Департамент здравоохранения г. Москвы
Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

На правах рукописи.

ГУЛЯЕВ
Владимир Алексеевич

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ПУТЁМ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ИЗЪЯТИЯ И ПОДГОТОВКИ ТРАНСПЛАНТАТА

14.01.24 – Трансплантология и искусственные органы

диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
член – корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук, профессор
ХУБУТИЯ Могели Шалвович.

МОСКВА - 2015

О Г Л А В Л Е Н И Е

	Стр.
Список сокращений	5
ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1. Состояние клинической трансплантологии и проблемы использования донорских органов для трансплантации печени (обзор литературы)	18
1.1. Правовые и этические вопросы органного донорства	19
1.2. Развитие клинической трансплантологии, концепция смерти мозга и мультиорганного донорства	25
1.3. Доноры с расширенными показателями (маргинальные доноры). Оценка и селекция.	32
1.4. Получение аллогенной крови у органных доноров при изъятии органов	46
1.5. Факторы риска (качество донорского органа, состояние реципиента и особенности операции), влияющие на послеоперационный исход	51
1.6. Осложнения трансплантации печени в ближайшем послеоперационном периоде	56
Глава 2. Материалы и методы исследования.	66
2.1. Характеристика доноров	67
2.2. Характеристика реципиентов	73
2.3. Методы исследования	77
2.4. Статистическая обработка результатов исследования	81
Глава 3. Ведение потенциальных доноров, оценка качества печени, особенности получения трансплантата с учётом вариационной анатомии артерий печени и состояния донора	83
3.1. Коррекция гемодинамики и системы гомеостаза у потенциальных	83

доноров
3.2. Комплексная оценка состояния печени после выполнения лапаротомии 87
3.3. Подготовка трансплантата к холдовой консервации и изъятию 96
3.4.Получение трансплантата печени при типичном анатомическом ветвлении артерий печени 100
3.5.Получение донорской печени при вариационном ветвлении сосудов 104
3.6.Особенности получения двух фрагментов печени, используемых при трансплантации 113
3.7.Организационно-тактические мероприятия для изъятия трансплантата печени у гемодинамически нестабильного донора или после остановки сердца 117
3.8.Особенности хирургической техники изъятия донорской печени с поджелудочной железой, двенадцатиперстной и тонкой кишкой 125
Глава 4. Улучшение холодовой консервации и методики изъятия органа условиях «бескровного операционного поля» у мультиорганного донора 136
4.1. Оптимизация холодовой консервации 136
4.2. Технические особенности изъятия трансплантата печени после холодовой консервации 141
4.3. Заготовка крови и получение ее клеточного компонента от мультиорганных доноров 151
Глава 5. Подготовка трансплантатов печени для имплантации 168
5.1.Подготовка печени донора к имплантации по классической методике и по Бильгити (кава-кавальный анастомоз) 169
5.2.Артериальные анатомические аномалии и реконструктивные вмешательства на сосудах трансплантатов печени 173

5.3.Особенности операции на «back-table» при подготовке к имплантации двух фрагментов печени и печени при одновременном изъятии поджелудочной железы 180
Глава 6. Морфофункциональная оценка трансплантатов печени 183
6.1.Морфологические изменения и ишемические/ реперфузионные повреждения 183
6.2.Сравнительная оценка клинико-лабораторных показателей функции трансплантата печени, полученного от донора со стандартными и расширенными критериями оценки в раннем послеоперационном периоде 190
6.3.Влияние интраоперационных показателей на первичную функцию трансплантата в раннем послеоперационном периоде у реципиентов, получивших орган от доноров со стандартными и расширенными показателями 193
6.4.Влияние этиологии цирроза печени, тяжести состояния реципиента перед пересадкой органа на функцию трансплантата печени 200
Глава 7. Посттрансплантационные осложнения и летальность 208
7.1. Тромбоз печёночных артерий и воротной вены в ближайшем послеоперационном периоде 208
7.2. Билиарные осложнения в ближайшем послеоперационном периоде 212
7.3. Инфекционные осложнения после трансплантации печени 218
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 230
ВЫВОДЫ 265
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 267
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 269
ПРИЛОЖЕНИЕ 301

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ– аланиновая аминотрансфераза
АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза
АТ –антитела
ББА –билиобилиарный анастомоз конец в конец
БДА – билиодигестивный анастомоз
ГЕА – гепатико-еюноанастомоз
ГО – глобулярный объём
ДБС – доноры с бьющимся сердцем
ДНС–доноры с небьющимся сердцем
ИРП – ишемическое/реперфузионное повреждение
ИТТ - инфузионно-трансфузионная терапия
КОС – кислотно-основное состояние
ККС – крупнокапельный стеатоз
КККДО – клеточный компонент крови донора органов
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МКС–мелкокапельный стеатоз
МНО – международное нормализированное соотношение
НТК – консервирующий раствор «Кустодиол»
ОВО – окклюзия венозного оттока
ОТП – ортотопическая трансплантация печени
ПДКВ – положительное давление в воздухоносных путях на конце выдоха
ПРС – постреперфузионный синдром
ПНФТ – первично нефункционирующий трансплантата
РПТ–реперфузионное повреждение трансплантата
СДК – селективная деконтаминация кишки
T_3 – трийодтиронин
ТАП - тромбоз артерий печени
ТПВ – тромбоз воротной вены
ФР – факторы риска
ЭКМО–экстракорпоральная мембранная оксигенация
FiO_2 – концентрация кислорода во вдыхаемой фракции воздуха
HBV – вирус гепатита В
HCV – вирус гепатита С
Ig – иммуноглобулин
MELD – модель оценки терминальной стадии заболевания печени

ВВЕДЕНИЕ

Идеи о возможном лечении пациентов с помощью замены у них пораженных органов возникали у народов разных стран за многие сотни лет до того, как метод начал разрабатываться в эксперименте и вошел в клиническую практику. Терапия больных в терминальной стадии сердечной, печеночной и почечной недостаточности остается до настоящего времени одной из самых острых и сложных проблем клинической медицины, и только благодаря использованию донорских органов таким пациентам может быть продлена жизнь и достигнута социальная реабилитация [13,31,349]. В 1963 г. группа исследователей из США под руководством T.Starzl осуществила первую трансплантацию печени у человека [175,263,320].

Число трансплантаций печени неуклонно растёт, и в настоящее время только в США их выполняется ежегодно более 6000. Улучшение результатов пересадки печени можно связать с более тщательным отбором реципиентов, усовершенствованием хирургической техники и методов ведения послеоперационного периода [7,139,153,254]. Наиболее широкое развитие трансплантация печени получило в 1980-е годы, когда смогла продемонстрировать свои технические возможности после использования в качестве базовой иммуносупрессии циклоспорина [305]. Она стала операцией выбора для пациентов с терминальной стадией ряда заболеваний печени [10,25,33]. Совершенствование хирургической техники, достижение в фармакологии, появление новых консервирующих растворов привели к значительному повышению выживаемости пациентов за последние 20 лет, которая составляет через 1, 3 и 5 лет 82,4%, 79,9% и 74,6% соответственно [256,300,353]. Поскольку результаты трансплантации печени из года в год улучшаются, то и показания к ней расширяются.

Это приводит к увеличению количества пациентов нуждающихся в этой операции. Однако это не сопровождается эквивалентным повышением количества трансплантатов печени. Несмотря на некоторый рост, количество доступных органов существенно ограничивает выполнение операций и увеличивает летальность в листе ожидания [224,361]. От 4,95% до 22,3% пациентов ежегодно выбывают из листа ожидания по причине их смерти [353]. Летальность среди реципиентов, ожидающих пересадку печени, по данным С.В. Готье, составляет 57,4% [6]. Время нахождения пациентов в листе ожидания часто превышает 2 года, а летальность на сегодня во многих регионах превышает 40% [257].

Исследования за последние 5 лет, проведённые в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в области мультиорганного донорства, свидетельствуют о высокой частоте отказа от изъятия органов в связи с недостаточо эффективным ведением доноров (16,2%) [21]. Из 179 потенциальных доноров с диагностированной смертью мозга мультиорганные изъятия удалось выполнить лишь у 76, что соответствует 42,5%. При этом медицинские противопоказания выявлены у 49 потенциальных доноров (57,5%) [21].

Существует множество причин увеличивающих дефицит доступных органов: отказ от пожертвования донорских органов; отсутствие опытной команды координаторов, способных решить проблемы на местах; использование необоснованно строгих критериев отбора доноров; недостаточно квалифицированное ведение потенциальных доноров [113,144]. Только 15-20 % доноров с приемлемыми критериями становятся органными донорами [144]. Поэтому, несмотря на удвоение выполненных трансплантаций печени в последнее десятилетие в мировой практике, сохраняется высокий уровень летальности больных ожидающих орган. Чтобы увеличить

донорский пул, были приняты две стратегии: использование умерших доноров, которых в предшествующие годы считали непригодными для трансплантации и живых доноров, чаще всего родственников [6,215,260]. С этой целью чаще стали использовать живых доноров. Но процедура выполнения такой операции технически достаточно сложна. Нужна отчётливая мотивация для донорства, а относительно большое число осложнений, как у доноров, так и реципиентов [56,155,317] не способствует увеличению донорских органов, которые адекватно бы восполнили существующий дефицит [117]. Единственным стабильным источником органов остаётся использование маргинальных, субоптимальных или нестандартных доноров.

Естественно, обращение к этой категории доноров не является альтернативой использования стандартных доноров, но они представляют важный дополнительный ресурс для получения органов, и их использование во многом определит будущее развитие трансплантологии. В некоторых трансплантационных центрах в настоящее время используются более 50% нестандартных доноров и число таких операций может быть значительно увеличено, и это снизит летальность среди реципиентов «листа ожидания», а при адекватном подходе улучшит послеоперационный исход [20,257]. Однако использование этой категории доноров без учёта их особенностей может повлиять на исход операции и значительно ухудшить результаты.

Развитие программы трансплантации печени за последние 12 лет в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского позволило получить определённый опыт по использованию органов, полученных от доноров с расширенными критериями. Это дало уникальную возможность провести методологические параллели и сравнительный анализ при лечении пациентов, получивших органы от стандартных и

маргинальных доноров. Поскольку только что пересаженный орган является главным объектом для агрессивного воздействия большого количества повреждающих факторов, то для рационального использования этого донорского пула необходимы новые методологические подходы, повышающие потенциальные возможности для восстановления органов, снижающие послеоперационные осложнения и улучшающие выживание пациентов. С учетом выше сказанного, исследование функции трансплантата печени у реципиентов, получивших органы от стандартных и маргинальных доноров, а также изучение частоты и характера осложнений представляются весьма актуальным и перспективным.

Цель исследования: повысить эффективность трансплантации печени путём совершенствования технологии ведения донора, оценки качества органа, улучшения оперативной техники при изъятии и подготовке органа к имплантации.

Задачи исследования:

1.Разработать комплекс мероприятий, направленных на коррекцию гемодинамики и системы гомеостаза у потенциальных доноров печени и увеличение мультиорганных доноров за счёт доноров после остановки сердца.

2.Разработать систему оценки качества органа для прогнозирования его функции.

3.Определить влияние факторов риска донора, реципиента и других показателей на осложнения и летальность после трансплантации печени.

4.Оценить функциональные возможности трансплантатов печени в зависимости от продолжительности тепловой, холодовой ишемии и объёма кровопотери во время операции, этиологии заболевания и состояния реципиента.

5. Улучшить хирургические подходы при получении трансплантата печени и поджелудочной железы, с учётом состояния донора и вариационной анатомии сосудов гепатопанкреато-дуоденальной области.

6.Оптимизировать методику холодовой консервации и хирургического пособия при изъятии печени и выполнении реконструктивных операций на артериях перед имплантацией.

7.Разработать способ получения клеточного компонента крови от мультиорганного донора для повышения эффективности трансфузионной терапии при трансплантации печени.

8.Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных и морфологических показателей реципиентов при использовании органов от стандартных и нестандартных доноров.

Научная новизна:

Представлен авторский комплекс мероприятий, направленный на увеличение донорского пула и снижение факторов риска донора. Усовершенствованы методологические принципы ведения доноров на стадии диагностики смерти мозга, оценки качества и изъятия органов. Изложены новые методологические приёмы и варианты операций по изъятию органов при атипичной анатомии сосудов печёночного трансплантата. Оптимизированы режимы и порядок выполнения холодовой перфузии трансплантата. Предложен оригинальный способ получения компонентов крови от органных доноров. Усовершенствованы методики получения печени в сочетании с другими органами. Улучшены возможности выполнения экстракорпоральных операций и контроль качества анастомоза перед имплантацией органа. Оптимизированы основные принципы получения трансплантата печени у доноров с небьющимся сердцем. Выделены основные факторы риска, влияющие на функции трансплантата в

раннем послеоперационном периоде, осложнения и летальность. Представлен сравнительный результат операций, осложнений, клинико-лабораторных и морфологических методов исследования реципиентов, получивших органы от оптимальных и маргинальных доноров.

Теоретическая и практическая значимость:

Расширен донорский пул за счёт использования маргинальных доноров, доноров с небьющимся сердцем и операций по разделению печени на два функционально полноценных фрагмента. Даны практические рекомендации по ведению потенциальных доноров. Предложена новая комплексная оценка донорского органа, позволяющая снизить выбраковку органов и увеличить число трансплантаций. Внедрена в клиническую практику методика консервации печени с учётом особенностей выполняемой операции, получение трансплантата в сочетании с другими абдоминальными органами, снижающая хирургические ошибки при выполнении операции и улучшающая качество органов. Усовершенствованы технические приёмы получения трансплантата при стандартном, быстром и супербыстром изъятии органов, как актуальные технологии, с учётом законодательства РФ. Предложена методика получения компонентов крови от органного донора во время изъятия органов, имеющих существенные преимущества для реципиентов перед препаратами крови, полученными от кадровых доноров (снижает сенсибилизацию и число отторжений).

Основные положения выносимые на защиту:

1.Организационно - тактические мероприятия по оптимизации интенсивной терапии потенциального донора в условиях реанимационного отделения и при остановке сердечно-лёгочной деятельности увеличивают донорский пул и количество органов для

выполнения трансплантации и снижает летальность реципиентов в листе ожидания.

2.Комплексная оценка качества донорской печени, включающая визуальную и морфологическую оценку трансплантата, минимизирует ошибки немотивированного отказа от органа, повышает их количество и является фактором снижения частоты первичной дисфункции трансплантата.

