны, использование комбинированного протокола,

включающего в себя D-HOPE (этап «реанимации» органа после периода СФХК), COR (переход между двумя температурными режимами) и NMP (развернутая оценка жизнеспособности), позволяет относительно безопасно пересаживать органы высокого риска, в том числе от асистолических доноров, не компрометируя при этом результаты трансплантации [12]. Сочетание комбинированного протокола DHOPE-COR-NMP и IFLI позволило бы извлечь максимальную пользу из каждой методики и обеспечить безопасную трансплантацию аллографтов печени высокого риска. На момент написания статьи нами не было найдено работ, посвященных комбинации использования вышеуказанных методик.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

Во всех случаях аллографты печени поступили в НМИЦ ТИО после отклонения другими трансплантационными центрами согласно аллокационному алгоритму. Протокол машинной консервации включал в себя двойную гипотермическую оксигенированную машинную перфузию (dual hypothermic oxygenated perfusion, D-HOPE) на первом этапе, управляемое кислородное согревание (controlled oxygenated rewarming, COR) на втором этапе и нормотермическую машинную перфузию для оценки жизнеспособности трансплантата печени на третьем этапе (протокол DHOPE-COR-NMP). Модифицированные критерии жизнеспособности НМИЦ ТИО (табл. 1) были достигнуты всеми трансплантатами, в результате чего все аллографты были признаны пригодными к трансплантации. Учитывая группу высокого риска и индивидуальные особенности каждого органа, было принято решение об использовании безышемической имплантации печени вместо классической конверсии на СФХК для последующей имплантации.

Таблица 1

Критерии жизнеспособности трансплантатов печени во время нормотермической машинной перфузии

Criteria for liver graft viability during normothermic machine perfusion

Критерии жизнеспособности трансплантата печени (оценка после 4–6 часов проведения нормотермической перфузии)
Лактат перфузата менее 4,5 ммоль/л через 4 часа перфузии ЛИБО:
Стабильное снижение лактата и уровень лактата менее 4,5 ммоль/л после 6 часов перфузии
Наличие продукции желчи , ПРИ ЭТОМ:
– Разница pH между желчью и перфузатом более 0,05 и pH желчи ≥7,48 ;
– Разница HCO ₃ ⁻ между желчью и перфузатом более 3,0 и HCO ₃ ⁻ желчи >18 ммоль/л
– (Разница уровня глюкозы между желчью и перфузатом менее -3,0 ИЛИ отношение уровня глюкозы желчи к перфузату <0,67) И уровень глюкозы желчи <16 ммоль/л
Два и более из следующих критериев:
pH перфузата >7,3 без необходимости в постоянной инфузии раствора NaHCO ₃
Наличие метаболизма глюкозы перфузата (снижение высокого уровня глюкозы и его стабилизация)
Стабильная портальная и артериальная гемодинамика (>500 мл/мин и >150 мл/мин соответственно)
Равномерность заполнения сосудистого русла трансплантата в ходе перфузии и мягкая консистенция паренхимы

Комбинированная последовательная перфузия проводилась по ранее описанной нами методике, предполагающей использование аппарата искусственного кровообращения (ИК) и разработанного в НМИЦ ТИО контура для проведения бесшовной перфузии на основе стандартного набора магистралей для проведения ИК [19]. В качестве перфузата использовался модифицированный раствор гистидин-триптофан-кетоглутарат (HTK) для гипотермического этапа (D-HOPE+COR) и перфузат на основе эритроцитарной массы для нормотермического этапа (NMP).

Для оттока перфузата из аллографта во время IFLI дополнительно выполнялась канюляция нижней полой вены через подпеченочный отдел канюлей 32–34 Fr, а надпеченочный отдел пережимался сосудистым зажимом типа «бульдог» с оставлением достаточной манжетки для формирования кавального анастомоза.

Безышемическая имплантация печени: технические особенности

Имплантация печени во время нормотермической перфузии ранее описывалась рядом авторов и не претерпела существенных изменений при внедрении в клиническую практику в НМИЦ ТИО [10, 11]. Использование IFLI на данный момент возможно только при использовании «классической» кавальной реконструкции с замещением нижней полой вены (НПВ) либо при стандартной методике с сохранением НПВ по A. Tzakis.

Перед имплантацией обеспечивали полный герметизм сосудов и гемостаз паренхимы аллографта печени, так как утечка перфузата могла привести к потребности в срочном восполнении его объема и временном прекращении перфузии из-за низкого уровня перфузата в кардиотомном резервуаре.

После завершения гепатэктомии и подготовки манжетки нижней полой вены реципиента трансплантат в условиях сохраняющейся перфузии перемещали в брюшную полость (рис. 1).

Особое внимание уделяли правильному позиционированию сосудистого зажима типа «бульдог» перед началом формирования анастомоза; неправильная экспозиция могла затруднить данный этап. Формировался верхний кавальный либо гепатикокавальный анастомоз по стандартной методике (рис. 2).

После завершения верхнего кавального анастомоза снимали зажим типа «бульдог» с донорской части нижней полой вены для проверки герметичности кавального анастомоза.

Далее воротная вена пережималась сосудистым зажимом, и портальная перфузия прекращалась. С этого момента перфузия печени осуществлялась через систему печеночной артерии. После этого по стандартной методике формировали порталый анастомоз (рис. 3).

Далее по аналогии с кавальным анастомозом снимали зажим с донорской части воротной вены для проверки герметичности сосуда до этапа реперфузии.

Деканюляцию нижней полой вены проводили до реперфузии, так как это позволяло выполнить процедуру безопасно и без какой-либо кровопотери. Правую долю печени ротировали налево, обнажая таким образом ретропеченочный отдел нижней полой вены и канюлю, помещенную в подпеченочную его часть. Противоположные края вены фиксировали зажимами типа «москит» либо другими удобными инструментами, также для этих целей возможно использование лигатур-держалок. На подпеченочную культу НПВ упредительно помещали сшивающий аппарат либо сосудистый зажим (в зависимости от предпочтительного способа закрытия подпеченочной культуры НПВ либо кавальной реконструкции) (рис. 4).

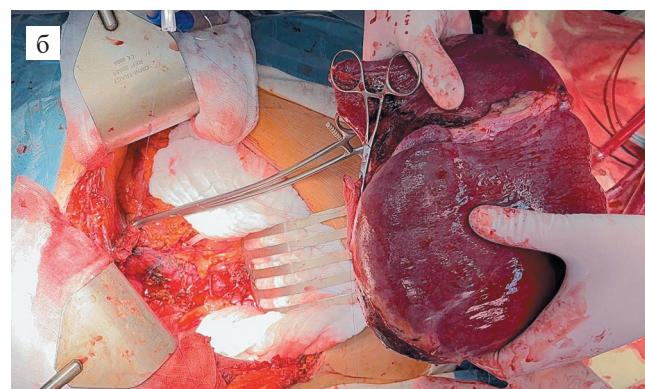
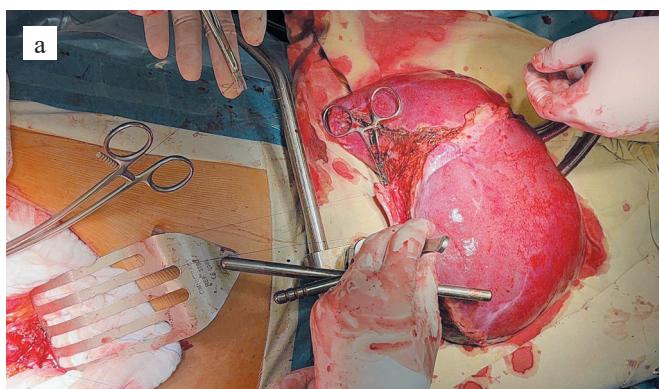


Рис. 1. Аллографт печени во время продолжающейся нормотермической машинной перфузии (а); подготовка к имплантации печени без ишемии (б)

Fig. 1. Liver allograft during ongoing normothermic machine perfusion (a); preparation for ischemia-free liver implantation (b)