3.Методика получения трансплантата печени и поджелудочной железы от донора с учётом состояния донора и вариационной анатомии сосудов гепатопанкреато-дуоденальной области обеспечивает оптимальные условия для получения обеих органов, способствует снижению продолжительности холодовой и тепловой ишемии, количеству хирургических ошибок и увеличению потенциала восстановления донорских органов.

4.Модифицированная методика холодовой консервации, предложенный алгоритм хирургических манипуляций и улучшение подготовки трансплантата печени к имплантации позволяют минимизировать хирургические ошибки, устранять дефекты сосудов и трансплантата, обеспечить выполнение объемного артериального анастомоза без перекосов по оси, сохранить ламинарный кровоток и тромборезистентность, снизить частоту сосудистых осложнений после операции.

5. Предложенный «клеточный компонент крови органного донора», - новая трансфузионная среда, целенаправленное использование которой позволит восполнить кровопотерю во время операций у реципиентов, снизить сенсибилизацию и отторжение, обеспечить повышение кислородно-транспортной функции при острой

анемии и компенсацию тромбоцитопении, улучшить послеоперационные результаты.

6.Сравнительный анализ клинико-лабораторных и морфологических показателей реципиентов, получивших орган от стандартных и нестандартных доноров, уточняет представление о влиянии факторов риска донора, реципиента и интраоперационных показателей на восстановление синтетической и желчевыделительной функции трансплантата, а целенаправленное их снижение улучшит результаты операции.

7.Функциональные резервы трансплантатов печени могут быть увеличены за счет сокращения времени холодовой и тепловой ишемии, агепатического периода, объёма кровопотери и адекватного подбора пары «донор-реципиент» и уровняют шансы реципиентов, получивших маргинальные органы.

Степень достоверности и апробация результатов исследования: работа основана на результатах более чем 12 летней работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на следующих сессиях и конференциях:

1.Опыт ведения пациентов с мозговой смертью. Заседание МНОАР 17 декабря 2002.

2.Диагностические критерии для структурно-функциональной оценки печени донора при трансплантации. Материалы Девятой Рос. гастроэнтерол. недели, 20-23 окт. 2003 г., Москва. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-2003.-№ 5.-Прил. № 21.- № 311.

3.Особенности подготовки донорской печени к трансплантации. Неотложная и специализированная хирургическая помощь: тез. докл. II конгр. Моск. хирургов, 17-18 мая 2007 г.-М., 2007.

4.Качество трансплантата и прогноз исхода трупной трансплантации печени. Актуальные вопросы трансплантации печени и органного

донорства: тез. докл. науч. конф., г.Санкт-Петербург, 1 июня 2007 г.- СПб., 2007.

5.Отдаленные результаты трансплантации печени, осложнения и методы их лечения. Здоровье столицы-2008: прогр., тез. докл., каталог участников выставки VII Моск. ассамблеи, 18-19 дек. 2008 г.- М.:ГЕОС,2008.

6.Современный взгляд на возможности использования трупной печени от доноров с «расширенными критериями». Актуальные вопросы трансплантации органов: материалы гор. науч.-практ. конф. / под ред. М.Ш. Хубутия- М.:Триада, 2008.

7.Современный взгляд на использование доноров с расширенными критериями при трансплантации печени. Материалы 1-й конф. Межрегион. общ. орг. «Общество трансплантологов», г. Москва, 18 апр. 2009 г.-

8.Структурно-функциональные критерии оценки печени донора при трансплантации. Материалы 1-й конф. Межрегион. общ. орг. «Общество трансплантологов», г. Москва, 18 апр. 2009 г.-М., 2009.

9.Морфункциональная оценка первично нефункционирующего трансплантата печени. «Московская трансплантология»: Материалы конф.- М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2011.- (Труды ин-та, Т.218).- 3-я науч. конф.

10.Координация органного донорства в НИИ СП им Н.В.Склифосовского. 12 th European Organ Donation Day. .Тбилиси, Грузия.

11.Факторы обуславливающие инфекционные осложнения после трансплантации печени. VI всероссийский съезд трансплантологов. 24-27 сентября 2012 года г. Москва.

Диссертация апробирована на заседании проблемно-плановой комиссии №9 от 19.09.2013года НИИ СП им Н.В.Склифосовского.

По теме диссертации опубликовано 82 работы, из них 19 в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 5 патентов на изобретение.

Внедрение результатов работы.

Основные положения проведённых исследований внедрены в клиническую практику центра трансплантации печени и реанимационных отделений Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В.Склифосовского. Они также используются в практической работе медицинских учреждений г. Москвы (Информационное письмо № 3 М, -2004, «Возможности ортотопической трансплантации печени при лечении больных с терминальными поражениями печени»), г. Белгорода, г. Минска, г. Нижнего Новгорода, г. Душанбе, г. Астаны. Результаты исследования включены в программу последипломного обучения ординаторов, аспирантов и стажёров НИИСП им Н.В. Склифосовского.

Получены патенты на изобретения: МПК51 А61М5/00 «Способ компенсации глобулярного объема крови и иммуномодулирующего воздействия при трансплантации» № 2452519 от 25.03.2011. «Способ сохранения кровообращения у донора при мультиорганном заборе». Приоритет изобретения 14 октября 1999г № 2189171 от 14 октября 1999г. «Способ мультиорганного забора органов брюшной полости и забрюшинного пространства для трансплантации» № 2053715 от 27 февраля 1992г. «Устройство для создания окклюзии входящих или отходящих сосудов» №137734. 22 августа 2012г. «Диагностикум для определения донороспецифических антител к главному комплексу гистиосовместимости и способ его получения». Патент на изобретение №2491552 от 23 апреля 2013г. (см. прил.1).

Личный вклад соискателя. Автором предложена комплексная оценка качества трансплантата печени, которая увеличивает эффективность использования донорского пула. Последовательность

проводимых манипуляций и использование элементов вариационной анатомии, предложенная автором, позволяет минимизировать количество хирургических ошибок и улучшить качество изъятия донорских органов. Получен клеточный компонент крови от доноров со смертью мозга, который использовали в качестве трансфузионной среды для реципиента. Предложен гидравлический контроль или «пульсовая волна», которая предотвращает перекосы по оси при выполнении артериальных реконструкций, обеспечивая тромборезистентность анастомоза. Внедрено впервые в стране изъятие трансплантата печени у донора с небьющимся сердцем, изъятие печени и поджелудочной железы и комплекса состоящего из печени поджелудочной железы и тонкой кишки. При участии автора осуществлялась подготовка кадров и развитие программы трансплантации на территории Москвы, Белгорода, Минска, Нижнего Новгорода, Самары, Душанбе, Казани, Астаны. Автор принимал активное участие в выполнении большинства операций, как на донорах, так и на реципиентах.

Структура и объём диссертации: работа изложена на 296 страницах, и состоит из введения, 7 глав, заключения, списка литературы, в котором отражено 366 источников, в том числе 36 на русском, и 330 на иностранных языках и приложения. Диссертация проиллюстрирована 35 таблицами и 65 рисунками.

Благодарности:

Приношу глубокую благодарность руководству НИИ СП им Н.В. Склифосовского во главе с членом-корреспондентом РАМН, д.м.н. профессором М.Ш. Хубутия; профессору М.М. Абакумову за помощь и поддержку при работе над диссертацией; профессору В.Б. Хватову за активную поддержку и совместное исследование полученного от донора органов клеточного компонента крови; профессору В.Л.

Леменёву - моему наставнику; ведущему научному сотруднику отделения реанимации, д.м.н. В.Л. Виноградову за помощь в процессе выполнения этой диссертации; профессору Л.Н. Зиминой за совместные исследования морфологии печёночных трансплантатов.

Данное исследование является итогом двенадцатилетней работы всего коллектива трансплантологов, поэтому благодарю всех коллег и друзей, которые принимали участие в этой работе. Искренне признателен всем руководителям и сотрудникам отделений и лабораторий института, работавших по программе трансплантации.

Глава 1.

СОСТОЯНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ПРОБЛЕМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Трансплантация печени - это общепризнанный и эффективный метод лечения острой и хронической печёночной недостаточности. Совершенствование хирургических методов и иммуносупрессивной терапии обеспечили на сегодняшний день выживание более чем 74,6% пациентов в течение 5 лет у большинства центров трансплантации. Годичная выживаемость после плановой трансплантации печени у реципиентов с низким уровнем риска составляет 82,4% [156], а пятилетняя, по данным многих авторов, превышает 80% [37,152,328]. Успехи этого метода привели к значительному увеличению числа кандидатов на операцию. В тоже время отбор больных на операцию затруднён из-за недостатка доноров. Несмотря на некоторый рост в увеличении донорских органов от умерших людей, число пациентов, нуждающихся в трансплантации, растёт значительно быстрее [57,341].

По тяжести состояния потенциальные реципиенты разделяются на группы низкого, среднего и высокого риска. У больных группы низкого риска, результаты операции гораздо лучше и стоимость её ниже, чем у пациентов высокого риска, которым в процессе ожидания требуется интенсивная терапия, а в послеоперационном периоде чаще возникают осложнения [341]. Реципиенты группы меньшего риска могут ждать донорский орган 6-12 месяцев, а высокого, например, при фульминантной печёночной недостаточности не более 4 суток. К сожалению, по мере ожидания операции, состояние больного ухудшается, и он переходит в группу более высокого риска. Как показывают данные многих исследований, численность пациентов, нуждающихся в трансплантации во всех странах, всегда превышает

количество доступных донорских органов, и пути решения этой проблемы зависят от реализации многочисленных задач, связанных с проблемой донорства [14,16,47,48,55].

1.1.Правовые и этические вопросы органного донорства

Юридические основы, а также детали, касающиеся пересадки органов в России определены Законом о трансплантации, а также приказом МЗ РФ. Закон Российский Федерации[1], регулирующим развитие трансплантологии в России, который основан на «презумпции согласия органного донора», и не требует выяснения у родственников отношения умершего к акту дарения органов после смерти. И, «если противоположное мнение не заявлено им самим, или не высказано родственниками, то органы или ткани такого донора могут быть использованы для медицинских целей»[2]. Это в значительной степени облегчает получение органов от трупов. Однако, насколько такой закон правомерен в этическом, в социальном и правом аспекте, в настоящее время широко обсуждается как в средствах массовой информации, так и среди медицинских работников, в той или иной степени принимающих участие в органном донорстве, и, одновременно, среди населения. Существует мнение, что испрошенное согласие по донорству, гораздо демократичнее и более приемлимо для правового общества, так как защищает автономность индивидуума [24 3]. Однако представлена и иная точка зрения, основанная на анализе правовых, этических, моральных принципах. Прежде чем приступить к анализу

---

[1] Закон РФ от 22 декабря 1992 г. N 4180-I «О трансплантации органов и (или) тканей человека (с изменениями и дополнениями)» режим доступа: система ГАРАНТ: http://base.garant.ru/136366/#ixzz2wIo5PqEk

[2] О дальнейшем развитии и совершенствовании трансплантологической помощи населению Российской Федерации: Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 189 от 10 августа 1993 г. (В редакции Приказа Минздрава Российской Федерации от 21.11.96 №387, от 20.04.2001 № 128) режим доступа: http://russia.bestpravo.ru/fed1993/data01/tex11887.htm

поставленной задачи, необходимо решить самый главный и старый вопрос, достаточно плохо определенный в юридических документах многих стран: кому принадлежит труп. Используемая в США базовая модель о «квазисобственности», оказывающая огромное влияние на юридические институты других стран, рассматривает труп и органы умершего как собственность семьи [249]. Если до своей смерти индивидуум не определился, как поступить со своими органами, то решение об органном донорстве остаётся за родственниками [224]. Это право индивидуума или его родственников базируется, вероятно, на предположении, что тело человека принадлежит его близким. И, исходя из этого, родственники вправе решать, как с ним поступать. Такая модель носит название «информированного согласия». Она предусматривает необходимость определить доминирующего члена семьи, который должен решить судьбу донорского трупного органа. Поскольку пожелания покойного чаще всего неизвестны, то такой родственник и определяет возможности пожертвования органов [176,331]. Но с другой стороны, любая позиция, принятая членом семьи будет его собственной, но не пожеланием покойного. При этом принцип автономности игнорируется, а моральные полномочия родственника жертвовать органы, на которые отсутствуют решения умершего, весьма сомнительны, и порой ставят его в тупик, и чтобы «не ошибиться», он, скорее всего, откажет, чем даст своё согласие.

Другая модель - «презумпция согласия донора», которая разрешает изъятие органов у трупа, предполагая, что если человек при жизни не высказывал своё отрицательное мнение по поводу органного донорства, то согласен на акт дарения своих органов для медицинских целей. Во многих странах, где органы получают на основе предполагаемого согласия донора, законодательство требует положительных аргументов в пользу молчаливого согласия от

покойного при жизни. Поэтому, даже в этих странах, появление реальных доноров зависит от решения семьи: так во Франции, например, более 60 % семей отказывают жертвовать органы. Отмечается значительный недостаток донорских органов из-за отказа родственников в США, в Великобритании, в Германии и других странах [176]. Заявление, сделанное P. Coppen и соавт. [252], что «презумпция согласия» не является гарантией высокого уровня органного донорства, подтверждается и другими исследователями [271].

Таким образом, ни информированное согласие родственников, ни презумпция согласия умершего в существующем виде, по всей видимости, не способны увеличить число донорских трупных органов. Альтруистическое пожертвование (или концепция альтруизма) не получила широкого распространения среди населения, как на это надеялись вначале, а возникшее недоверие населения к врачам увеличивается и в последнее время не оставляет надежды на исправление ситуации. Австрия, Бельгия, Испания и Россия приняли модель «презумпции согласия», которая позволила бы увеличить количество трупных органов [271,297,332]. Однако, C. Erin и J. Harris считают, что презумпция согласия донора бросает вызов согласию на основе полной информированности, и, соответственно, маскируясь под «фиктивную позицию», нарушает принцип автономии индивидуума [143,332]. В тоже время F. Mousiarah приводит свои доводы в пользу «презумпции согласия» по донорству принятых в Канаде [238]. Однако при этом он признал, что "необходимы радикальные перемены в политике органного донорства". В настоящее время в Онтарио от семьи потенциального донора для получения окончательного согласия необходимо получить дополнительно согласие родственников, независимо от принятого решения самим донором при жизни [99]. На

практике, это называется: не делать того, что неявно обозначено. Таким образом, члены семьи могут иметь свои пожелания, отвергая волю покойного [59,99]. Необходимость получения согласия родственников на изъятие органов у трупа после констатации смерти на основании смерти мозга или после остановки сердца обязательно в таких государствах, как США, Великобритания, Швеция, Дания и Болгария. В то же время «презумпция согласия» подразумевает, что каждый человек может стать донором после его смерти, если прижизненно в устной или письменной форме он не отказывался быть таковым. Эта форма существует во Франции, Италии, Испании, Австрии, Португалии, Бельгии, Финляндии, России и ряде других стран Европы.

По Законам Российской Федерации нет необходимости узнавать о пожелании умершего у родственников. Приемлемо ли вести беседу о возможном использовании донорских органов умершего с родственниками? Почти всегда вопросы об органном донорстве при жизни близкие не обсуждают и поэтому не знают о пожелании покойного и чтобы не брать на себя ответственность за принятие положительного решения, они просто отказываются участвовать в акте дарения органов.

F. Delmonico и соавт. в 2004г. также констатировали пределы альтруизма и принципа добровольности среди родственников покойного [146], и предложили базисные идеи стимуляции органного донорства, такие как: медаль чести, компенсация на похоронные расходы донора, комбинированные обмены, медицинский отпуск за донорство, страхование донора и более свободный доступ на получение органов их родственников, если возникнет такая необходимость, не исключая и другие предложения, которые помогут улучшить создавшуюся ситуацию.

Расширения возможностей использования живых доноров, включая и не родственников или даже «перекрёстное» донорство [146], не сможет разрешить ситуацию, но одновременно поднимает множество других дополнительных вопросов. Например, продажа органов - достаточно эффективная мера, по крайней мере, для богатого человека на свободном рынке, но для общества в целом - это слишком опасная концепция [200]. С целью справедливого распределения донорских органов могут быть предложены даже прямые государственные платежи [200], которые создадут открытый рынок органов. Но когда органы становятся коммерческими объектами, независимо от того, является ли покупателем частное лицо или государство, снижаются базовые ценности общества, так как человек, становясь предметом купли - продажи, теряет защиту от рабства или нанесения увечий телу по коммерческим соображениям. Вопреки мнению, высказанному в 2004 году A. Matas [227], «регулируемая рыночная система» является, к счастью, не единственной альтернативой решения вопроса о дефиците донорских органов.

Помимо системы органного донорства, основанной на альтруизме человека, существует альтернатива, - базирующая на социальном принуждении. Например, на социальном принуждении основан закон о воинской повинности [318]. Закон не нуждается в чьём-либо согласии, не признает принцип автономии, и на первый взгляд, не очень этично выглядит, но его стоит рассмотреть [198,351].Согласно мнению A. Jonsen [201] первичная концептуальная цель по защите прав человека состоит в защите его моральной автономии; в разрешении ему контролировать свою жизнь и собственные ценности; и в предоставлении защиты от всяких посягательств, повреждений и эксплуатации. Однако, эти права представлены для живого человека, но не для трупа, который не имеет автономии, и ему нельзя навредить.

Вторичные цели должны включать уважение верований покойного при жизни, и с учётом культовых особенностей проводить похороны. Одновременно, A. Jonsen заявляет, что эти вторичные цели, должны бы уступить существенным ценностям, например, терапии для тех, кто страдает тяжелыми заболеваниями. Важность существенной пользы для других, отвергает любые вторичные цели, которые возникают или могут возникнуть [30,201,277]. Например, судебные эксперты выполняют аутопсию, несмотря на возражения индивидуумов, или членов религиозных групп, так как существует общественная поддержка или, по крайней мере, нет очевидного возражения против этой важной для общества юридической процедуры.

Что же важнее: юридически законное право на вскрытие трупа, или спасение жизни многих пациентов с помощью трансплантации? Очевидно, что соблюдение автономии трупа не может быть разумно, если нет никакой приемлемой альтернативы для спасения жизни человека, кроме использования жизненно важных трупных органов для трансплантации.

Социальная обязанность органного донорства или презумпция донорства, на наш взгляд, заслуживает серьезного обсуждения. Могут ли представленные аргументы убедить общество отказаться от принципов «автономии и инакомыслия индивидуума». Но чтобы признавать принцип автономии, общество, желающее использовать концепцию презумпции согласия на приобретение органов, должно опираться на индивидуума, а не родственников, которые чаще всего откажут в пожертвовании. Очевидно, наименее рискованный подход, если объявить обществу, что не всё тело, а только жизненно важные органы могут быть сохранены, и это не нарушит религиозных представлений и обряды похорон индивидуума. Представленная концепция напоминает закон о «презумпции согласия», однако,

отличается по принципиальным позициям. Закон презумпции донорства не требует какого-либо решения или необходимости предполагать желание покойного, и это является одним из самых чувствительных аспектов оценки презумпции согласия, но предполагаемое желание других юридических лиц, например, родственников донора, - этически не приемлемо.

Одной из основных причин, сдерживающих развитие трансплантации, как в России, так и в других странах, является дефицит донорских органов, который часто обусловлен незнанием проблем трансплантации и органного донорства медиками и руководителями медицинских учреждений, а часто их нежеланием принимать в этом участие. Отношение медицинского персонала играет важную роль в развитии органного донорства [1,13]. Исследование по вопросам донорства, проведенное среди персонала одной из университетских клиник Швейцарии, показало, что 47% респондентов имеют донорскую карточку, 69% согласны стать донорами органов, 65% дадут согласие на органное донорство их родственников после их смерти. Лишь 7% опрошенных отказались стать донорами органов [164,347]. К сожалению, в России можно только надеяться на такое понимание этой сложной проблемы.

1.2. Развитие клинической трансплантологии, концепция смерти мозга и мультиорганное донорство

Первые шаги. В 1956 Jack Cannon из университетской клиники Калифорнии, Лос-Анджелес (UCLA) впервые опубликовал работу, в которой рассматривалась концепция пересадки печени [319]. В публикации было краткое сообщение по проблеме трансплантации печени, где не был указан ни тип операции, ни модель животного, на котором эта операция выполнялась.

Начало развития клинической трансплантации органов связывают с успешным однолетним выживанием шести реципиентов, получившим аллотрансплантат почки, сначала в Бостоне [289], и следующие пять в Париже [296,323]. Пациенты перед трансплантацией получили сублетальную дозу облучения. Двое из шести реципиентов, получившие орган от своих братьев (однояйцовых близнецов) без иммуносупрессивной поддержки после трансплантации имели нормальную почечную функцию до самой смерти.

Апрель 1962 года стал следующей вехой в трансплантологии, когда у реципиента в течение 17 месяцев только под прикрытием иммунодепрессантов удалось сохранить функцию неродственного аллотрансплантата [289]. Именно это наблюдение, а не первые результаты операции, способствовало бурному развитию клинической трансплантологии. В 1963 были открыты особенности адаптивного иммунного ответа и появились новые публикации о почечных реципиентах, уже пролеченных в университете Колорадо [289]. Наблюдаемый процесс отторжения нивелировали болюсной дозой *преднизолона,* и под прикрытием *имурана* добились функциональной сохранности трансплантата. И это определило тактику трансплантации практически всех других органов.

Самым многообещающим и доступным источником органов, на первом этапе клинической трансплантации были животные, и в начале XX-ого столетия пионеры трансплантологии первыми использовали их органы [198]. Но из-за быстро развивающегося отторжения, уже в середине 1920-ых рассматривали возможность использования органов человека. Однако трупные человеческие органы, или, так называемые, «свободные органы» использовались, главным образом, от казненных заключённых [298].

Первоначальные неудачи натолкнули на мысль об использовании органов от генетически родственных живых доноров, несмотря на законодательство, запрещавшее такую практику [296]. Первая успешная органная трансплантация продемонстрировала, что пересадка органов может быть вполне реальной, но уже тогда стало ясно, что живые доноры не могут быть первичным источником их получения.

Концепция диагностики смерти мозга. На заре клинической трансплантологии смерть констатировали на основе необратимого прекращения циркуляции крови и дыхательной функции, и доноры с небьющимся сердцем (ДНС) были единственным источником трупных органов для трансплантации [132]. Но остановка сердца недолго оставалась единственным эквивалентом смерти. После появления аппаратов искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) и усовершенствования методов ведения тяжёлых пациентов, понятие о смерти было пересмотрено французскими нейрофизиологами, а уже в 1959 году они представили новую концепцию - «смерть мозга» [132], которая и стала новым эквивалентом смерти человека.

Это уточнение относилось к случаям, когда решался вопрос об отключении пациента от аппарата ИВЛ после констатации смерти мозга, и, тем не менее, это имело большое значение для последующего восприятия широкими массами населения возможности получения органов у доноров со смертью мозга при функционирующем сердце. В 1967г. в Лондоне впервые была представлена концепция смерти мозга как эквивалент смерти человека, тогда же в Великобритании было выполнено изъятие почек у донора с бьющимся сердцем. Теоретическая и правовая основы, определившие понятие смерти мозга были приняты в 1968 г. в США, в соответствии с которыми - полное, необратимое прекращение жизнедеятельности мозга рассматривали как смерть человека. Клиническая оценка и проводимые дополнительно

необходимые тесты были детализированы в пределах юридического текста, позволяющего получать органы от доноров как после констатации смерти ствола мозга, так и от ДНС [39,205,206,209].

Критерии смерти мозга также отражены в работах и отечественных учёных [18,23]. Абсолютным подтверждением диагноза смерти мозга стало отсутствие кровотока в головном мозге, выявленного при ангиографическом исследовании [192]. Исследователи из университетской клиники штата Миннесота (США) считают, что решающим фактором для диагностики смерти мозга является полная утрата рефлексов ствола головного мозга [199]. В 1977 году D.J. Power и соавт. предложили для подтверждения диагноза смерти мозга использовать соответствующие показатели ангиографического исследования - “стоп контраст” и электроэнцефалографию (отсутствие электрической активности головного мозга) [272].

Использование органов от таких доноров не только не ухудшило результаты после пересадки, но и открыло новые направления в трансплантологии, например, пересадку сердца [45]. В 1968 году новая концепции смерти мозга была принята Гарвардским университетом, где и опубликованы её критерии [39]. В последующем органы получали только от гемодинамически стабильных доноров, а после остановки сердечно-лёгочной деятельности в этом качестве в США уже не рассматривались. В СССР на основании приказа МЗ СССР № 236 от 17.02.87 приняты "Инструкции по констатации смерти в результате полного необратимого прекращения функций головного мозга", а 22 декабря 1992 был опубликован Закон РФ "О трансплантации органов и (или) тканей человека"(см. сноску на стр. 17).

Мультиорганное изъятие органов. 17 апреля 1978 года бригадой трансплантологов из университетской клиники Колорадо США

впервые после констатации смерти мозга были изъяты у донора печень, почки и сердце [319]. Хирургическая техника изъятия донорских органов имеет важнейшее значение для успеха трансплантации. Она определяет продолжительность тепловой и холодовой ишемии и решающим образом влияет на тканевую гипоксию и метаболический ацидоз, неизбежно приводят к повреждению органелл и клеток. Если тепловая ишемия ограничена 30 минутами и менее, а время холодовой ишемии меньше 10 часов, уровень выживания, как показали исследования, составляет до 81 % и 67 % в течение 1 и 3 лет соответственно [118,196,214,231]. С целью снижения ишемических повреждений первоначально была предложена оригинальная методика, известная, как стандартное получение органов [40,73]. При получении всех донорских органов вводили охлаждённый консервирующий раствор через аорту и портальную систему «in situ». Порядок выполнения операции и хирургические приёмы снижали время тепловой ишемии, хирургические повреждения и оптимизировали качество получаемых органов от доноров. Для маргинальных доноров сокращение времени тепловой и холодовой ишемии становятся решающими факторами, влияющими положительно на функции трансплантата в послеоперационном периоде [50,58,62,95,337]. Поэтому стали широко использовать разные модификации предложенной операции во всех странах, внося изменения с учётом наработанных навыков и своей законодательной базы. Например, для категории доноров при внезапной остановке сердца был разработан способ, который стал называться операцией быстрого или супербыстрого получения органов [107].

При быстром или супербыстром изъятии органов выделение сосудистых образований выполняют на бескровном операционном поле, после отмывания их холодным консервирующим раствором «in

situ» через абдоминальный отдел аорты [120,247, 291]. Методика супербыстрой холодовой консервации была модифицирована в 1973 г. R. Garcia-Rinaldi и соавт. [193] Они предложили катетер “DBTL”, представляющий собой систему трубок с каналом для перфузирующего консерванта и двумя раздувающимися обтурационными манжетами, с помощью которых изолированный поток охлажденного раствора попадает в органы брюшной полости (печень, поджелудочная железа, почки и кишка.).Ряд исследователей для улучшения качества донорской печени перед проведением холодовой перфузии проводят ее селективную денервацию [313]. Определённый интерес представляет оригинальная техника тотальной эвисцерации органов брюшной полости, разработанная хирургами Сан-Франциско [229].

Существующий дефицит донорских органов для реципиентов детской возрастной группы вынуждает прибегать к сегментарной трансплантации [25,105,228,234]. В США на каждые 4000 трансплантаций печени 500 операций выполняется детям [217,218,287]. Формирование двух трансплантатов из одной донорской печени впервые было выполнено в Ганновере 1988 году R. Pichlmayr и его коллегами [346]. Они получили из одной печени 2 трансплантата и выполнили пересадку 2-х летнему ребёнку с атрезией желчных протоков и 63-х летней женщине с первичным билиарным циррозом. Разделение печени на две части выполняют либо “in situ” при сохраненном кровообращении у донора, либо после изъятия уже отмытой консервантом печени на отдельном столике [347]. Число таких операций из года в год растёт, особенно в тех странах, где имеется проблема получения трупного органа и существует полная ясность, как получить трансплантаты высокого качества для двух реципиентов [111].

Хорошие результаты, полученные при использовании этой методики, позволяют снизить дефицит органов, а при наличии стандартного молодого донора, хирургические бригады чаще отдают предпочтение трансплантации печени разделённой на фрагменты, которая позволяет спасти от смерти сразу двух реципиентов [79,194]. Но сложное взаимоотношение сосудистых и билиарных структур внутри печени и вариации «желчного дерева» объясняют поиск разных технических решений при разделении печени на два полноценных трансплантата.