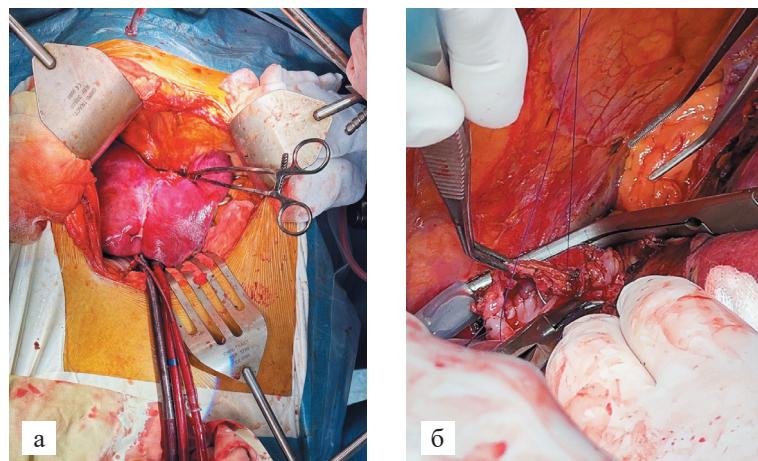


Рис. 2. Начало безышемической имплантации печени (а); формирование кавального анастомоза (б)

Fig. 2. Beginning of the IFLI procedure (a); caval anastomosis phase (б)

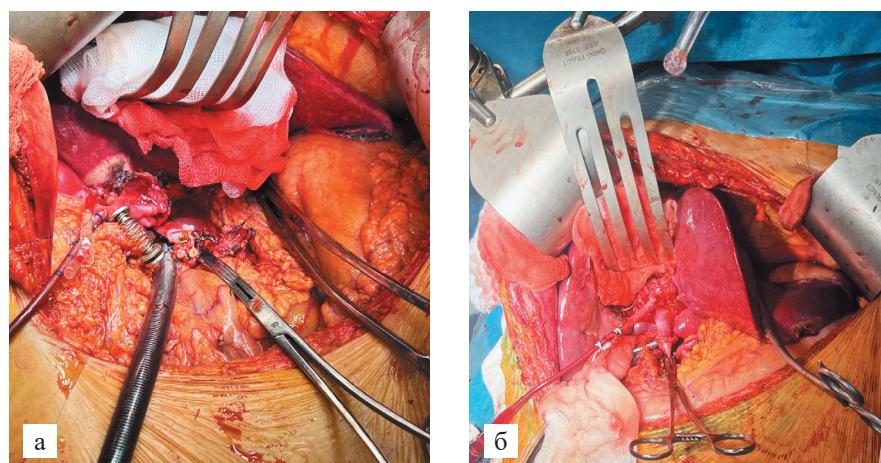


Рис. 3. Безышемическая имплантация печени: формирование портального анастомоза (а), сформированный порталый анастомоз (б)

Fig. 3. IFLI procedure: formation of (a) and formed (б) portal vein anastomosis

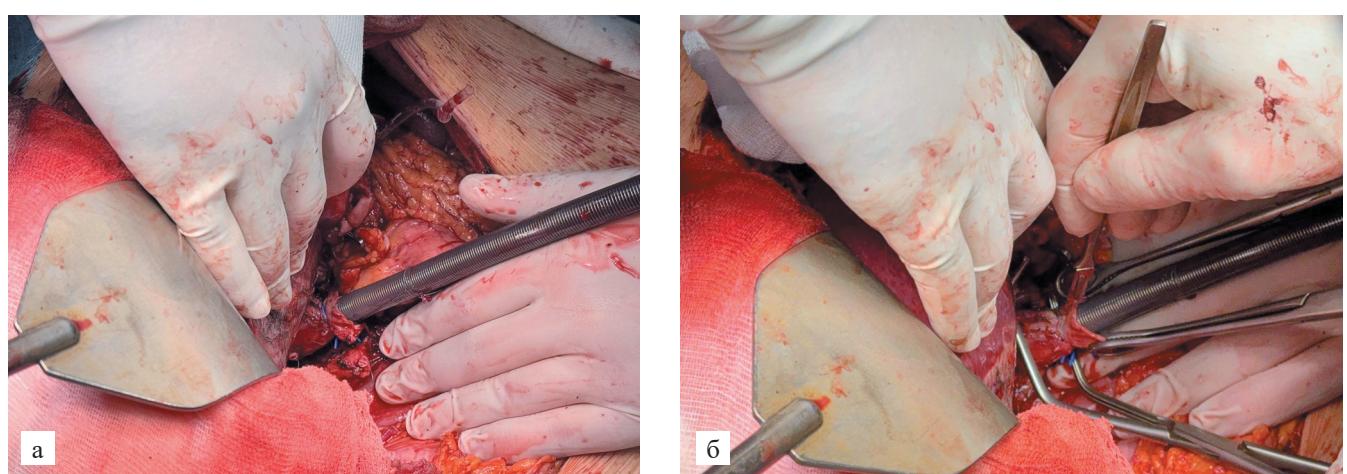


Рис. 4. Визуализация подпеченочного отдела нижней полой вены с канюлей возврата (а) и последующая его деканюляция (б)

Fig. 4. Visualization of the subhepatic section of the inferior vena cava with a return cannula (a) and its subsequent decannulation (б)

В описанных наблюдениях использовался сшивющий аппарат, так как это позволяло минимизировать время тепловой ишемии, связанной с необходимостью ручного ушивания подпеченочного отдела НПВ. Как правило, из-за адгезии тканей к канюле требовалось небольшое усилие для деканюляции НПВ. Тотчас после деканюляции НПВ культура последней прошивалась либо пережималась сосудистым зажимом, а артериальная перфузия прекращалась. После этого правая доля печени помещалась в свою обычную позицию, далее проводилась реперфузия трансплантата и деканюляция печеночной артерии. В дальнейшем техника трансплантации печени не отличалась от стандартного подхода.

Посттрансплантационный период

Послеоперационный период включал нахождение пациентов в отделении реанимации до 12 часов с последующим переводом в профильное отделение, где осуществлялась ранняя реабилитация согласно локальному протоколу. Все реципиенты получали медицинскую помощь по принятому в центре протоколу, включающему:

- введение пульс-дозы метилпреднизолона с последующей «быстрой» отменой либо переходом на пероральную терапию в случае высокого иммунологического риска, дополненную базиликсимабом либо тимоглобулином в зависимости от группы иммунологического риска;
- раннее назначение ингибиторов кальциневрина с поддержанием целевой концентрации на уровне 6–8 нг/мл и микофероловой кислоты (при нормализации показателей общего анализа крови);
- ультразвуковое исследование трансплантата печени с допплерофлюметрией, биохимический, общий анализ крови и коагулограмму, определение концентрации ингибиторов кальциневрина в течение первой недели – ежедневно, в течение второй недели – 3 раза в неделю, далее – по потребности.

Важным моментом являлся интенсивный мониторинг течения периоперационного и послеоперационного периода. Мы использовали нижеперечисленные определения как основные критерии потенциальных осложнений в посттрансплантационном периоде.

- Острое отторжение трансплантата подозревалось на основании лабораторных данных (нарастание синдромов цитолиза и холестаза) при исключении других потенциальных проблем (в том числе сосудистого характера) и подтверждалось проведением функциональной биопсии.
- Ранняя дисфункция трансплантата печени определялась по критериям K. Olthoff [20]:
 - 1) билирубин выше 171 мкмоль/л на 7-е послеоперационные сутки;

- 2) МНО >1,6 на 7-е послеоперационные сутки;
- 3) АСТ или АЛТ >2000 ЕД/л в течение первых 7 послеоперационных дней.

- Первичное нефункционирование трансплантата определялось по критериям UNOS [22], острое почечное повреждение определялось по критериям KDIGO [21].
- Ишемическая неанастомотическая холангопатия (ИНХ) трансплантата печени устанавливалась по совокупности результатов клинического (зуд, иктеричность), лабораторного (повышение маркеров холестаза: ГГТ и щелочной фосфатазы) и инструментального (магнитно-резонансная холангипанкреатография, МРХПГ) методов исследования. При наличии у пациента клинических либо лабораторных признаков проводилось инструментальное исследование, диагноз ИНХ подтверждался либо отвергался. При отсутствии клинико-лабораторных признаков в условиях наличия инструментальных признаков ИНХ случай классифицировался как бессимптомная ИНХ.
- Постреперфузионный синдром определялся в соответствии с работами Aggarwal et al. [32] и Hilmici et al. [33]: снижение среднего АД на 30% длительностью более 1 минуты в течение 5 минут после реперфузии, асистolia, либо гемодинамически значимая аритмия (фибрилляция желудочков), либо необходимость начала вазопрессорной поддержки во время и после реперфузии.

Характеристика доноров и аллографтов печени

Характеристика доноров и трансплантатов представлена в табл. 2.