Технические особенности операций у донора. В клинической практике встречается до одной трети доноров с артериальными аномалиями. Часть печени или вся печень имеют артериальное кровоснабжение от левой желудочной артерии или прямо от аорты, верхней брыжеечной артерии. Отдельные артериальные ветви приходиться объединять в единый ствол во время имплантации, восстанавливая артериальное русло трансплантата [27,33]. Стандартной методики обеспечивающей сохранность, кровеносных сосудов при изъятии печени, и позднее выполнение реконструктивных вмешательств не существует из-за многочисленных вариантов ветвления артерий. Таким образом, многообразие методик выполнения операций на доноре связано с анатомическими особенностями строения сосудов гепатопанкреато-дуоденальной области, состоянием донора и законодательной базой страны. Поэтому хирургические приёмы изъятия органов требуют постоянного совершенствования, направленного на улучшение их качества.

1.3. Доноры с расширенными показателями (маргинальные доноры). Оценка и селекция

Стандартные и нестандартные доноры. Накопленный опыт дал возможность трансплантологам разделить доноров на две

категории: 1- оптимальные доноры (молодой возраст со стабильной гемодинамикой, без возможных опасений передачи заболевания) использовались для пересадки, тогда как «субоптимальные доноры» (не отвечающие перечисленным критериям) ими были отклонены. Пионеры клинической трансплантологии не использовали органы от доноров, если они не имели оптимальных показателей, гарантирующих восстановление функции после трансплантации. Это привело к тому, что многих доноров выбраковывали, и количество доступных органов снижалось. Но увеличивающаяся летальность в листе ожидания заставляла некоторые центры с определённой долей риска использовать органы и от «маргинальных» доноров. К этой категории относятся доноры старших возрастных групп, с нестабильной гемодинамикой и высокой концентрацией сывороточного натрия в плазме, которые за неимением других органов часто использовали для тяжелых пациентов и при этом получали неплохие результаты [88,286]. Приемлемые результаты выживания реципиентов были отмечены и во многих центрах [182], и теперь эти доноры активно используются в повседневной клинической практике большенства лечебных учреждений.

Это привело к необходимости пересмотра существующих критериев отбора потенциальных доноров в сторону их «либерализации». Показатели, по которым донор оценивается как маргинальный, нестандартный или по другой терминологии: донор с расширенными критериями, представлены ниже. В последнее время трансплантация печени от таких доноров получила значительное распространение во многих европейских странах и Америке [46, 85,100,358].

Широко используемый термин *маргинальный донор* точно не определён, не существует принятых параметров его оценки. И то, что

15 лет назад не принималось большинством трансплантологов, теперь активно используется [83,115]. Печень, которая рассматривалась как субоптимальная, маргинальная или нестандартная, сегодня может быть принята как стандартная. На сегодняшний день к **донорам с расширенными критериями оценки относят:**

- **Доноры пожилого возраста ≥ 60 лет;**
- **Индекс массы тела ≥ 27;**
- **Макровезикулярный стеатоз и микровезикулярный стеатоз печени;**
- **Механические повреждение печени;**
- **Нестабильное артериальное давление (среднее ниже 60 мм.рт.ст. ≥ 1 часа);**
- **Время пребывание на ИВЛ ≥ 5 суток;**
- **Высокая концентрация Na+ в сыворотке крови (≥165) повышенный уровень билирубина и ферментов ≥ 4-5 норм;**
- **Использование высоких доз вазопрессоров ≥14 мкГ\мин\ кГ допамина, 2-х или более вазопрессоров для поддержания нормального уровня артериального давления;**
- **Сопутствующие злокачественные новообразования, сахарный диабет, гипертоническая болезнь;**
- **Доноры с небьющимся сердцем;**
- **Продолжительное время холодовой ишемии более 12 часов;**
- **Разнополая пара донор – реципиент.**

Получение органов от этой категории доноров может стать основным источником, который обеспечит растущие потребности, если учитывать их количество в общем донорском пуле.

Возраст и злокачественные новообразования у донора. Печень, в отличие от других органов, имеет высокую способность к регенерации. Основные возрастные изменения - это уменьшение массы и снижение скорости кровотока, но при этом сохраняется её функциональная полноценность. Это и позволяет использовать печень пожилых доноров для трансплантации. W.Wall с соавт. [347], проведя сравнительный анализ функции трансплантатов печени полученных от

доноров старше 50 лет и более молодых, пришли к выводу, что кривые годичного выживания реципиентов достоверно не отличались и составили в первом случае 65-71%, а во втором - 69-76%. Не отмечено и увеличения реципиентов с первично нефункционирующими трансплантатами полученных от доноров старших возрастных категорий [88].

Другой точки зрения придерживаются Greig P.D с соавт.[126], которые считают, что пожилой возраст донора негативно влияет на исход операции. R.Ploeg с соавт., исследовав результаты 330 трансплантаций, отмечает, что возраст старше 50 лет представляет больший риск для реципиентов [301].

В тоже время уже с 1992 г. граница используемого возраста донора увеличилась больше чем на 10 лет. В настоящее время в Испании более чем 34 % доноров старше 60 лет и более 11 % старше 70 лет [231]. В США процент по использованию доноров старше 65 лет повысился только на 4% - 8.3%, а процент молодых доноров остаётся устойчивым в пределах 40% [354]. Другие исследователи подтверждают, что уровень выживания реципиента и трансплантата не зависит от возраста донора [191], и демонстрируют сопоставимые результаты трансплантации печени от доноров разных возрастных групп [150].

Разные точки зрения на возраст донора во многом обусловлены тем, что существует комплекс причин, влияющих на функцию трансплантата. Более объективную точку зрения представили G.Romero и соавт., которые рекомендуют использовать донорские органы без ограничения по возрасту, если печень донора в хорошем состоянии, имеет нормальные функциональные показатели и отсутствует крупно - капельный стеатоз [358].

Таким образом, трансплантаты от доноров старших возрастных групп могут быть использованы, если исключены другие факторы риска (ФР), такие как гемодинамическая нестабильность, изменение показателей печёночных проб, стеатоз или ухудшены макроскопические оценочные аспекты. Это позволяет использовать приблизительно 50 % предлагаемых трансплантатов, полученных от пожилых доноров. Органы от доноров старших возрастных групп, которые имели два-три дополнительных ФР, но не имели признаков гепатоза, и по макроскопической оценки признаны как пригодные для трансплантации [52,207], тем не менее, отмечали хорошие послеоперационные результаты.

С возрастом донора неизбежно отмечено увеличение злокачественных новообразований. Органы доноров, в анамнезе которых имеется немеланомный рак кожи и опухоли ЦНС, используют, поскольку риск передачи новообразований чрезвычайно низкий [160]. Но доноры с такими злокачественными опухолями ЦНС (астроцитома, глиобластома или медулобластома 3 или 4 стадии), при нарушении барьера между мозгом и кровью, например, после вентрикулоперитонеального шунта или другой хирургической операции должны быть исключены, так как представляют повышенный риск передачи новообразований реципиентам [127]. По данным регистрации онкологических заболеваний, риск наличия злокачественного новообразования у донора составляет 1.3 %, а риск передачи его реципиенту составляет 0.2 % [84].

Многие исследователи считают, что немелономный рак кожи, большинство опухолей ЦНС и карцинома *«in situ»*, вероятно, безопасны при трансплантации [332]. Меланома, хориокарцинома, лимфома, рак молочной железы, легких, почки и кишки обладают высоким уровнем передачи опухоли, даже после долгого очевидного

выживания донора без рака [255]. Но трансплантологи должны решить сами, использовать или не использовать органы от таких доноров и, только основываясь на известном биологическом поведении этих опухолей, всегда должны рассматривать перспективы не отдельного человека, а всех пациентов, находящихся в листе ожидания, прежде чем решаться на выбраковку имеющихся трансплантатов [255].

Жировая дистрофия печени. В 1984 году K. Rolles и R. Calne впервые описали случай трансплантации печени с выраженной жировой дегенерацией гепатоцитов, после которой пациент погиб [305]. По данным многих авторов при трансплантации печени с выраженной жировой дистрофией часто развивается патология, называемая - первично нефункционирующий трансплантат [38,74,158, 171]. T. Fukumori с соавт. сообщают, что перегруженные жиром гепатоциты чаще повреждаются в процессе консервации. Образуемые «пузырьки» в клеточной мембраны эндотелия, суживают сосудистый просвет, увеличивают сопротивление и ухудшают микроциркуляцию печени. Холестерол, включенный в структуру клеточных мембран, при снижении температуры кристаллизуется, вызывая их повреждение [364]. Таким образом, чем больше вовлечено в жировую дистрофию гепатоцитов, тем больше риск плохой функции трансплантата печени.

В тоже время, стеатоз печени среди доноров довольно распространен, достигает масштабов эпидемии во всем мире и по разным данным составляет от 9% до 30 % [32,75,87,88,159,178,219, 240]. Если микростеатоз не связан с худшим прогнозом выживания [102,137], то при вовлечении в макростеатоз 25% или большего количества гепатоцитов возникает существенный риск развития дисфункции аллотрансплантата, хотя некоторые споры о том, все ли стеатозные печени должны быть исключены из трансплантации, остаются [61]. Но трансплантаты с низкой степенью макростеатоза до

15% показывают хорошие результаты, если время холодовой ишемии не превышает 10 часов [64,110,226]. Трансплантат печени, содержащий больше 60% гепатоцитов, повреждённых крупнокапельным стеатозом, использовать не рекомендуется, если не существует критического состояния реципиента.

Однако существующий дефицит органов вынуждает пересматривать старые представления о роли стеатоза и использовать эти трансплантаты, получая неплохие результаты [163,355]. K. Yoong и соавт. исследовали 116 реципиентов, которым были выполнены ретрансплантации печени. Донорские органы были разделены на 4 группы в зависимости от степени жировой дистрофии. В нулевую группу вошли органы без признаков стеатоза; в 1-ую - трансплантаты, степень стеатоза которых составила до 33% гепатоцитов; во 2-ую - от 33% до 66% и в 3-ю - более 66%. В 3-ей группе в большинстве случаев развилась функциональная недостаточность печени и годичная выживаемость составила всего 20%. Во 2-ой группе выживаемость составила 57%, а дисфункция -59% [178].

H. Yoo. и соавторы рекомендуют использовать орган, если степень стеатоза 35% и более [366]. Однако они же утверждают [365], что если крупнокапельный стеатоз более 15% и донор старше 65 лет, существует риск снижения выживания пациента и трансплантата. S. Nikeghbailan и соавторы, даже при 30% - 60% стеатозе не видят разницы в краткосрочном выживании между группами реципиентов, получившими стеатозную или нестеатозную печень донора [124,278, 345]. По их мнению, даже наличие гепатоза печени порядка 60% не ухудшает прогноза выживания после операции.

Доноры с позитивной серологией на вирусы и инфекции.

Потенциальные доноры с положительной серологией на вирусы и бактериальную инфекцию не должны быть полностью исключены из

донорского пула. Для доноров, которые являются иммунными к HBV (предшествующая прививка или перенесённое заболевание), была доказана полная безопасность использования их органов [168,285]. Печень от HBcAb-положительных доноров может успешно использоваться, если реципиент получает с целью профилактики ламивудин, иммуноглобулин и другие средства [219,285]. Доноры с положительными антителами к поверхностному антигену гепатита «В» (анти-HBs), с большой вероятностью, не передают HBV инфекцию после трансплантации печени [87,285,357]. Приблизительно 5 % всех потенциальных органных доноров в США и некоторых частях Европы позитивны по антителу HCV, и приблизительно половина из них - HCV РНК, позитивны при ПЦР исследованиях [220]. Трансплантации печени для реципиентов с HCV циррозом печени полученной от позитивных по антителу HCV доноров обеспечивают их выживание, которое не отличается при использовании доноров, у которых антитела HCV не выявлены [87,343]. Не отмечено никакой разницы, как в выживании реципиентов или трансплантатов, так и в увеличении случаев возврата заболевания HCV или ухудшении течения заболевания при использовании такого трансплантата [123]. Генотип вируса не должен учитываться при использовании HCV позитивных по антителам доноров для реципиентов с HCV циррозом печени, так как на это влияет только эффективность терапии интерфероном [87,136,343].

Бактериальные или грибковые инфекции у доноров обычны и, главным образом, затрагивают дыхательные и мочеполовые тракты. Адекватное антибактериальное прикрытие и для донора, и для реципиента уменьшает риск инфекции и сопровождается обычно хорошей функцией трансплантата и высоким уровнем выживания [71,85]. Использование печени от доноров с бактериальной инфекцией,

таких как сифилис, и в Европе, и в США не рассматривается как противопоказание для органного донорства, так как профилактика антибиотиками позволяет полностью избежать развития инфекции у реципиента [197,326]. За 15 лет ни в Европе, ни в США не зафиксировано случаев трансмиссии вышеуказанной инфекции [189]. Только диссеминированная инфекция, мультирезистентная к антибиотикам, которая вызывает бактериальный сепсис у шокового донора и/или дисфункцию органов, грибковая инфекция или менингит Listeria, микобактерии - являются абсолютными противопоказаниями. Абсолютные противопоказания сохраняются и для хронических или латентных инфекций: ВИЧ, болезнь Creutzfeldt-Jakob и подобные им заболевания [266].

Продолжительность пребывания в реанимационном отделении более 5 дней является фактором риска (ФР), негативно влияющим на успех операции. Это связано с истощением запаса гликогена, необходимого для образования высокоэнергетических фосфатов (АТФ), которые, в свою очередь, в больших количествах расходуются при холодовой и, особенно, при тепловой ишемии [179,300,302]. Более продолжительное пребывание в реанимационном отделении негативно отражается и на других переменных показателях, таких как развитие гиповолемии, гипотонии, приводящих к нарушению микроциркуляции в разных системах и органах, увеличивается возможность инфицирования внутрибольничной инфекцией.

Влияние смерти мозга на качество трансплантата. Самые серьёзные изменения обычно определяются на начальном этапе смерти мозга, так как происходят выраженные внутричерепные нарушения (продолжающееся кровотечение, постишемический отёк и т.д.), сдавливающие жизненно важные структуры мозга, вызывающие нейрогуморальные сдвиги [44,272,273]. Несмотря на нормальную

доставку кислорода к тканям и органам, эти гормональные сдвиги блокируют аэробный метаболизм. Последовательная зависимость анаэробного метаболизма приводит к молочнокислому ацидозу [45] и быстрому истощению высоко энергетических субстанций, таких как АТФ [181]. Это происходит во всех донорских органах [161], включая сердце, печень[181], почки [180].