Макроскопический вид печени до начала перfusionи представлен на рис. 5.

Характеристика реципиентов

Трансплантаты были пересажены реципиентам, совместимым с донорами по системе АВ0 и антропометрическим показателям. В качестве потенциальных реципиентов не рассматривались пациенты высокого хирургического и анестезиологического риска, с экстренными и срочными показаниями к трансплантации и высоким показателем MELD 3.0 (более 20 баллов).

Случай № 1. Пациент Г., женский пол, 34 года, цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита и первичного склерозирующего холангита. ИМТ 20,1. MELD 3.0 16 баллов.

Случай № 2. Пациент Б., мужской пол, 51 год, цирроз печени в исходе HBV-инфекции. ИМТ 24,7. MELD 3.0 13 баллов.

Характеристика параметров перфузии и оценка жизнеспособности

Динамика показателей перфузата и желчи во время НМР отражена на рис. 6.

Комбинированная перфузия проводилась по ранее описанной методике [12] и включала в себя как мини-

мум 90 минут двойной гипотермической оксигенированной перфузии (D-HOPE) и как минимум 60 минут управляемого кислородного согревания (COR) для достижения аллографтом печени температуры 16 °C. Оценка жизнеспособности и повреждения на этапе D-HOPE и COR не проводилась.

Таблица 2

Основные характеристики реципиентов, доноров и перфузии

Main characteristics of recipients, donors, and perfusion

	Случай № 1	Случай № 2
Донор		
Возраст	55	63
Пол	Мужской	Мужской
ИМТ	44,2	32,1
Тип донора	DBD	DBD
Время в ОРИТ	3 дня	1 сутки
DRI	1,636	1,6
АСТ, ед/л	143	38
АЛТ, ед/л	86,2	31
Натрий, ммоль/л	138	140
Общий билирубин, ммоль/л	14,2	6,3
Креатинин, ммоль/л	92,9	142
Макроскопически	Плотная консистенция, выраженный стеатоз и фиброз	Крайне мягкая консистенция, выраженный стеатоз
Микроскопически	Макровезикулярный стеатоз 95%, фиброз печени F-1 (METAVIR)	Макровезикулярный стеатоз 80%
Трансплантат		
СФХК, мин	152	230
Вес до начала перфузии, г	1700	1930
Вес в конце перфузии	1750	2300
Перфузия		
Время D-HOPE, мин	111	105
Время COR, мин	80	79
Время НМР, мин	707	595
Время IFLI, мин	70 (в составе NMP)	30 (в составе NMP)
Общее время перфузии, мин	898	779
Общее время консервации, мин	1101	1009
Лактат на 4 часа, ммоль/л	2,5	7,6
Лактат на 6 часов, ммоль/л	3,6	4,1
Показатели на 4-м часе перфузии и оценка жизнеспособности		
ДрН желчь–перфузат	0,077	0,186
pH желчи	7,729	7,646
ΔHCO_3^- желчь–перфузат	9,8	14,9
HCO_3^- желчи	43,5	36,5
$\Delta /$ отношение глюкозы желчь–перфузат	-2,5 / 0,42	-10,2 / 0,47
Глюкоза желчи, ммоль/л	1,8	9
pH перфузата	7,652 (без добавления гидрокарбонатов)	7,46 (без добавления гидрокарбонатов)
Метаболизм глюкозы	Да (4,3 ммоль/л)	Нет (19,2 ммоль/л)
Поток по ПА, мл/мин	610	420
Поток по ВВ, мл/мин	690	650
Давление ПА, мм рт. ст.	72	70
Давление ВВ, мм рт. ст.	11	10
Трансплантирован	Да	Да

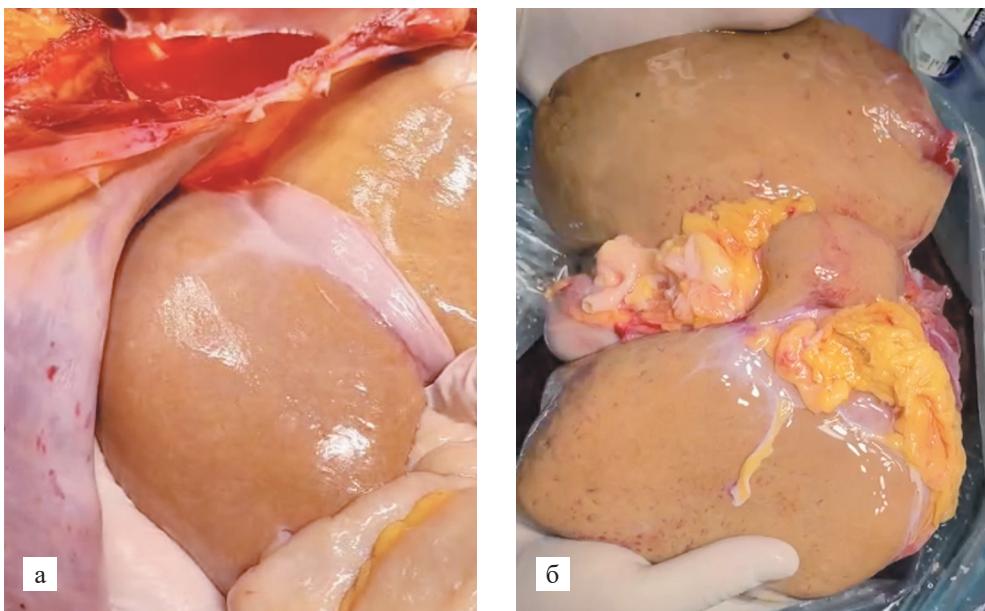


Рис. 5. Аллографты печени (а – случай № 1 и б – случай № 2) до начала перфузии

Fig. 5. Liver allografts before initiation of perfusion: case No. 1 (a) and case No. 2 (б)

После окончания гипотермического сеанса перфузии и замены перфузата на эритроцит-содержащий начиналась нормотермическая машинная перфузия (NMP) с плавным повышением температуры перфузии от 20 до 34–36 °C в течение первого часа с постепенным увеличением перфузионных потоков по системе ПА и ВВ с поддержанием целевого давления [12]. Оценка жизнеспособности проводилась на основании критериев, разработанных и модифицированных в НМИЦ ТИО (табл. 1).

Характеристика параметров перфузата и перфузии представлена в табл. 2.

Случай № 1 (рис. 7). Несмотря на потребность в инфузии гидрокарбоната натрия в течение первого часа перфузии (суммарно 250 мл) для стабилизации рН, в дальнейшем отмечалась тенденция к стабилизации уровня рН и поддержанию последнего на физиологическом уровне. Начальный уровень лактата перфузата составил 13 ммоль/л с постепенным повышением и пиковым значением 17 ммоль/л на 90-й минуте перфузии. Далее наблюдалось снижение уровня лактата до 2,5 ммоль/л на 4-м часе перфузии. Отмечалось прогрессивное снижение уровня глюкозы перфузата с минимальным значением 4,3 ммоль/л на 4-м часе перфузии, что потребовало введения раствора декстрозы 40%. Перфузионные потоки и перфузионное давление поддерживались согласно протоколу и также достигли принятых в центре критериев жизнеспособности.

В ходе перфузии наблюдалось прогрессивное увеличение секреции желчи: первые 2 часа – менее 2 мл, третий час – 4 мл и далее – 6–9 мл в час. Параметры желчи находились в пределах холангиоцеллюлярной

жизнеспособности в течение всей перфузии. Уровень цитолиза на 60-й и 90-й минутах D-HOPE составил 2008 и 2259 ед/л (ACT); 2776,6 и 3016,4 ед/л (АЛТ). Аллографт достиг всех принятых критериев жизнеспособности и был признан пригодным к трансплантации.

Случай № 2 (рис. 8). Стабилизация уровня pH была достигнута лишь на 3-м часе проведения перфузии, суммарный объем инфузии гидрокарбоната натрия составил 200 мл. Начальный уровень лактата составил 11,5 ммоль/л с двумя пиковыми значениями: 15 ммоль/л на 30-й минуте перфузии и 13,5 ммоль/л на 2-м часе перфузии с последующим медленным снижением до 7,6 ммоль/л на 4-м часе и 4,1 ммоль на 6-м часе. Несмотря на постоянную инфузию инсулина, уровень глюкозы прогрессивно нарастал и держался на отметке 18–19 ммоль/л до окончания перфузии. В течение всей перфузии отмечалось скучное отделение желчи (по 2–2,5 мл/ч). Уровень цитолиза на 60-й и 90-й минутах D-HOPE составил 1829,7 и 2613,9 ед/л (ACT); 504,5 и 824,8 ед/л (АЛТ). Аллографт достиг всех критериев жизнеспособности за исключением критерия наличия метаболизма глюкозы и был признан пригодным к трансплантации.