Исследования, касающиеся иммунологической активации, продемонстрировали, что увеличение внутричерепного давления сопровождаемого системной гипотонией, влияет на появление цитокинов – дериватов макрофагов и инфильтрацию органов у крыс [140]. Гипотеза о том, что смерть мозга увеличивает иммуногенность отдельных органов, в дальнейшем подтверждается и тем, что почки и сердце, пересаженные в эксперименте на животных со смертью мозга, имели ускоренное острое отторжение по сравнению с теми, когда органы получали от живых доноров [320].

Таким образом, смерть мозга неблагоприятно влияет на качество донорского органа. Было отмечено, что и краткосрочные и долгосрочные результаты после трансплантации значительно отличаются при использовании органа от живого донора или донора после констатации смерти, независимо от того, использовался ли генетический родственник или другой человек [173].

P.Hauptman и K.J.O’Connor утверждают, что у 20% потенциальных доноров без активной поддержки, через 6 часов после предварительного диагноза «смерти мозга» происходит остановка сердца, а через 24 часа, этот процент увеличивается до 50% [167]. Общепринятые принципы ведения донора включают коррекцию любого жидкостного дисбаланса, лечение несахарного диабета, поддержку артериального давления с использованием вазопрессоров при адекватной вентиляции лёгких и сохранения электролитного

гомеостаза [4,22,273,274]. Однако отсутствует единое мнение относительно коррекции гормональных нарушений у донора со смертью мозга. Так, T. Keck с соавторами считают, что использование вазопрессина или его синтетического аналога десмопрессина при ведении донора спорно, так как это повреждает поджелудочную железу донора [120]. В настоящее время, нет согласия относительно ведения мультиорганного донора со смертью мозга в палате интенсивной терапии [122]. Выполнение стандартного протокола заметно улучшило бы клинико-биологические показатели доноров и, вероятно, увеличило бы количество доступных донорских органов [154].

Влияние гипотонии и вазопрессорной поддержке, биохимических и электролитных показателей, времени тепловой и холодовой ишемии, микро и макроскопической оценки на функцию трансплантата. После смерти мозга патофизиологические явления, описанные как "автономный шторм", возникали у этих пациентов: вазоплегия с гипотонией и гиповолемией, несахарный диабет, гипотермия и миокардиальная депрессия [303]. Артериальная гипотензия - типичный симптом атонической комы. Обычно гипотония является следствием гиповолемии, кардиогенного шока, обструктивного шока или шока распределения.

Гиповолемия и присоединение инфекции приводят к нарушению микроциркуляции в различных органах, а шок разного происхождения может стать причиной некроза гепатоцитов [58]. Отрицательный водный баланс, гипоксемия и шок могут привести к мелкокапельной жировой дистрофии печени [264]. Анализ результатов трансплантаций печени свидетельствует, что пересадка органа от доноров с пролонгированной гипотонией показывает больший риск развития дисфункции трансплантата, чем кратковременная, купированная остановка сердца [118]. Следовательно, поддержка системной

гемодинамики гарантирует адекватную перфузию органов в течение периода между диагнозом смерти мозга и извлечением органов. Поддержание артериального давления в пределах нормального диапазона; продукции мочи ≥ 1 мл/кг/массы тела; сатурации ≥ 98 %, и нормальной температуры тела могут дать уверенность в достаточной перфузии органов, которые будут успешно пересажены.

По всей видимости, у доноров при использовании препаратов инотропной поддержки большей концентрации, а иногда двух или трёх её компонентов, возникает спазм сосудистого русла, в том числе и в органах брюшной полости, создавая худшие условия для микроциркуляции. Высокие дозы прессорных аминов у донора увеличивает риск дисфункции трансплантата печени у реципиента [252].

Но оценка таких показателей, как длительная гипотония, большая инотропная поддержка и пролонгированное пребывание в палате интенсивной терапии не позволяет достаточно объективно оценить качество трансплантата, так как они не отражают ситуацию, связанную с оценкой органа [122,219,228]. Противоречивые результаты в оценке этих факторов можно было бы объяснить большим количеством потенциальных показателей, затрагивающих как качество печени донора, так и недостаточным знанием о взаимодействии этих факторов.

В 1991 году A. Avolio и его коллеги сообщали о высокой прогностической значимости уровня сывороточного натрия, да и позднее многие исследователи подтверждали это мнение [286,335]. Высокая гипернатриемия может сопровождаться сосудистыми повреждениями и ишемией синусоидально-обкладочных клеток [333]. Возможно, это обусловлено повышенной осмолярностью повреждающей эти клетки, которые становятся особенно чувствительными к реперфузионно/ишемическим повреждениям [55].

E. Totsuka и соавт. считают, что этот фактор почти в четыре раза повышает риск потери трансплантата [190]. В более поздних исследованиях они же не находят существенной корреляции с ухудшением функции трансплантата при гипернатриемии [225]. Возможно, что во время реперфузии трансплантата снижение осмолярности во внеклеточном пространстве реципиента способствует притоку свободной воды в гепатоцит и приводит к отёку органа и дисфункции, а не гипернатриемия донора [327].

При гипернатриемии используется 0,5 N. или 0,25 N раствор хлорида натрия, очень редко 5% глюкоза, которая может способствовать анаэробному гликолизу, вызывая ацидоз или гипергликемию, увеличивая осмолярность плазмы. Такая терапия позволяет через 3-4 часа нормализовать показатели натрия в сыворотке крови и снизить осмолярность во внеклеточных пространствах до приемлемого уровня [274]. Уровень в крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) отражают степень клеточного повреждения как гепатоцитов, так и других клеток организма. Эти показатели широко используются для предварительной оценки функции печени, но прямой корреляции между качеством печеночного трансплантата и уровнем гипернатриемии или энзимов не выявлено [208,280]. Однако было отмечено достоверное влияние на годичную выживаемость реципиентов, получивших орган от доноров с высоким уровнем гамма-глютамилтрансферазы (γ-ГТФ) [149]. Повышение концентрации билирубина требует более детального инструментального и лабораторного обследования потенциального донора с целью исключения заболевания печени, служащего противопоказанием к её трансплантации.

Огромное влияние на функционирование трансплантата оказывает время ишемии трансплантата, которое включает в себя временной промежуток между холодовой перфузией консервирующего раствора на операционном столе, хранения в консервирующем растворе, этапа восстановления сосудистого венозного русла во время трансплантации вплоть до момента реперфузии крови [312]. Механизм, ответственный за повреждения печени во время холодовой ишемии, всё ещё полностью не изучен [212,270]. Теоретически доказано, что нарушение транслокации Na^{+}, K^{+} и Ca^{++} через клеточную мембрану, обусловленной гипоксией, гипотермией и снижением межклеточных энергетических запасов, вызывает отёк печени и активацию нелизосомальных протеаз, повреждающих печёночные клетки [196].

Некоторые исследователи считают единственным существенным фактором прогнозирования выживания трансплантата - оценку качества печени самим хирургом, занимающегося изъятием органа. "Плохо выглядящая" печень (то есть, печень с круглыми краями, бледного или желтоватого цвета, с фиброзом Глисоновой капсулы) отвергается. C. Loinaz и E. Gonzalez утверждают, что нет более значимых других признаков влияющих на выживание печеночного трансплантата от доноров, кроме выявленных визуально при оценки самого трансплантата [218,224]. Особенно это касается оценки нестандартных доноров, когда влияние ФР донора и реципиента на функцию трансплантата печени, его выживание так противоречиво [116,225].

Доноры с небьющимся сердцем (ДНС) как новый источник получения трансплантата печени. По оценкам специалистов 25% доноров моложе 60 лет с механическими повреждениями головного мозга умирают в реанимации прежде, чем диагностирована смерть мозга [309]. И существующие экспертные оценки указывают на то, что

их гораздо больше, и что ДНС - это не реализованный потенциал, который позволит увеличить донорский пул до 25-42 %, и, только в США, он может расшириться до 1000 доноров в год [185,202,247]. В США для диагностики смерти человека необходимо от 3 до 10 минут после остановки сердечно-лёгочной деятельности [236,248,250]. Причина недостаточности или дисфункции печеночного трансплантата, полученного от этой категории доноров: это тепловая ишемия, которой подвержен орган после остановки сердечно-лёгочной деятельности [195,206,330]. Существуют два типа ДНС: контролируемые и неконтролируемые [185,261]. У контролируемого ДНС возможно проведение реанимационных мероприятий защищающих органы от тепловой ишемии [22,314]. У неконтролируемого донора случается внезапная остановка сердца при неудавшейся сердечно-лёгочной реанимации, обычно при уличных травмах, на этапе транспортировки в больницу или в реанимацию. Смерть неконтролируемых ДНС всегда неожиданна, поэтому их органы претерпевают длительную тепловую ишемию. Но их гораздо больше контролируемых и этот органный источник, в силу ряда причин, используется не в полной мере. Использование трансплантатов от этой категории доноров связано с более высокой частотой первичного нефункционирования трансплантата (ПНФТ), первичной дисфункцией трансплантата (ПДТ) и билиарными осложнениями, по сравнению с печенью, полученной от доноров с бьющимся сердцем (ДБС) [113,209]. Исход был менее привлекателен, а уровень выживания через 2 года составляет 55%. Продолжительность ишемии является чрезвычайно важным ФР для этой категории органов [210,214,268,300]. Максимальная продолжительность тепловой ишемии составляла 130 минут, когда проводилась кардиопульмональная реанимация с сердечно-лёгочной поддержкой [150,209]. Опытные центры трансплантации использовали

печень ДНС также в педиатрической практике и результаты не ухудшались [314]. Другие исследователи не отмечают разницы выживания среди реципиентов, получивших орган от ДНС и доноров с ДБС [114,266,331]. В исследовании A. Otero и соавт. количество первично нефункционирующих трансплантатов (ПНТ) было 10 %, но частота послеоперационного холестаза и острого клеточного отторжения была выше, а уровень сосудистых осложнений в этой серии составил 15,6 %, что в три раза выше, чем после пересадки печени от ДБС [41,209,258].

Для увеличения мультиорганных доноров и улучшения качества получаемых трансплантатов необходимы новые организационно-методологические принципы и хирургические приёмы, которые должны максимально снизить тепловую и холодовую ишемию и обеспечить лучшие условия для получения органов [310].

1.4. Получение аллогенной крови от органных доноров при изъятии органов

Гемотрансфузия при трансплантации органа оказывает огромное влияние на исход операции не только в ближайшее время, но в значительной степени в более пролонгированном периоде. Успешная трансплантация во многом зависит от наличия необходимого уровня генетической совместимости по группам крови АВО и по лейкоцитарным антигенам не только между донором и реципиентом, но и компонентами крови, используемыми для гемотрансфузии. Эпизоды отторжения значительно снижаются при уменьшении числа несовместимых аллельных локусов HLA [86]. Трансплантация печени выполняется пациентам с нарушениями в системе гемостаза, что на фоне имеющейся у больных анемии и тромбоцитопении способствует кровоточивости тканей и кровопотери, которая может быть значимой

[2,28,29]. Поиски эффективных средств трансфузионной безопасности и обеспечения больных иммунологически совместимыми компонентами крови привели к использованию аутокрови и ее компонентов. (Аутогемотрансфузии в клинической практике. Методические рекомендации комитета здравоохранения правительства Москвы. М, -2001, 23 с.). Но такой подход невозможен у пациентов с тяжелой печёночной недостаточностью находящихся в листе ожидания для проведения трансплантации печени. Установлено, что у определенной категории больных с циррозом печени существенно изменены свойства эритроцитов, резко понижена их осмотическая и механическая резистентность и при отмывании в процессе фракционирования аутокрови развивается гемолиз, а объем получаемого «клеточного компонента аутокрови» составляет менее 15-20% от объема учтенной кровопотери [28].

Поэтому необходимые для трансплантации клетки тканей или органы получают от кадровых доноров (живой индивидуум). В реальном масштабе времени свежестабилизированная (консервированная) кровь для клинического применения в течение 24 часов от момента ее забора у кадровых доноров или доноров родственников практически не выполнима. Этот период времени необходим для соответствующей сертификации, проведения лабораторных методов исследования направленных на обеспечение максимальной трансфузиологической защиты пациента от гематрансмиссивных инфекций и изоиммунологических осложнений. Наличие продуктов распада лейкоцитов и тромбоцитов, микро- и макроагрегатов в консервированной донорской крови в процессе хранения и особенности ее заместительного действия делают переливание продуктов крови нецелесообразным [24].

К сожалению, ещё сохраняется глубокое заблуждение, что эритроциты не экспрессируют антигены HLA, а снижение лейкоцитов в препарате является решением трансфузионной сенсибилизации. Но эритроциты содержат 100-2000 класса I HLA молекул на 1 клетку, а их количество в 1000 раз больше чем лейкоцитов. Именно антитела антигенов класса I HLA определяют потенциальные врожденные защитные механизмы и имеют наибольший потенциал для немедленного повреждения, быстрого развития недостаточности аллотрансплантата. Это утверждение основывается на диффузной экспрессии антигенов класса I HLA на протяжении микроциркуляторного русла печени в отличие от ограниченной экспрессии антигенов класса II HLA на портальных капиллярах донорской печени, если печень подвержена воспалительным изменениям. HLA экспрессия у эритроцитов ещё более повышается, если реципиенты получают интерферон. Совместимость других маркёров типирования, в том числе резус, Kell, Dombrock, Kidd, MNS, изогемагглютининов эритроцитов и эндотелиальных клеток сосудов пересаженного органа, и антигенов тромбоцитов не только усложняет подбор доноров крови, но и часто делает это невозможным. Польза гемотрансфузии при трансплантации органов зависят от уровня гистиосовместимости между используемыми компонентами крови и донорами органов и реципиентами, дополнительные же антигены, полученные от случайно подобранных кадровых доноров, только отягащают иммунологическое состояние пациента [86]. Сенсибилизация, как правило, является результатом предыдущей трансплантации, беременности или переливания крови, но распространенность, степень и продолжительности реакции антител-антиген - её клиническое значение являются результатом самых

сложных взаимодействий аллоантигенных субстанций и иммунологической истории болезни реципиента [86].