Характеристика интраоперационного периода трансплантации печени

Случай № 1. Ортопедическая трансплантация печени выполнялась по стандартной методике с сохранением НПВ по А. Tzakis. Общее время операции составило 475 минут, время билиарной ишемии – 70 минут. Кровопотеря составила 700 мл, перелито 2 единицы эритроцитарной взвеси и 5 доз свежеза-

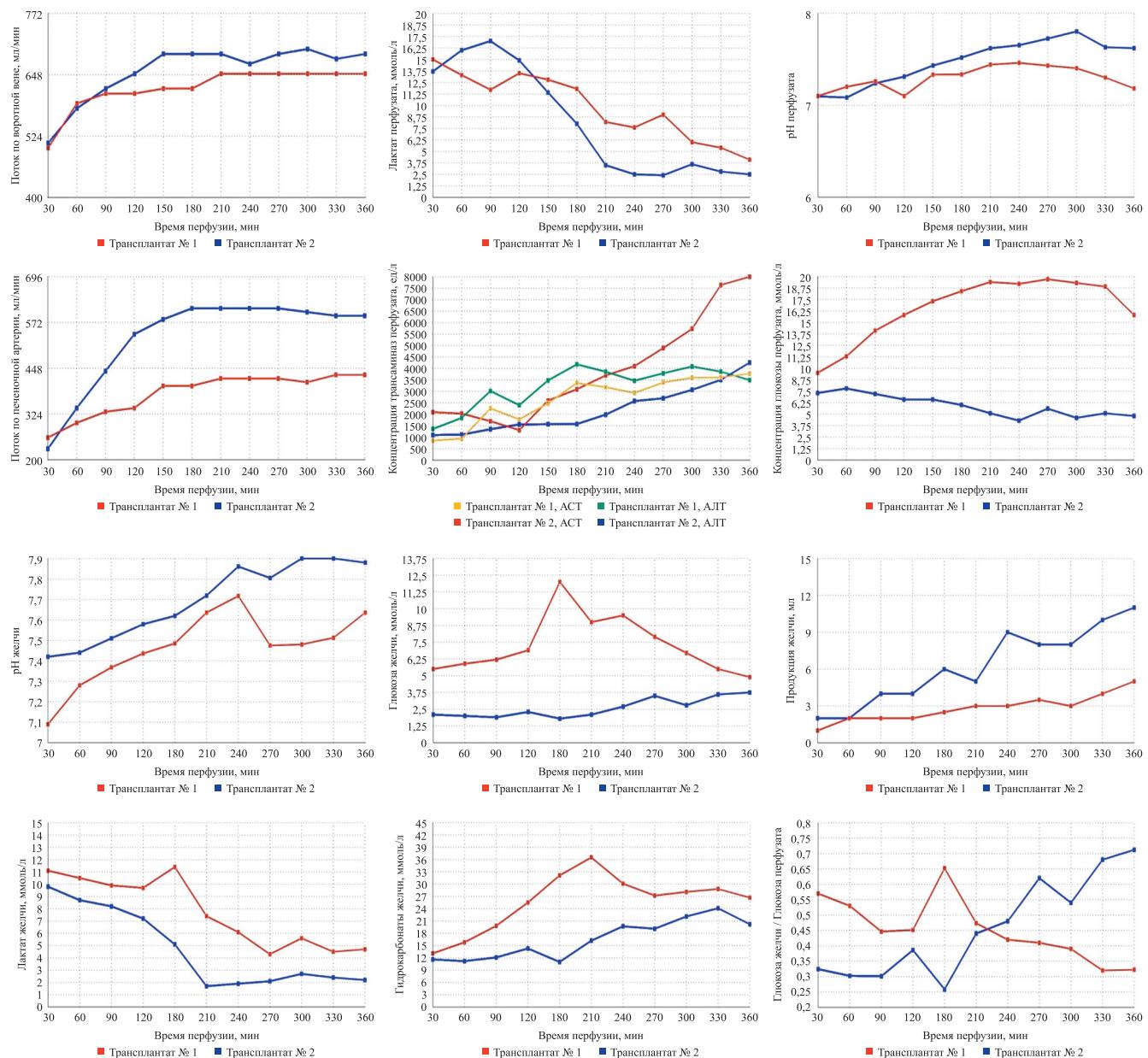


Рис. 6. Параметры перфузии трансплантов печени

Fig. 6. Liver transplant perfusion parameters

мороженой плазмы. Развития постреперфузионного синдрома и гемодинамической реакции на реперфузию не отмечалось. Уровень лактата артериальной крови на конец операции составил 2,4 ммоль/л, вазопрессорная поддержка – норадреналин 100 нг/кг/мин.

Случай № 2. Ортотопическая трансплантация печени выполнялась по стандартной методике с сохранением НПВ по А. Tzakis. Общее время операции составило 240 минут, время билиарной ишемии – 15 минут. Кровопотеря составила 1000 мл, перелито 2 единицы эритроцитарной звезды и 2 дозы свежезамороженной плазмы. Развития постреперфузионного синдрома и гемодинамической реакции на реперфузию не отмечалось. Уровень лактата артериаль-

ной крови на конец операции составил 3,6 ммоль/л, вазопрессорная поддержка – норадреналин 90 нг/кг/мин.

Характеристика послеоперационного периода

Лабораторная динамика послеоперационного периода реципиентов отражена на рис. 9.

Случай № 1. Пиковые значения АСТ и АЛТ составили 6562,9 и 1610,4 ед/л соответственно, что стало единственным достигнутым критерием ранней дисфункции трансплантата печени. Тем не менее следует отметить быстрое снижение уровня АСТ и АЛТ на 2-е послеоперационные сутки (1267 и 1212 ед/л соответственно), площадь под кривой (AUC) составила

для АСТ – 5609,6, для АЛТ – 4353. Максимальный уровень общего билирубина составил 166 ммоль/л на 6-е послеоперационные сутки с последующим снижением до нормальных показателей. Пиковый уровень МНО составил 2,36 и пришелся на 1-е послеоперационные сутки. Послеоперационный период протекал гладко. Пациент был выписан из стационара на 17-е послеоперационные сутки без каких-либо хирургических и иммунологических осложнений. Развитие синдрома обкрадывания (наличие характерных ультрасонографических признаков по данным УЗИ-допплерофлюметрии в составе рутинного амбулаторного обследования) потребовало повторной госпитализации пациента через 2 месяца после опе-

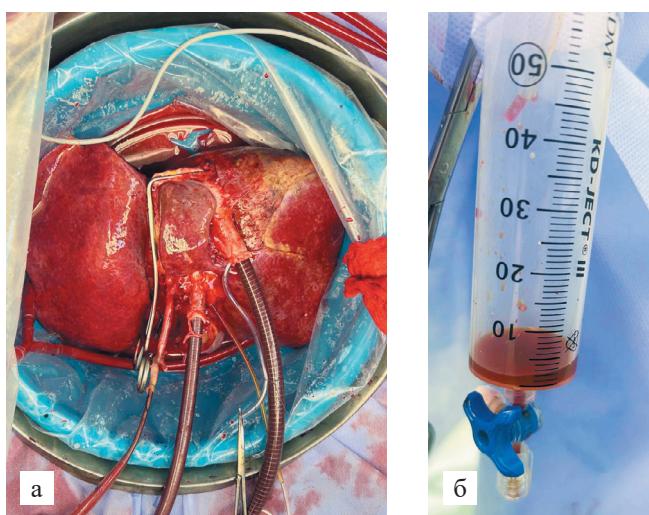


Рис. 7. Аллографт печени № 1 (а) и выделение им желчи (б) во время нормотермической машинной перфузии

Fig. 7. Liver allograft No. 1 (a) and bile secretion during NMP (b)

рации для выполнения эмболизации селезеночной артерии с положительным эффектом. Срок наблюдения на момент написания статьи составил 4 месяца.