Возможность использования трупной крови в эксперименте на животных впервые в 1928 году доказал В.Н. Шамов [34]. Клиническое же применение аллогенной донорской трупной крови в России было связано с исследованиями С.С. Юдина [36]. Успех использования этой крови был настолько очевиден, что 14 июня 1972 года, опираясь на его исследования [35], был опубликован приказ Министерства здравоохранения СССР № 482 «Об улучшении обеспечения лечебно-профилактических учреждений и клиник трупными тканями, костным мозгом и кровью», который, после из-за невозможности определения трансмиссивных инфекций, был отменён как утративший силу. Использование же новых методов получения компонентов крови от доноров с бьющимся сердцем исключает негативные включения свойственные трупной крови предложенной академиком С.С. Юдиным. А современные методы исследования, включая и молеулярно – генетическую экспертизу крови (например, ПЦР диагостика) обеспечивает безопасность использования компонентов крови, полученных от кадровых доноров, может стать достаточным основанием и для реабилитации приказа Министерства здравоохранения СССР № 482.

Перелитая эритроцитарная масса, полученная от кадровых доноров, не защищает реципиента ни от трансмиссивных инфекций, ни от сенсибилизации, поскольку при пересадке органа в русло реципиента всегда попадают клетки крови донора в качестве «пассажиров», которые и обеспечивают развитие спонтанной толерантности трансплантата [350]. Дополнительно, стареющие эритроциты, уходя из русла после переливания компонентов крови, продолжительно обеспечивают инородными HLA антигенами антиген-

презентирующие клетки реципиента. Этот процесс через косвенные пути аллостимуляции способен повторно инициировать сигнал Т-клеточного эффектрного ответа. Поэтому сенсибилизированные реципиенты склонны к более высокому риску острого и хронического отторжения [60]. Даже лейкоцитарная или тромбоцитарная редукция не в состоянии защитить реципиентов от аллосенсибилизации.

Переливание же HLA совместимой крови только по локусу DR снижает сенсибилизацию даже у пациентов, ранее получавших аллоантигены [86]. Отмечено, что переливание донор-специфической крови при пересадке почки снижает частоту эпизодов отторжения, улучшает результаты трансплантации, и этот так называемый - «эффект гемотрансфузии» был получен ещё до использования кальциневринов и обеспечивал выживание реципиентов до 80% [138,232,324]. Зарубежные центры пересадки органов для снижения сенсибилизации используют HLA-совместимое по донору трансфузии эритроцитарной массы, - это, по их мнению, «новый метод лечения», который как минимум обеспечит снижение иммунодепресантов без риска отторжения [86,138,324]. Из-за дороговизны они используют этот метод гемотрансфузии только для высоко сенсибилизированных реципиентов и даже при вариабельной степени HLA совпадения [86].

В настоящее время большинство антигенов HLA и групп крови определены на аллельных уровнях, которые трудно обнаружить серологически из-за ограниченного количества специфических моноклональных антител или их полного отсутствия. Выполнение индивидуальной гемотрансфузии у реципиентов, которым пересажен орган и клеточный компонент крови, полученный от того же самого донора (доноро-специфическая гемотранфузия) наиболее простое и перспективное решение вопроса не только заместительной терапии и трансфузионной сенсибилизации, но и иммунологической модуляции.

Это надёжный способ обеспечения продуктами крови во время выполнения операции без «балластных примесей», затрат на хранение и необходимости использования специфических моноклональных антител.

Доноро-специфическая гемотрансфузия не несёт для реципиента дополнительной антигенной нагрузки кроме той, что получил от пересаженного органа, а продукты распада ещё не успевают образоваться до её использования, делает её незаменимой, особенно, для высоко сенсибилизированных реципиентов. Переливание клеточного компонента крови, полученного от органного, как и кадрового донора, повышает кислородо-транспортную функцию при острой анемии, способствует компенсации тромбоцитопении [2]. Даже лейкоциты, содержащие в клеточном компоненте крови органного донора, полезны для реципиентов в условиях панцитопенического периода после операции. Поступающие в русло реципиента донорские клетки в качестве «пассажиров» с трансплантатом, или в качестве терапии, дополнительно истощают эффекторные клетки, например, при развитии болезни (трансплантат-против-хозяина) [350]. Таким образом, необходима разработка новой методики получения клеточного компонента крови, который бы в отличие от методики С.С.Юдина не только бы позволяла сохранять все физиологические резервы присущие цельной крови кадрового донора, но и обеспечивала биологическую полноценность и функциональную активность клеток, не вызывая сенсибилизации и генетически была бы близка к трансплантируемому органу. Идеальным источником такого клеточного компонента крови может служить мультиорганный донора с бьющимся сердцем, у которого во время изъятия вначале забирается кровь, а после органы [*Патент на изобретение №2452519*]. Как показали ранние наши исследования, её

показатели соотвествует однодневной давности крови полученной от кадрового донора, сохраняются физиологические возможностями по кислодно-транспортной функции, а по своим иммунно-биологическим показателям значительно превышает их, так как генетически совместимы с пересаженным органом. [2.12]. Доноро-специфические гемотрансфузии и их иммуномодулирующее влияние на донора отмечены в многочисленных публикациях как у нас, так и за рубежом [86,138,324,350].

1.5. Факторы риска (качество донорского органа, состояние реципиента и особенности операции) влияющие на послеоперационный исход

Активное использование доноров с расширенными критериями одновременно увеличило как число операций, так и осложнений, таких как плохо функционирующий трансплантат [150,235]. Ранними признаками дисфункции трансплантата считают: печёночно-клеточную дисфункцию (биохимическая, метаболическая и синтетическая), экстрапечёночные проявления (неврологические, метаболические, сердечно-сосудистые и почечная функции) и портальную гипертензию [62]. В тоже время всё увеличивающееся использование субоптимальных органов не обязательно приводит к более низкой выживаемости трансплантата и реципиента [4,95,245,276,340]. Среди кандидатов на пересадку наиболее тяжёлые реципиенты могут иметь более плохие результаты, получив органы даже с хорошими показателями [269]. Установлено, что послеоперационные показатели ферментов цитолиза, свёртывания крови и билирубина, отражают показатели печёночно-клеточной функции трансплантата печени [109,288], но они могут быть обусловлены и степенью тяжести реципиента [363]. Поэтому диагноз первично нефункционирующий трансплантат правомочен при исключении других причин,

вызывающих такое состояние [269]. Вопросы о влиянии качества трансплантата на исход операции приобретают первостепенное значение [13,271].

Многие трансплантологи отмечают большое количество донорских факторов риска, влияющих на выживание трансплантата. Испанские исследователи изучили 52 донорских показателя при 5150 пересадках печени, выполненных между 1994 и 2001г. [125,231]. Наиболее существенные из них влияющие негативно на выживание трансплантата: возраст донора старше 50 лет (OR =1,27) и если старше 70 лет; (OR = 1.4), шок как причина смерти донора, индекс массы тела ≥ 25, использование большей инотропной поддержки (инфузия допамина ≥15 мг/кг/мин**)** (OR = 1.01), продолжительность пребывания в реанимации ≥ 6 дней (OR = 1.21), увеличение уровня цитолитических ферментов печени (АЛТ, АСТ более 200 ед/л) и гипертонический анамнез ≥ 3 лет и проводимая гипотензивная терапия (OR =1.16) [125].

Европейская организация трансплантологов исследовала летальность реципиентов через 3 и 12 месяцев после ОТП. Значимыми факторами донора были; возраст донора старше 60лет (OR = 1.16), (OR =1.21) редуцированный трансплантат (OR=1.96 и 1.57) (соответственно) и время холодовой ишемии более 13 ч (OR= 1.38 и 1,27*)* [38].

Анализ, проведённый M. Attia [55], показал, что только пожилой возраст и наличие жировой дистрофии (от среднего до выраженного уровня) были независимыми факторами риска ухудшения функции трансплантата. K. Tekin и соавт.[44] определили для печёночного трансплантата, полученного от маргинального донора, предельный показатель холодовой ишемии - около 12.6ч. . При увеличении времени выживаемость реципиента и органа значительно снижаются.

D. Mirza и соавт. [271] за 18 месяцев использовали доноров с алкогольным анамнезом, с сердечно-сосудистой недостаточностью, инфицированных бактериальной инфекцией, с пролонгированной гипотензией. Результат не отличался от оптимальных трансплантатов, пересаженных в течение этого периода. Выживание трансплантата и пациента в течение первого года в этих группах было одинаково. A.Tector и соавт. [354] исследовал 68 % реципиентов (n=388), получивших маргинальную печень, но выживание трансплантатов и реципиентов не отличалось в обеих группах через 90 дней и через 1 год после пересадки.

Противоречивые суждения об оценке факторов риска донорской печени, полученной от стандартных и нестандартных доноров, сохраняются. Влияние морфологических признаков, переменных показателей, таких как гипернатиемия, концентрация ферментов цитолиза АЛТ и АСТ и билирубина, креатинина и вазопрессорных препаратов, используемых для стабилизации гемодинамических показателей ещё более неоднозначно [5,17,183,228]. Поэтому каждый трансплантационный центр использует свою шкалу оценки качества донора и органа.

Влияние предоперационных факторов на состояние реципиента после операции. Первичная дисфункция или даже отсутствие функции может развиваться у реципиентов, которые получают трансплантат от донора с биохимическими, клиническими и другими показателями стандартного донора [67,303]. Влияние состояния реципиента на функцию пересаженной печени отмечают и другие исследователи [57,112,221,241]. Для оценки статуса реципиента в США приняли модель оценки терминальной стадии заболевания реципиента (MELD) в феврале 2002, которую использовали для выявления наиболее нуждающихся в ОТП и распределения органов

[15,42,78,251]. Модель была разработана для прогнозирования выживания взрослых пациентов с циррозом печени, которым выполняли трансюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование M. Malinchoc и соавт. в 2000 году [41]. Формула расчёта MELD такова:

MELD=0,957x log e (креатинин мг \ дл) + 0,378 x log e (билирубин мг \ дл) +1,120 x log e(МНО) +0,643 (константа для этиологии заболевания печени).

Но выбор наиболее нуждающихся пациентов в трансплантации, включая и пациентов с самым низким уровнем выживания после пересадки, снижает возможность более эффективного использования донорских органов, что в настоящее время является проблемой во многих странах [292,310].Трансплантат с расширенными критериями не должен использоваться для тяжёлых или с высокой степенью риска реципиентов [115,241]. Эти трансплантаты лучше функционируют у реципиентов с низкой степенью риска. [88,340,341,342]. Отмечены хорошие результаты для реципиентов низкого риска (MELD≤9) после трансплантации стеатозной печени [61,65]. Функциональная полноценность и выживание были отмечены у реципиентов среднего риска (MELD= 10-19) при среднем стеатозе менее 30% и выраженном более 30%. При стеатозе 30-60% наблюдалась дисфункция у реципиентов высокого риска (MELD≥20), и первичное нефункционирование, если стеатоз был более 60 % [64]. Тем не менее, другие исследователи считают [281,284], что модель MELD прогнозирует исход заболевания без трансплантации, но никак не прогнозирует исхода операции. Они выделили четыре предтрансплантационных показателя: повторная трансплантация, необходимость перед пересадкой в ИВЛ, потребности в

предтрансплантационном гемодиализе и возраст реципиента, которые предопределяют тяжёлые осложнения [112,340].

Таким образом, не только качество полученного трансплантата, но и состояние реципиента и представленная система распределения органов не могут привести к максимально эффективному использованию органов [251]. Необходимы объективно новые модели, которая точнее будут прогнозировать функцию органа перед имплантацией, и улучшать прогноз выживания после выполнения операции. Поэтому только оценка более объективных факторов риска донора и реципиента может оптимизировать выбор и поможет эффективнее использовать донорский ресурс [129].

Многочисленные исследования показали, что применение маргинальных трансплантатов безопасно при правильном подборе пары «донор и реципиент». Эффективное использование нестандартных органов нуждается в появлении лучших прогнозирующих расчётов при оценке пары «донор и реципиент» и способствовать принятию оптимального решения [362].

Операция ОТП и её влияние на послеоперационный исход. Технические трудности во время выполнения операции и непосредственная функция недавно пересаженного трансплантата, и почечная функция, может также негативно повлиять на исход [66,88, 182]. Перекрытие воротной вены вызывает застой крови в кишке и способствует транслокации кишечной флоры, а имплантируемая печень в окружении органов реципиента согревается, увеличивая метаболическую нагрузку на ткани трансплантата. Продукция мочи у реципиента в течение операции отражает стабильность гемодинамики, а её нарушение и высокий уровень креатинина в большинстве случаев, влияет на увеличение инфекционных осложнений и уменьшает выживаемость пациента и трансплантата [242,295].

Корреляция, связанная с увеличением трансфузии тромбоцитарной массы и более худшим выживанием трансплантата, отмечена в работе F. Gonzalez и его коллег [282,283]. Другие исследователи нашли связь между увеличением инфузии эритромассы и ухудшением результатов, полученных у пациентов после ОТП [299]. Хороший гемостаз у реципиента с восстановленной функцией трансплантата приводит к снижению потребности трансфузии тромбоцитов. Более высокая потребность в объёме трансфузии эритромассы, тромбомассы косвенно отражает технические сложности операции и дооперационное состояние реципиента, которые увеличивают риск потери трансплантата и летальный исход.

Идентифицированы три показателя, влияющие на послеоперационное состояние: продукция желчи во время операции, инфузия пяти и более доз тромбоцитарной массы и выделение мочи ≥2.0 мл/кг/ч во время операции [336,339]. Слабое выделение желчи или её отсутствие может прогнозировать раннюю ретрансплантацию. Вероятно, существует множество переменных показателей, которые могли бы служить мерой сложного взаимодействия продолжительности тепловой ишемии трансплантата, технической составляющей хирургической операции и количеством использованной тромбоцитарной или эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы и продолжительностью операции [96].

Данные литературы показывают, что нет единого подхода к оценке показателей донора, реципиента и технических особенностей операции, который бы с большей достоверностью свидетельствовали о негативном влиянии на послеоперационный исход. Это определило задачи нашего исследования, решение которых позволит в определенной степени решить проблему использования донорского пула с расширенными критериями, нивелируя ФР донора и реципиента.

1.6. Осложнения трансплантации печени в ближайшем послеоперационном периоде

Несмотря на значительные успехи в трансплантологии, осложнения в раннем послеоперационном периоде остаются самыми существенными причинами заболеваемости и смертности после пересадки печени. Начиная с сообщений о трансплантации у человека, ранний тромбоз артерий печени (ТАП) был признан существенным ФР потери трансплантата и летальности реципиентов [76,169,203]. Основными причинами, способствующими развитию тромбоза сосудов печени, являются портальная гипертензия, опухолевый процесс, нарушение свёртывания крови, коагулопатия, недавно перенесенная операция (спленэктомия или трансплантация), острый панкреатит, сепсис или идиопатический тромбоз [147,148,170,186,259]. Частота раннего ТАП и оценка его в популяции изменяется достаточно широко: у взрослых реципиентов до 12 %, и у детей до 42 %. [76,230,259,315]].