Случай № 2. Пиковые значения АСТ и АЛТ составили 3822 и 2662 ед/л соответственно, что стало единственным достигнутым критерием ранней дисфункции трансплантата печени. Как и в первом случае, наблюдалось быстрое снижение уровня АСТ и АЛТ на 2-е послеоперационные (1429 и 2207 ед/л соответственно) и последующие сутки, что также привело к площади под кривой (AUC) для АСТ – 4645, для АЛТ – 8327. Максимальный уровень общего билирубина составил 65,8 ммоль/л на 1-е послеоперационные сутки с последующим снижением до нормальных показателей. Пиковый уровень МНО составил 3,11 и пришелся на 1-е послеоперационные сутки. В послеоперационном периоде в связи с гематомой в области подкожно-жировой клетчатки на 3-и послеоперационные сутки после удаления гематомы установлена вакуумная раневая система сроком на 7 дней. В остальном послеоперационный период протекал гладко. Пациент был выписан из стационара на 34-е послеоперационные сутки без каких-либо серьезных осложнений. Срок наблюдения на момент написания статьи составил 5 месяцев.

Характеристика патоморфологического исследования трансплантата

Во всех случаях проводилось микроскопическое (с использованием световой микроскопии) исследование биопсии аллографта на этапах до начала перфузии, после окончания нормотермической машинной перфузии и перед ушиванием послеоперационной раны реципиента. Также исследовался срез желчного протока для верификации консервационно-ишемического повреждения последнего до начала

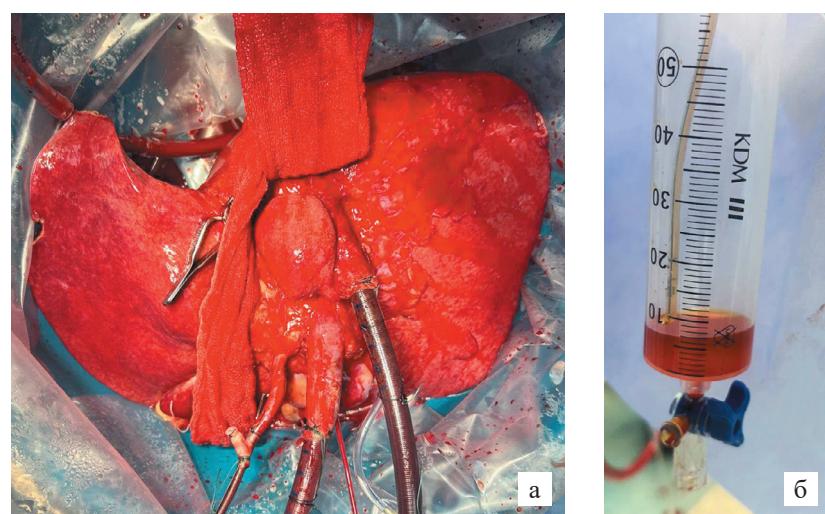


Рис. 8. Аллографт печени № 2 (а) и выделение им желчи (б) во время нормотермической машинной перфузии

Fig. 8. Liver allograft No. 2 (a) and bile secretion during NMP (b)

перфузии и перед окончанием операции. Биопсия проводилась инцизионным методом с края двух дольей печени и с дистального края общего желчного протока, помещалась в 10% раствор формалина и передавалась для патоморфологического исследования.

Важно отметить несоответствие патоморфологической картины диффузно-очаговых и субтотальных некрозов гепатоцитов трансплантата и клинической

картины гладкого послеоперационного периода у обоих реципиентов. Оценка вышеуказанного наблюдения будет дана в разделе «Обсуждение».

Случай № 1 (рис. 10). Предперфузационная биопсия продемонстрировала умеренный склероз капсулы, диффузно-очаговую 90–95% средне- и крупнокапельную жировую дистрофию гепатоцитов, фиброз

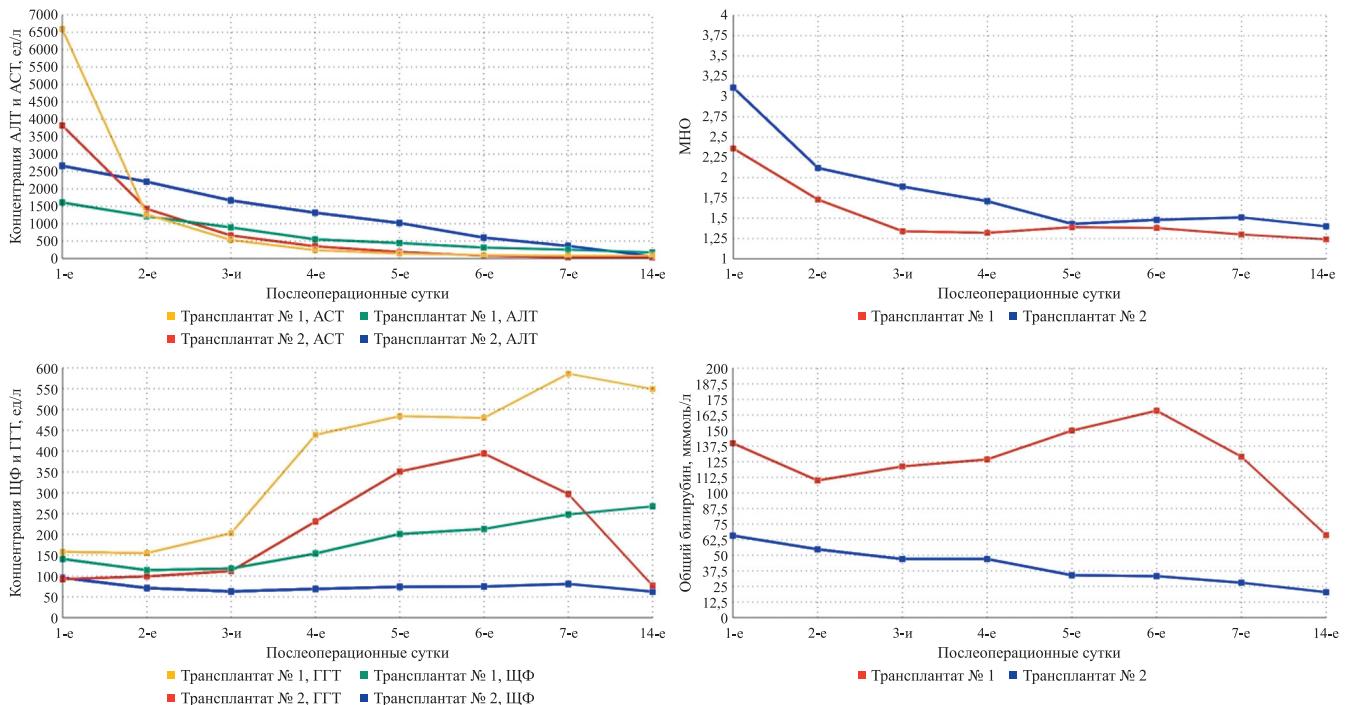


Рис. 9. Послеоперационные параметры реципиентов

Fig. 9. Postoperative recipient parameters

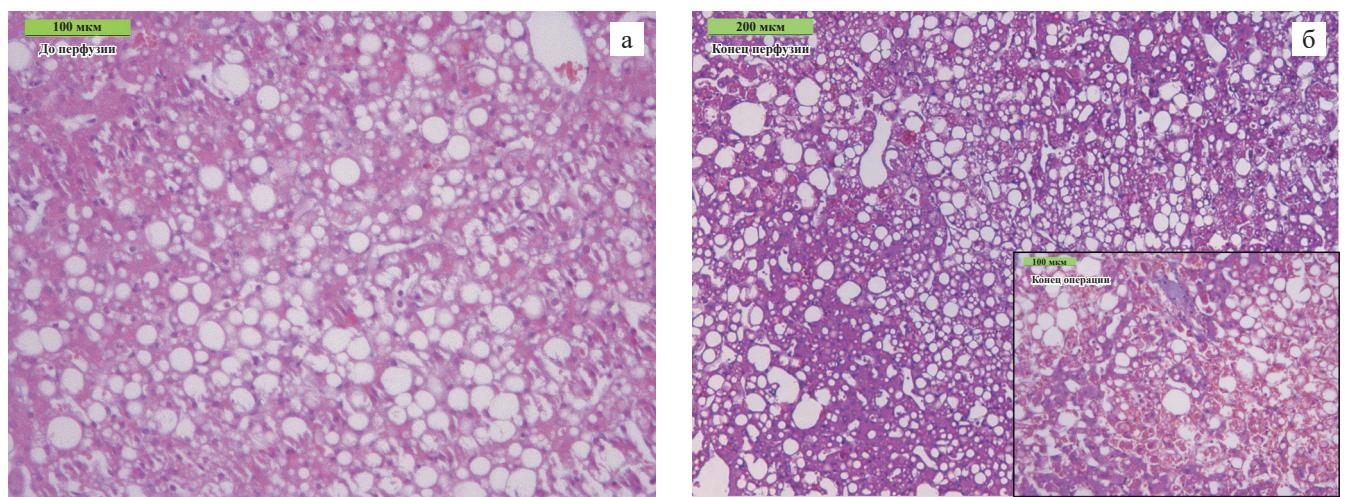


Рис. 10. Микрофотография биопсии аллографта печени в случае № 1 до проведения машинной перфузии (а, $\times 20$, окраска гематоксилин-эозин) и после нее (б: конец перфузии – $\times 10$, окраска гематоксилин-эозин, конец операции – $\times 20$, окраска трихром по Массону). Описание в тексте