Причиной раннего ТАП была окклюзия печеночных артерий, и как следствие - некроз желчных протоков, биломы, абсцессы и часто сопровождаемые сепсисом [76]. Артерии печени кровоснабжают желчные протоки, поэтому тромбоз печёночных артерий является первопричиной некроза желчных протоков. С самого начала развития ОТП билиарные осложнения стали частой проблемой в ближайшем послеоперационном периоде [169,262]. Однако при механических повреждениях печени перевязка артерий печени не всегда вызывает некроз желчного протока [106,169]. Это несоответствие в результатах может быть объяснено развитием коллатералей, которые в некоторых случаях, вероятно, предотвращают пагубный результат поздних ТАП [106]. Неадекватный поток крови по печёночным артериям приводит к дуктопении неотличимой от хронического отторжения [128].

Первоначально, при раннем ТАП, клинические признаки лабораторных показателей отсутствуют, поэтому ультразвуковой скрининг после операции имеет значимую диагностическую ценность [170,306]. Если при ТАП отмечено подтекание желчи и сепсис, прогноз обычно неблагоприятный [78,244]. Кроме того ФР, о которых сообщают авторы, противоречивы, непоследовательны, главным образом, из-за отсутствия общепризнанного определения - концепции раннего ТАП. Другие сосудистые осложнения, такие как тромбоз воротной вены (ТВВ) или нижней полой вен встречаются гораздо реже, от 1 % до 8% [135]. Тромбоз воротной вены чаще отмечен у пожилых мужчин, при криптогенном, аутоиммунном циррозе и карциноме, после спленэктомии и портосистемного шунта [121,135]. Ранний ТВВ после трансплантации печени проявлялся гемодинамической нестабильностью, признаками дисфункции трансплантата, выраженным асцитом, увеличением селезёнки и подъёмом печёночных ферментов цитолиза в диапазоне от среднего до критического уровня. Частота ТВВ меньше чем ТАП, но последствия ТВВ также приводят к несостоятельности функции трансплантата, что может потребовать хирургического вмешательства вплоть до ретрансплантации печени [135,211]. Молодой возраст, небольшая масса тела, сегментарная пересадка печени также были признаны ФР для ТВВ. Из-за небольшого числа пациентов с такими осложнениями и их исследований трудно рекомендовать эффективную терапию. Считается, что дополнительная ревизия портального анастомоза, тромбэктомия, или повторная реконструкция воротной вены может улучить послеоперационный исход. В случае сомнения в успехе тромбэктомии авторы рассматривают повторную трансплантацию, как единственную спасительную меру для реципиента [218].

Окклюзия венозного оттока из печени (ОВО) после трансплантации печени может быть вызвана тромбозом печёночных вен, пережатием или перегибом печеночных вен или нижней полой вены [187]. Это сосудистое осложнение и встречается с частотой от 1 % до 13 % [187,294]. Быстро развивающаяся печеночная недостаточность, большая возрастная разница и несоответствие соотношения веса между донором и реципиентом, а также использование сегментарных трансплантаций увеличивают частоту ОВО.

Билиарные осложнения после трансплантации печени продолжают оставаться «Ахиллесовой пятой», и встречающиеся с частотой 10%-35% со смертностью до 10% [80,130,134]. Эта самая многочисленная группа послеоперационных осложнений, сопровождает, как минимум, каждую восьмую трансплантацию [82, 142]. Эти осложнения существенно ухудшают результаты ОТП, отрицательно сказываются на качестве жизни, приводят к стойкой, а порой и необратимой дисфункции трансплантата [121,244]. Летальность, индуцированная билиарными осложнениями, варьирует в пределах 2% - 9,6% [82]. Более 70% билиарных осложнений связаны с проблемами в зоне анастомоза [339], около 30% составляют диффузные (ишемические, неанастомотические) билиарные стриктуры. Приблизительно до двух третей осложнений возникают в течение первых трёх месяцев после операции, значительно увеличивая смертность после выполнения трансплантации печени [51]. Используются два типа восстановления билиарных реконструкций: билиобилиарный анастомоз и холедохоеюноанастомоз на отключенной по Ру петле, но до сих пор нет общего согласия среди различных авторов, какой из них лучше [130]. Некоторые исследователи считают, что отказ от дренирования желчных протоков Т- образными трубками больше чем на половину снижает билиарные осложнения в раннем

послеоперационном периоде [290]. Но другие отмечают, что дренирование желчного протока Т– образным дренажом позволяет оценить качество и количество желчи после операции, регулировать её поступление, предотвращает стенозирование протока и обеспечивает простой доступ для визуализации желчного дерева [307].

Но дренирование желчного протока после операции и удаление дренажа способствует подтеканию желчи, а частичная его дислокация может перекрывать поступление желчи и вызывать холангит [81,307]. Рандомизированное исследование показало более высокий уровень желчных осложнений после дренирования холедоха (33 % против 15%); из них 60 % были обусловлены наличием Т- образного дренажа в протоке [290]. Билиодигестивные анастомозы используются чаще у реципиентов, страдающих первичным склерозирующим холангитом, холангиокарциномой, билиарной атрезией или после повторной операции, когда скомпрометирован дистальный отдел протока реципиента или проксимальный участок протока донора [130].

Кроме того, при выполнении артериального анастомоза может возникнуть тромбоз и развитие ишемических стриктур не только в области анастомоза, но и во внутрипечёночных протоках, что может потребовать немедленной операции с целью восстановления адекватного кровоснабжения [311]. Билиарные осложнения связаны не только с хирургической техникой, но и с такими факторами, которые трудно предусмотреть заранее: ишемические и иммунологические повреждения, вызванные длительной холодовой ишемией и присоединившейся инфекцией [80,94,142,183]. J. Busquets и соавт. [276] предлагают использовать биопсию после реперфузии. По их данным повышение нейтрофильной инфильтрации в биоптате свидетельствует о тяжёлых ишемических повреждениях, которые способствуют развитию билиарных осложнений.

Возрастные реципиенты, страдающие ПСХ, цитомегаловирусной инфекцией, хроническим отторжением и получившие трансплантат несовместимый по группе крови - больше подвержены билиарным осложнениям. Оба этих механизма в сочетании с недостаточностью кровоснабжения билиарной системы приводят к ишемическому холангиту. Остаётся необходимость выполнения повторных операций, особенно при упорном инфекционном холангите, приводящем к увеличению смертности и заболеваемости среди этих пациентов[54,68].

Ультразвуковая диагностика позволяет неинвазивно в 77% случаев получить точную информацию о состоянии и функции билиарного протока [306]. Чтобы исключить острое отторжение, во многих случаях биопсия должна выполняться после холангиографии [262,306], так как воспалительная инфильтрация перипортальных трактов, выявленная в биоптате, может быть обусловлена другими причинами. Холангиография, компьютерная томография, гепатобилиарная сцинтиграфия и магнитно-ядерный резонанс позволяют в большинстве случаев поставить правильный диагноз [25, 142,237].

Сепсис. Факторами риска для развития бактериальной инфекции является острое отторжение, дооперационная госпитализация, фульминантная печёночная недостаточность [70], высокие показатели сывороточного билирубина, гепаторенальный синдром, продолжительность и сложность выполняемой операции [69]. Необходимо отметить, чем короче промежуток времени пребывания в реанимационном отделении, тем меньше инфекционных осложнений у реципиентов [316]. Чувствительность пациента к инфекции после ОТП зависит от многих интраоперационных факторов: уровня иммуносупрессии, вирулентности микроорганизма и типа профилактики отторжения [188]. Большинство инфекционных

осложнений проявляются в раннем послеоперационном периоде после трансплантации органа [69,152,223]. Частота бактериемии колеблется от 21% до 43%. Входными воротами чаще всего служит брюшная полость (перитонит, абсцесс, холангит), кровоток (катетерный сепсис), операционная рана, дыхательные и мочеполовые пути [145,265]. Бактериальный сепсис и раневая инфекция после операции приводит к увеличению смертности [189] и является главной причиной тяжёлых послеоперационных осложнений, продленной и повторной госпитализацией в раннем послеоперационном периоде и увеличение стоимости самой трансплантации [365]. Желудочно-кишечные инфекции также значительно увеличивают смертность и заболеваемость среди этой категории реципиентов [85].

Осложнения после ОТП обычно связаны с хирургической техникой, которая может сопровождаться массивным кровотечениям, стенозом печёночной артерии или тромбозом, дисфункцией билиарного тракта, перфорацией толстой кишки, кишечной непроходимостью и кровотечением из желудочно-кишечного тракта [245,322]. Патологическая колонизация кишечной микрофлоры, нарушение микроциркуляции ведут к нарушению проницаемости слизистой оболочки, что сопровождается транслокацией бактерий и их токсинов в портальную систему, а затем – в систему общей циркуляции. Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами, формируют синдром системной воспалительной реакции. Бактериальные инфекции на первом месяце после трансплантации представляют серьезную угрозу для реципиентов с пересаженной печенью, и большинство этих инфекций связано с грамотрицательными бациллами и дрожжевыми грибками. Существуют различные методы профилактики бактериального сепсиса и раневых инфекционных осложнений. Селективная деконтаминация кишки (СДК) позволяет

уменьшать аэробные грамотрицательные бактериальные и дрожжевые колонии желудочно-кишечного трактата [174,308]. N. Safdar и его коллеги утверждают, что СДК уменьшает уровень грамотрицательной инфекции. Но грамположительная инфекция была более частой при использовании СДК [307]. N. Rayes и его коллеги также отмечали частоту инфекционных осложнений при применении одного только пребиотика, чем в комбинации с пробиотиками [133,327]. Но продолжительное использование антибиотиков может привести к псевдомембранозному колиту вызванному Clostridium difficile [63,177]. Данный возбудитель приводит к токсической диарее чаще в группе СДК, по сравнению с контрольной группой, в которой не использовалась СДК [43].

Заключение. Таким образом, анализ данных литературы показал, что разница между количеством доступных органов и их потребностью увеличивается и для снижения летальности в листе ожидания необходимы новые подходы, расширяющие донорский пул. Основным источником получения органов могут стать нестандартные доноры. Однако использование этого донорского пула вызывает определённую настороженность со стороны трансплантологов из-за увеличения послеоперационных осложнений, несмотря на значительные достижения в хирургии и современном медикаментозном обеспечении. При этом сохраняются противоречивые суждения о влиянии донорских и реципиентских факторов на выживание и осложнения в ближайшем послеоперационном периоде. Не существует единого протокола ведения доноров, который бы увеличивал донорский пул с оптимальными показателями и улучшал показатели маргинальных доноров. Как и не существует единой точки зрения в оценке показателей донора, реципиента и технических особенностей выполняемой операции, которые бы с большей достоверностью

свидетельствовали об их негативном влиянии на исход операции, послеоперационные сосудистые, билиарные и инфекционные осложнения, выживаемость трансплантата и реципиента. Отсутствуют единые методические рекомендации по проведению холодовой консервации органов при стандартном, быстром и супербыстром изъятии органов и единый подход в стандартизации хирургических приёмов при атипичном ветвлении артерий печени, которые обеспечивали бы оптимальные условия для получения органов гепатопанкреато-дуоденальной области, как во время изъятия, так и при подготовке к имплантации. Нет единой концепции в подборе пары «донор – реципиент», которая оптимизировала бы условия для выздоровления реципиента и снижала риск послеоперационных осложнений. Несмотря на значительные успехи и достижения, проблема повышения эффективности трансплантации печени сохраняется. Многолетний опыт нашего института позволяет увеличить использование органов от доноров с расширенными критериями оценки, но выбраковка трансплантатов остаётся достаточно высокой. Факторы риска донора, реципиента и интраоперационых показателей влияющие на функцию трансплантата в раннем послеоперационном периоде и различные подходы в оценки этих показателей и предопределили наши исследования в этом направлении.

Глава 2.

Материалы и методы исследования

С сентября 2000 по декабрь 2012 года было обследовано 332 донора. От 93 отказались после лапаротомии и визуальной оценки и 8 из них после морфологических исследований печени по причине выраженного жирового стеатоза и других патологических изменений. Полученные 239 трансплантатов печени были пересажены 231 пациенту, 8 реципиентам была выполнена повторная трансплантация, 3-м реципиентам пересажена правая доля и 3-м выполнена одновременная пересадка печени и почки.

Органы получали от умерших в отделениях реанимаций и интенсивной терапии ЛПУ г. Москвы, участвующих в трансплантационной программе. Донора оценивали на основании данных истории болезни, медицинского и социального анамнеза. Отмечали: возраст, вес, рост, пол, группу крови, количество дней проведённых в реанимационном отделении, объем используемых кардиотоников и других лекарственных средств необходимых для стабилизации гемодинамических показателей. От донора отказывались при выявлении системной инфекции: бактериального сепсиса, грибковой инфекции или менингита Listeria, микобактерий или протозоидов, инфекционных заболеваний (вирусный гепатит B,C), злокачественных новообразований (кроме опухоли мозга).

Все пациенты после ОТП наблюдались не менее 3 месяцев. Период наблюдения также был разделён на 2 этапа: первый - время пребывания реципиента после операции в стационаре (ранний послеоперационный период) и второй - время наблюдения и коррекции состояния пациентов после ОТП. Послеоперационный период предусматривал профилактику, диагностику и устранение осложнений,

заместительную терапию, направленную на компенсацию нарушенных функций пересаженного органа и реабилитацию реципиентов.

2.1. Характеристика доноров

Донорами были лица обоего пола, у которых диагностирована смерть мозга или необратимое прекращение сердечно-лёгочной функции. Всего 230 наблюдений (96,2%) после констатации смерти мозга и 9 (3,8%) после остановки сердечно - лёгочной деятельности. Распределение органных доноров по возрасту представлено на рисунке 1.