Fig. 10. Micrographs of a liver allograft biopsy in case No. 1 before and after machine perfusion: а – before perfusion ($\times 20$, H&E stain); б – after perfusion ($\times 10$, H&E stain) and at the end of surgery ($\times 20$, Masson's trichrome stain). Detailed histological description is provided in the text

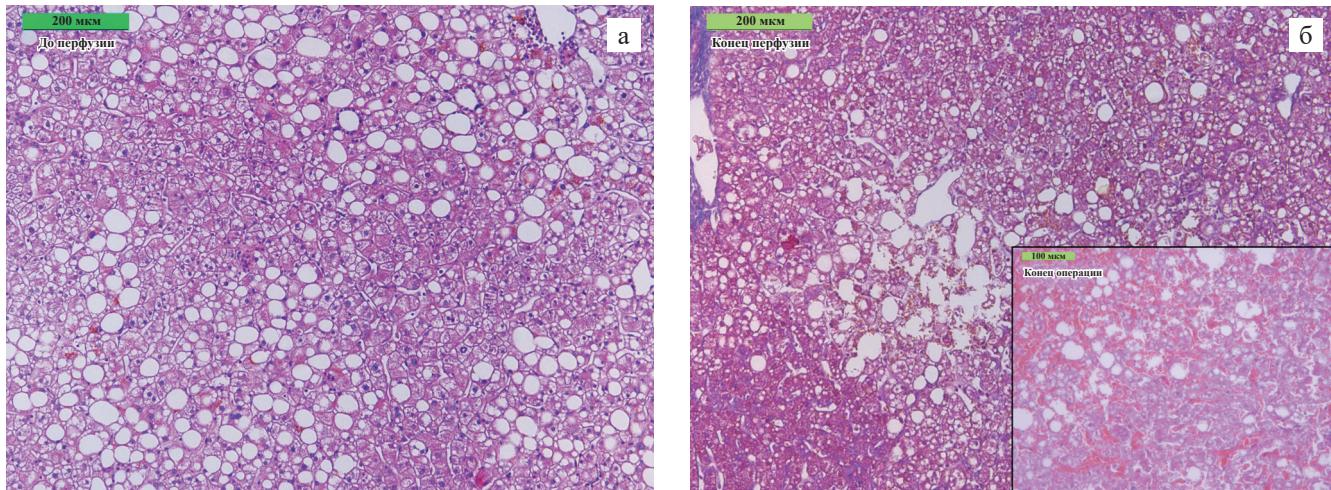


Рис. 11. Микрофотография биопсии аллографта печени в случае № 2 до проведения машинной перфузии (а, $\times 10$, окраска гематоксилин-эозин) и после нее (б: конец перфузии – $\times 10$, окраска трихром по Массону, конец операции – $\times 20$, окраска гематоксилин-эозин). Описание в тексте

Fig. 11. Micrographs of a liver allograft biopsy in case No. 2 before and after machine perfusion: а – before perfusion ($\times 10$, H&E stain); б – after perfusion ($\times 10$, Masson's trichrome stain) and at the end of surgery ($\times 20$, H&E stain). Detailed histological description is provided in the text

портальных трактов и стенки центральных вен, F1 по METAVIR.

Постперfusionная биопсия в дополнение к ранее указанным особенностям показала субкапсулярные и капсулярные кровоизлияния, отек паренхимы, в отдельных участках – разрывы жировых вакуолей, диффузно-очаговые некрозы гепатоцитов и микрогоеморрагии в паренхиме. *Постреперfusionная* биопсия продемонстрировала субкапсулярные некрозы гепатоцитов с распространением вглубь паренхимы с участками кровоизлияний – вероятнее всего, компрессионного генеза; диффузно-очаговые некрозы гепатоцитов с кровоизлияниями. Биопсия желчного протока показала сохранность перибилиарных желез и билиарного эпителия с участками десквамации последнего.

Случай № 2 (рис. 11). Предперfusionная биопсия выявила, как и указывалось ранее, диффузно-очаговую крупнокапельную жировую дистрофию гепатоцитов до 80%. Постперfusionная биопсия продемонстрировала субтотальный некроз гепатоцитов и диффузные кровоизлияния в паренхиме.

Постреперfusionная биопсия также обнаружила диффузно-очаговые некрозы гепатоцитов с кровоизлияниями субкапсулярно и интрапаренхиматозно, фиброз стенки центральных вен и портальных трактов и рыхлую воспалительную инфильтрацию последних. Биопсия желчного протока не обнаружила каких-либо особенностей и отражает сохранность перибилиарных желез и билиарного эпителия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Минимизация либо устранение ишемически-реперфузионного повреждения является ключевым моментом в вопросе расширения донорских критериев, так как именно оно ограничивает максимальное использование аллографтов, полученных от посмертных доноров [24, 25].

Концепция безишемической трансплантации подтверждает вышеуказанный тезис: в рандомизированном контролируемом исследовании Guo et al. сравнивают результаты трансплантации пациентов, получивших аллографт с помощью IFLT ($n = 32$) и с использованием СФХК ($n = 33$). Ранняя дисфункция трансплантата печени (РДТП), как один из показателей ИРП аллографта, возникла у 6% ($n = 2$) пациентов в группе IFLT и 24% ($n = 8$) в группе СФХК ($p = 0,044$). Постреперfusionный синдром, также отражающий степень консервационного повреждения трансплантата, развился у 9% реципиентов ($n = 3$) в группе IFLT и 64% ($n = 21$) в группе СФХК ($p < 0,001$) [16]. Та же группа во главе с He et al. при описании первого случая IFLT использовала аллографт печени с 85–95% макровезикулярным стеатозом. Пиковый уровень АСТ и АЛТ составил 375 и 123 ед/л, а ГГТ и ЩФ – 86 и 79 ед/л [26]. Так, полное исключение ишемии-реперфузии из процесса трансплантации позволяет безопасно трансплантировать практически все органы вне зависимости от их субоптимальности при условии их нормального функционирования в организме донора.

Тем не менее IFLT, несмотря на свою крайне высокую эффективность в контексте профилактики ИРП, имеет ряд технических недостатков: перфу-

зию необходимо начинать на донорской базе, сам процесс эксплантации печени требует от хирурга продвинутых навыков, так как необходима полная мобилизация печени и нижней полой вены и диссекция гепатодуоденальной связки, а транспортировка аппарата с подключенным органом в стационар реципиента является крайне трудоемкой процедурой [26].

Упрощенный вариант IFLT, исключающий донорский этап машинной перфузии, получил название безышемической имплантации печени (IFLI). Метод позволяет избежать так называемого *recooling*-повреждения, возникающего при охлаждении органа после окончания сеанса NMP перед имплантацией его реципиенту [10, 11, 27]. Так, Chen et al. описывают статистически значимое снижение частоты развития постреперfusionного синдрома в группе, где использовалась имплантация печени без ишемии по сравнению с группой NMP (8% vs 58,8%, $p < 0,001$). Частота ПНФТ также чаще фиксировалась в группе без применения IFLI ($p = 0,041$). Та же группа авторов при сопоставлении результатов трансплантации печени с применением IFLI ($n = 7$), NMP ($n = 7$) и СФХК ($n = 14$) отмечает меньший уровень цитолиза в группе машинной перфузии по сравнению с СФХК ($p = 0,0015$ и $p = 0,016$ для АСТ и АЛТ соответственно) и снижение частоты развития ранней дисфункции в группе IFLI по сравнению с СФХК ($p = 0,022$) и NMP ($p = 0,462$) [11]. Авторы использовали довольно широкие критерии расширенного донорства печени (Eurotransplant [29] и Vodkin et al. [28]), что, по всей видимости, обусловило не столь выраженные результаты применения IFLI. Кроме того, исключение вторичной тепловой ишемии также может иметь положительные стороны согласно ряду авторов: так, в исследовании, включающем в себя 1256 реципиентов печени от посмертных доноров со смертью мозга, Al-Kurd et al. отмечают статистически значимое снижение риска потери трансплантата через 1 год и 5 лет при поддержании вторичной тепловой ишемии менее 30 минут [30]. Sakamoto et al. при анализе результатов трансплантации фрагмента печени от живого донора ($n = 67$) отметили, что вторичная тепловая ишемия более 48 минут является фактором риска развития посттрансплантационных билиарных стриктур ($p = 0,008$) [31].

Минимизация ИРП и нейтрализация его последствий может быть достигнута, как ранее указывалось, с применением изолированных и комбинированных протоколов машинной перфузии. Наиболее эффективным, на наш взгляд, является протокол DHOPE-COR-NMP, разработанный группой университетской больницы Гронинген [12]. Тем не менее, несмотря на отличный потенциал подхода в контексте использования асистолических доноров (в том числе высокого риска), возможности протокола ограниче-

ны при использовании аллографтов с выраженным макровезикулярным стеатозом ($>30\%$). Cirelli et al. описывают два случая трансплантации аллографтов от асистолических доноров с макровезикулярным стеатозом (более 60% и более 30%) после комбинированной машинной перфузии DHOPE-COR-NMP [13]. Несмотря на то что оба органа достигли довольно строгих принятых в центре критериев жизнеспособности (см. Гронинген-критерий), в первом случае на 17-й послеоперационный день была выполнена ретрансплантация из-за персистирующего асцита (более 10 литров в сутки) и потребности в вазопрессорах (авторы отмечают, что из-за уменьшения объема трансплантата на 30% в результате быстрого снижения степени стеатоза, из-за избыточной длины полой вены возник кинкинг надпеченочного кавального анастомоза, что привело к вышеуказанным проявлениям). Постреперfusionный синдром был выраженный, что потребовало начала вазопрессорной поддержки норадреналином. Острое почечное повреждение потребовало проведения гемодиализа и в последующем трансплантации почки. Во втором случае авторы заподозрили так называемый синдром жирового эмболизма на основании обнаружения липопелиоза в биопсии трансплантата, что, возможно, привело к острой гипоксической дыхательной недостаточности и острому почечному повреждению. Авторы заключают, что трансплантация органов с выраженным стеатозом остается «занятием, связанным с риском», из-за непредсказуемого поведения даже после оценки жизнеспособности на этапе NMP.

В нашей работе мы представили результаты использования комбинированного протокола D-HOPE-COR-NMP-IFLI, который на момент написания работы стал рутинной методикой в нашем арсенале при использовании доноров высокого риска. Представленные наблюдения отражают высокую эффективность и безопасность использования машинной перфузии при трансплантации аллографтов с уровнем макровезикулярного стеатоза более 80% без серьезных послеоперационных осложнений. Высокий пиковый уровень АСТ и АЛТ, по нашему мнению, может отражать не столько степень ишемико-реперfusionного повреждения, сколько попадание объема насыщенного трансаминаизами перфузата (более 500 мл) в системный кровоток: это подтверждается площадью под кривой (AUC) уровня трансаминаиз и их быстрым снижением уже на 2-е послеоперационные сутки. Более того, единственное осложнение в виде ранней дисфункции трансплантата печени было достигнуто реципиентами формально, согласно общепринятым критериям (уровень АСТ и АЛТ), и никак не влияло на течение послеоперационного периода, что отражает общемировую тенденцию к поиску новых критериев ранней дисфункции в эпоху

динамической перфузационной консервации. Функция трансплантата остается стабильной свыше 3 месяцев после трансплантации, что отражает удовлетворительные краткосрочные результаты трансплантации органов с высокой степенью стеатоза с применением комбинированного протокола.

В своей практике мы используем критерии, существенно расширенные по сравнению с классическими общепринятыми критериями жизнеспособности. На наш взгляд, гораздо большее значение имеет не столько абсолютное значение, сколько стойкое снижение уровня лактата после достижения им пикового значения. Мы также отметили, что органы с высокой степенью стеатоза имеют отсроченный пик уровня лактата.

Процесс безышемической имплантации является крайне ответственным этапом, так как нарушения в процессе перфузии аллографта ведут к конверсии способа консервации на тепловую ишемию. Тем не менее при соблюдении стандартного протокола при имплантации аллографта в условиях продолжающейся нормотермической перфузии IFLI становится привычным способом имплантации органа. Длительное время имплантации в случае № 1 (70 минут) связано с анатомическими особенностями реципиента и техническими трудностями при формировании кавального анастомоза.

Во всех случаях нами использовался способ кавальной реконструкции с сохранением нижней полой вены (НПВ) и формированием гепатико-кавального анастомоза надпеченочного отдела НПВ трансплантата и общей манжетки из печеночных вен реципиента (по A. Tzakis). Использование техники с замещением НПВ реципиента («классическая» кавальная реконструкция) требует формирования нижнего кавального анастомоза после реперфузии трансплантата, так как до этого момента в подпеченочный отдел НПВ печени помещена канюля для дренажа перфузата из аллографта в кардиотомный резервуар. Применение модифицированной техники имплантации с сохранением НПВ по J. Belghitti представляется малоосуществимым ввиду невозможности полной изоляции зоны каватомии без нарушения оттока перфузата по системе нижней полой вены трансплантата в кардиотомный резервуар.

При подготовке к имплантации важно оставлять достаточную для формирования анастомоза длину надпеченочного отдела нижней полой вены трансплантата над сосудистым зажимом, так как слишком малый объем тканей может привести к прорезыванию стежков и недостаточному сопоставлению тканей, а избыток стенки – к формированию слишком длинного сосуда и последующему риску перегиба либо кинкинга.

Интересным наблюдением является расхождение результатов патоморфологического исследования трансплантатов печени на постперфузионном и постреперфузионном этапах и клинической картины гладкого послеоперационного периода у обоих реципиентов. Несмотря на диффузно-очаговый и субтотальный характер некроза гепатоцитов, интра-паренхиматозные и субкапсулярные кровоизлияния и воспалительную инфильтрацию, единственным достигнутым критерием ранней дисфункции трансплантата печени стал высокий уровень цитолитических ферментов (АСТ и АЛТ) на первые послеоперационные сутки. Более того, учитывая быструю динамику снижения их уровня на вторые и последующие сутки и, как следствие, относительно невысокую площадь под кривой (AUC), мы предполагаем, что высокий уровень цитолитических ферментов в раннем послеоперационном периоде, как ранее было отмечено, может быть связан больше с одномоментным попаданием большого (более 500 мл) количества насыщенного аминотрансферазами перфузата в системный кровоток реципиента при реперфузии («болюс-эффект»), нежели с массивным ишемически-реперфузионным повреждением трансплантата печени *per se*. У обоих реципиентов не было отмечено трансплантат-специфических осложнений, характерных для подобной патоморфологической картины (первичное нефункционирование трансплантата, тяжелая ранняя дисфункция) [40, 41].

Во всех случаях мы выполняли инцизионную (прикраевую) биопсию аллографта печени: по данным ряда исследований, она позволяет получить большее количество материала и выявить либо переоценить распространенность патоморфологических процессов по сравнению с функциональной (тонкоигольной) биопсией [34, 35, 37]. Главным ограничением инцизионной биопсии является получение фрагмента печени из краевой субкапсулярной локации, где, например, явления фиброза более выражены, нежели в других отделах аллографта, что может привести к гипердиагностике и некорректной оценке распространенности патологического процесса [34–37]. Так, исследование участков прилегания трансплантата печени к перфузионному контейнеру может отражать диффузные некрозы гепатоцитов компрессионного характера, а не диффузный процесс во всей паренхиме. Сами по себе компрессионные некрозы, по всей видимости, не влияют на функцию аллографта и непосредственные результаты трансплантации [38, 39]. Корреляция патоморфологической и клинической картин при использовании динамической перфузионной консервации требует дальнейшего изучения для определения оптимального способа выполнения биопсии и ее места в прогнозировании послеоперационных результатов.

Таким образом, безышемическая имплантация печени в комбинации с протоколом D-HOPE-COR-NMP является перспективным способом динамической консервации и имплантации трансплантатов печени от доноров с расширенными критериями высокого риска. Необходимы дополнительные исследования на более крупных выборках пациентов для определения потенциальных ограничений данной методики и ее места в современной картине применения перфузионных технологий.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Langone AJ, Helderman JH. Disparity between solid-organ supply and demand. *N Engl J Med.* 2003 Aug 14; 349 (7): 704–706. doi: 10.1056/NEJM038117.
2. 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.
3. Moein M, Bahreini A, Razavi A, Badie S, Coyle S, Abdenni 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.
4. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DebRoy MA et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006 Apr; 6 (4): 783–790. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x. Erratum in: *Am J Transplant.* 2018 Dec; 18 (12): 3085. doi: 10.1111/ajt.15155.
5. Zhang T, Dunson J, Kanwal F, Galvan NTN, Vierling JM, O'Mahony C et al. Trends in Outcomes for Marginal Allografts in Liver Transplant. *JAMA Surg.* 2020 Aug 5; 155 (10): 926–932. doi: 10.1001/jamasurg.2020.2484. Epub ahead of print. Erratum in: *JAMA Surg.* 2020 Oct 1; 155 (10): 1002. doi: 10.1001/jamasurg.2020.4315.
6. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, Clarke G, Botteon 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.
7. 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.
8. Van Rijn R, Schurink JJ, 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.
9. Gruttadauria S, Vella I, Calamia S, Li Petri S, Accardo C, Pagano D, di Francesco F. Liver Transplantation After Ex-Vivo Normothermic Machine Perfusion: A No-Recooling Technique With Room-Temperature Albumin Flush. *ASAIO J.* 2025 Jul 31. Online ahead of print. doi: 10.1097/MAT.0000000000002516.
10. 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.
11. 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.
12. Van Leeuwen OB, Bodewes SB, Lantinga VA, Haring MPD, Thorne AM, Brüggenwirth 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.
13. Cirelli R, Thorne AM, van Leeuwen OB, Lascaris B, Lantinga VA, Bodewes SB et al. Transplantation of Severely Steatotic Liver Grafts After Machine Perfusion Remains a Risky Challenge. *Clin Transplant.* 2025 Aug; 39 (8): e70260. doi: 10.1111/ctr.70260.
14. Patrono D, De Stefano N, Vissio E, Apostu AL, Petro-nio N, Vitelli G et al. How to Preserve Steatotic Liver Grafts for Transplantation. *J Clin Med.* 2023 Jun 12; 12 (12): 3982. doi: 10.3390/jcm12123982.
15. Patrono D, De Carlis R, Gambella A, Farnesi F, Podestà 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.
16. Guo Z, Zhao Q, Jia Z, Huang C, Wang D, Ju W et al. A randomized-controlled trial of ischemia-free liver transplantation for end-stage liver disease. *J Hepatol.* 2023 Aug; 79 (2): 394–402. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.010.
17. 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.
18. Parente A, Tirotta 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.
19. Гольте СВ, Грудинин НВ, Монахов АР, Болдырев МА, Богданов ВК, Бондаренко ДМ и др. Комбинированная последовательная гипотермическая оксигенированная и нормотермическая машинная перфузия трансплантата печени от донора с расширенными критериями: первый в РФ опыт применения в кли-

- нической практике. *Вестник трансплантиологии и искусственных органов.* 2025; 27 (2): 8–22. Gauquier SV, Grudinin NV, Monakhov AR, Boldyrev MA, Bogdanov VK, Bondarenko DM et al. Combined sequential hypothermic oxygenated and normothermic machine perfusion for liver transplant from an expanded criteria donor: first clinical application in Russia. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2025; 27 (2): 8–22. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2025-2-8-22>.
20. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010 Aug; 16 (8): 943–949. doi: 10.1002/lt.22091.
 21. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012; 120 (4): c179–c184. doi: 10.1159/000339789.
 22. Al-Freah MAB, McPhail MJW, Dionigi E, Foxton MR, Auzinger G, Rela M et al. Improving the Diagnostic Criteria for Primary Liver Graft Nonfunction in Adults Utilizing Standard and Transportable Laboratory Parameters: An Outcome-Based Analysis. *Am J Transplant.* 2017 May; 17 (5): 1255–1266. doi: 10.1111/ajt.14230.
 23. 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.
 24. Rampes S, Ma D. Hepatic ischemia-reperfusion injury in liver transplant setting: mechanisms and protective strategies. *J Biomed Res.* 2019 Jul 28; 33 (4): 221–234. doi: 10.7555/JBR.32.20180087.
 25. Wang L, Li J, He S, Liu Y, Chen H, He S et al. Resolving the graft ischemia-reperfusion injury during liver transplantation at the single cell resolution. *Cell Death Dis.* 2021 Jun 8; 12 (6): 589. doi: 10.1038/s41419-021-03878-3.
 26. He X, Guo Z, Zhao Q, Ju W, Wang D, Wu L et al. The first case of ischemia-free organ transplantation in humans: A proof of concept. *Am J Transplant.* 2018 Mar; 18 (3): 737–744. doi: 10.1111/ajt.14583.
 27. 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.
 28. Vodkin I, Kuo A. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2017 May; 21 (2): 289–301. doi: 10.1016/j.cld.2016.12.004.
 29. Oosterlee A, Rahmel A. Eurotransplant International Foundation Annual Report 2008. April 27, 2011.
 30. Al-Kurd A, Kitajima T, Delvecchio K, Tayseer Shamaa M, Ivanics T, Yeddula S et al. Short recipient warm ischemia time improves outcomes in deceased donor liver transplantation. *Transpl Int.* 2021 Aug; 34 (8): 1422–1432. doi: 10.1111/tri.13962.
 31. Sakamoto A, Sakamoto K, Hikida T, Ito C, Iwata M, Shiota M et al. Prolonged warm ischemia time in the recipient is associated with post-transplant biliary stricture following living-donor liver transplantation. *Surg Today.* 2024 Oct; 54 (10): 1193–1200. doi: 10.1007/s00595-024-02823-z.
 32. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc.* 1987 Aug; 19 (4 Suppl 3): 54–55.
 33. Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM, Sakai T, Nicolau-Raducu R, Damian D et al. The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008 Apr; 14 (4): 504–508. doi: 10.1002/lt.21381.
 34. Padoin AV, Mottin CC, Moretto M, Berleze D, Kupski C, Glock L et al. A comparison of wedge and needle hepatic biopsy in open bariatric surgery. *Obes Surg.* 2006 Feb; 16 (2): 178–182. doi: 10.1381/096089206775565159.
 35. Rawlins SR, Mullen CM, Simon HM, Kim T, Landas SK, Walser MS, Levine RA. Wedge and needle liver biopsies show discordant histopathology in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2013 Jul; 1 (1): 51–57. doi: 10.1093/gastro/got006.
 36. Kimbrell TL, Milovancev M, Olsen R, Löhr CV. Comparison of diagnostic accuracy of laparoscopic 3 mm and 5 mm cup biopsies to wedge biopsies of canine livers. *J Vet Intern Med.* 2018 Mar; 32 (2): 701–706. doi: 10.1111/jvim.15054.
 37. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut.* 2020 Aug; 69 (8): 1382–1403. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321299.
 38. Martin JL, Rhodes F, Upponi S, Udeaja Y, Swift L, Fear C et al. Localized Liver Injury During Normothermic *Ex Situ* Liver Perfusion Has No Impact on Short-term Liver Transplant Outcomes. *Transplantation.* 2024 Jun 1; 108 (6): 1403–1409. doi: 10.1097/TP.0000000000004970.
 39. Eshmuminov D, Becker D, Bautista Borrego L, Hefti M, Schuler MJ, Hagedorn C et al. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week. *Nat Biotechnol.* 2020 Feb; 38 (2): 189–198. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0374-x>.
 40. 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.
 41. Limia ME, Liu XL, Yu J, Byrnes K. Primary Non-Function of Hepatic Allograft With Preexisting Microvesicular Steatosis/Foamy Degeneration and Mild Large-Droplet Macrovesicular Steatosis. *Gastroenterology Res.* 2024 Feb; 17 (1): 37–40. doi: 10.14740/gr1687.

Статья поступила в редакцию 11.08.2025 г.
The article was submitted to the journal on 11.08.2025