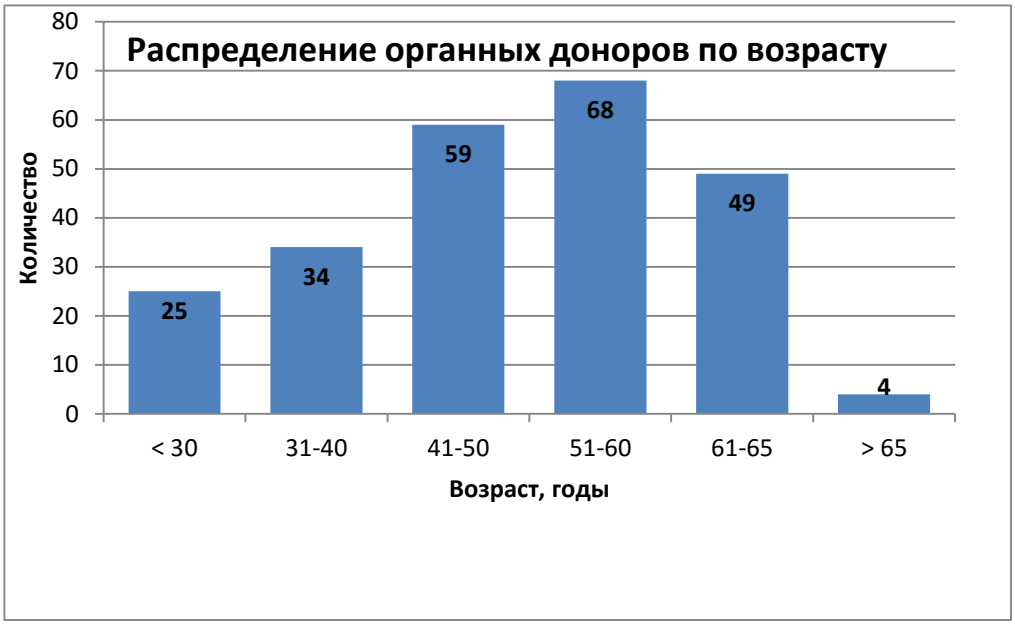


Рисунок 1. Распределение доноров по возрасту (n=239)

Среди доноров 169 (71%) были мужчины и 70 женщины, возраст которых колебался от 18 до 68 лет. Средний возраст доноров составил 40,4 ±11,8 лет Причина смерти, как одна из составляющих характеристик донора, чаще всего была обусловлена механическими и немеханическими поражениями головного мозга (см.рис 2).

Как показано на рис.2, у 136 доноров (57%), смерть мозга была вызвана немеханическими внутричерепными поражениями (геморрагический инсульт) и внутримозговыми кровоизлияниями (острое нарушение мозгового кровообращения и т. д.). Эту

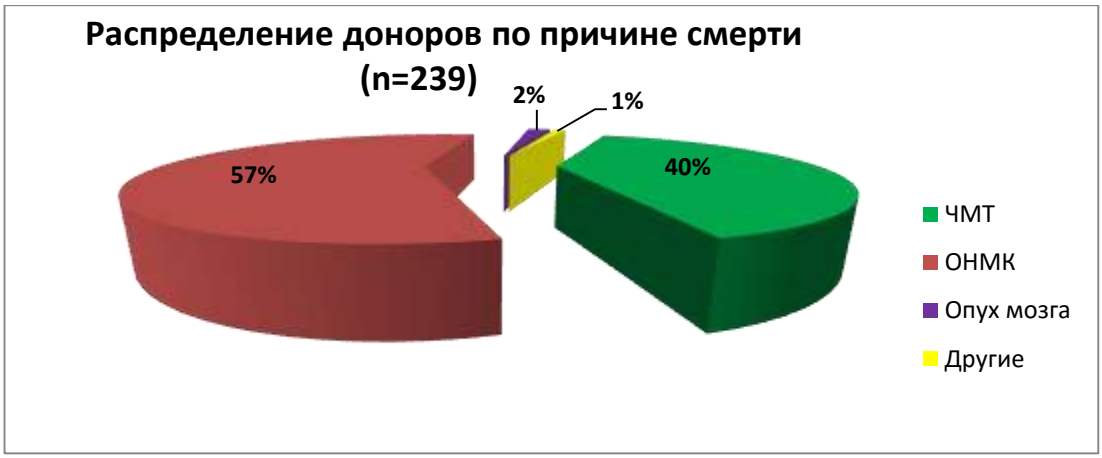


Рисунок 2. Распределение доноров по причине смерти.

субпопуляцию, в основном, составили доноры старших возрастных групп, чаще всего страдавших такими сопутствующими заболеваниями как гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов головного мозга, сахарный диабет.

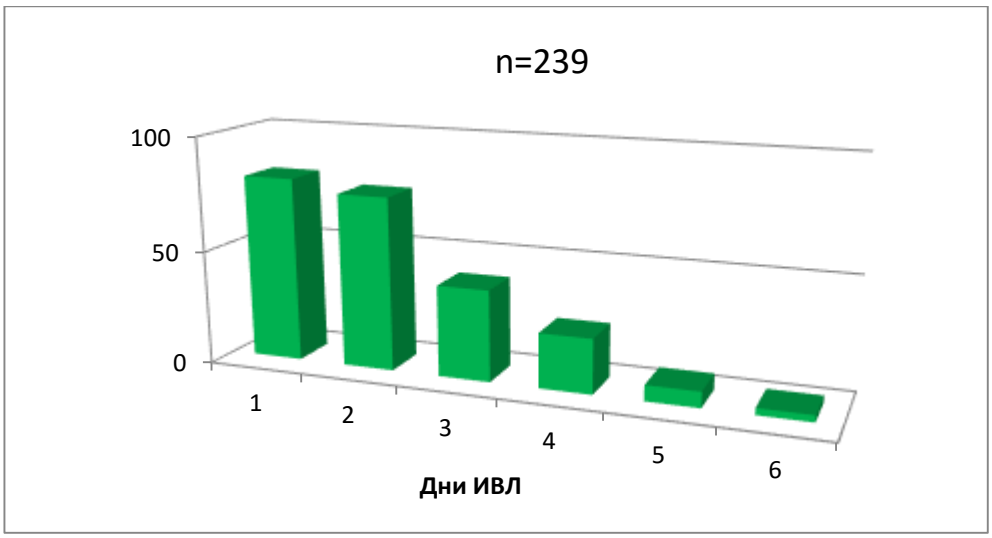


Рисунок 3. Длительность проведения ИВЛ (в сутках).

Причина механических повреждений была обусловлена черепно-мозговой травмой 96 доноров (40%). В 19 случаях (8,03%) при констатации смерти мозга использовали ангиографию сосудов головного мозга. У 191 донора (80%) была выполнена операция по поводу основного заболевания в нейрохирургическом отделении, а в 48

наблюдениях из-за бесперспективности операции не выполняли. Среднее время от начала заболевания до констатации смерти доноров составило (4±3,5дней). Распределение доноров в зависимости от длительности проведения ИВЛ отражено на рисунке 3.

Показатели гемоглобина больше 100 г\л. отмечены у 155 доноров (64,8%), меньше 100 г\л. у 84 доноров (35,2%). Восполнение плазменного и эритроцитного объёма потребовалось для 86 доноров (36,1%). Нормотермия тела определена у 124 доноров (52%), гипотермия в 115 случаях (48%).

Решение об изъятии печени принимала бригада трансплантологов после оценки всех вышеперечисленных параметров и тестов, а также по результатам дополнительных исследований. При положительном решении выполняли операцию мультиорганного изъятия органов в условиях операционной медицинского учреждения, где находился донор.

Для оценки донорского пула использовали постоянные показатели, такие как возраст донора, индекс массы тела, продолжительность пребывание на ИВЛ, сопутствующие заболевания (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, атеросклероз, стеатоз), и переменные признаки, которые во время наблюдения могли меняться (гемодинамика, концентрация натрия в сыворотке крови, уровень используемых кардиотоников, концентрация цитолитических ферментов и билирубина).

В зависимости от постоянных и переменных показателей, характеризующих состояния донора и качества полученных органов после операции, все доноры (n=239) были разделены на стандартных или группу А, состоящую из 105 случаев (43,8%), и на доноров с расширенными критериями – группу Б, у которых показатели превышали допустимые и которых обозначили как нестандартные

доноры. Эта группа состояла из 134 доноров (56,2%). Основные критерии, послужившие основой для распределения доноров по группам, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные критерии распределения доноров по группам

Основные критерии	Группы	
	А	Б
Возраст	≤ 60 лет	≥60 лет
Крупнокапельный стеатоз	≤ 15%,	≥15%
Маркеры гепатита В и С	отрицательные	положительные
Продолжительность ИВЛ	≤ 5 суток	≥ 5 суток

Как показано в таблице 1, в группу А были включены доноры, возраст которых был ≤ 60 лет, признаки гепатоза ≤ 15%, концентрация натрия в сыворотки крови ≤165 ммоль\л, имели нормальный уровень билирубина, уровень цитолитических ферментов (АЛТ и АСТ) не более 4-х норм. Тесты на маркеры гепатита В и С были у них отрицательными, длительность ИВЛ до изъятия органов ≤ 5 дней, продолжительность нестабильной гемодинамики ниже 60/40 мм.рт.ст. ≤ 60 минут, потребность в допамине ≤14мкГ/кГ/мин, в мезатоне ≤ 0,5мкГ/кГ/мин или в норадреналине ≤300 мкГ/кг/ мин), индекс массы тела донора ≤27.

В группу Б вошли доноры ≥60 лет, индекс массы тела ≥ 27, наличие крупнокапельного стеатоза ≥15% или механические повреждения печени; доноры с гемодинамически нестабильным АД (≤ 60/40мл. рт. ст. в течение ≥60 мин), временем пребывания на ИВЛ ≥ 5 суток, с концентрацией сывороточного Na (≥165ммоль/л), билирубина

(≥20 ммоль/л) и ферментами цитолиза в крови (≥160 ед/л.); доноры, гемодинамику которых поддерживали дозам вазопрессоров (≥14мкг\кг\мин допамина, ≥0,5 мкГ/кГ/мин мезатона, ≥300 мкГ/кг/мин норадреналина и адреналина или сочетанием двух и более препаратов этого ряда). Доноры с анамнестическими данными о ранее перенесённых злокачественных новообразованиях, с сопутствующим сахарным диабетом и гипертонической болезнью; ДНС - признаны как нестандартные доноры (с расширенными критериями оценки).

Следует отметить, что инфузионная терапия потенциального донора не отличались от восстановительной терапии, используемой при ведении тяжёлых реанимационных больных. Всем потенциальным донорам после проведения «разъединительного» теста проводили интенсивную терапию, направленную на поддержание витальных функций до диагностики смерти мозга по следующему протоколу:

1. ИВЛ - в режиме CMV (control mechanic ventililation) со следующими параметрами:

А) Pi (давление на вдохе) ≤ 30 см. водного столба.

Б) PEEP (ПДКВ) (положительное давление конца выдоха) - + 5см. водного столба.

В) VT (МОД - минутный объём дыхания) – устанавливали так, чтобы EtCO2 (парциальное давление CO2 в конце выдоха) соответствовало 32-37 мм.рт ст..

Основной направленностью ИВЛ явилось поддержание уровня Po_2 ≥ 90мм. рт. ст.

2. Инфузионная терапия.

А) Поддержка ЦВД (центрального венозного давления на уровне 7-12 см водного столба, поддержание систоличекого АД ≥ 100мм рт. ст.

Б) Поддержание температуры тела ≥35,5°С. При гипотермии ниже 34,5°С вводили подогретые до 36°С растворы, доноров укрывали

термоодеялами или использовали обычные грелки, которыми обкладывали участки тела в проекции крупных магистральных сосудов.

В) Коррекция водно-электролитного и углеводного баланса: (К+ ≥3; Na+ ≤165; глюкоза ≤8).

3.Мониторинг:

А) ЭКГ с подсчётом частоты сердечных сокращений.

Б) Автоматическое измерение АД систолического, АД диастолического, АД среднего.

В) ЦВД – центральное венозное давление.

Г) Почасовой диурез.

Е) КОС (кислотно-основной состав) артериальной крови каждые 2 часа.

Ж) Биохимия крови (глюкоза, АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, мочевина, ГГТП, щелочная фосфотаза) перед окончательной констатацией смерти мозга.

Для консервации органов использовали раствор «кустодиол» или «НТК» производства Германии, охлажденный до 4°С. Стандартный объем НТК-раствора составил 20000 мл, из которого 1 литр необходим для хранения трансплантата в полиэтиленовом пакете, а 5000мл во время подготовки донорского органа к имплантации.

Визуальное и морфологическое исследование печени выполнено у 324 (28,3% женщин и 71,7% мужчин) доноров органов в возрасте от 18 до 71 года, из них 80 - гистологическое исследование выполняли дважды: во время получения трансплантата печени и после подключения его в кровоток. Определяли степень стеатоза, ишемические и реперфузионные повреждения.

Операцию на мультиорганном доноре начинали со срединного разреза от ярёмной вырезки до лобка; стернотомию выполняли

пневматической пилой или пилой Джигли. Грудным ретрактором «Finochietto» раскрывали грудную клетку. Рассекали перикард, одновременно выполняли лапаротомию, с помощью ретрактора «Balfour» расширяли доступ в брюшной полости. Изъятие органов выполняли по методике Starzl T.E. соавт. (1984), [319,321] которая, исходя из анатомических особенностей и условий выполняемой операции, нами была модифицирована (см.глава 2,3,4).

2.2.Характеристика реципиентов

Как указывалось ранее, в анализируемый период 231 реципиенту пересадили 239 трансплантатов печени, 8-и из них была выполнена ретрансплантация печени. Количество мужчин - реципиентов составило 100, а женщин 139. Средний возраст составил 40,7±21лет. Из них 79 (33,1%) (от 16до 39), 124 (52,1%) (от 40 до 55) и 36 (14,8%) (от 56 до 68 лет). Состояние оценивали согласно модели оценки терминальной стадии заболевания печени (MELD), по формуле: **MELD счёт = 0.957 X LN (креатинин, mg/dL) + 0.378 X LN (билирубин, mg/dL) + 1.20 X LN (INR) + 0.643.**

По тяжести состояния, все реципиенты были разделены на 3 группы (см.рис.4). Средний показатель составил (14,7±9 баллов). Первую группу составили 72 реципиентов легкой степени (≤12 MELD), 138 пациента - средней степени MELD (от 13 до24) и в третью самую тяжёлую вошли 29 реципиентов (MELD ≥ 25).

Основным показанием для трансплантации печени был цирроз. Цирроз печени, рассматривали как диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и образованием узлов. Во всех наблюдениях при подборе пар «донор и реципиент» отмечена отрицательная реакция «cross-match». Типирование по антигенам HLA перед операцией не проводили, а результаты исследования получали после неё.

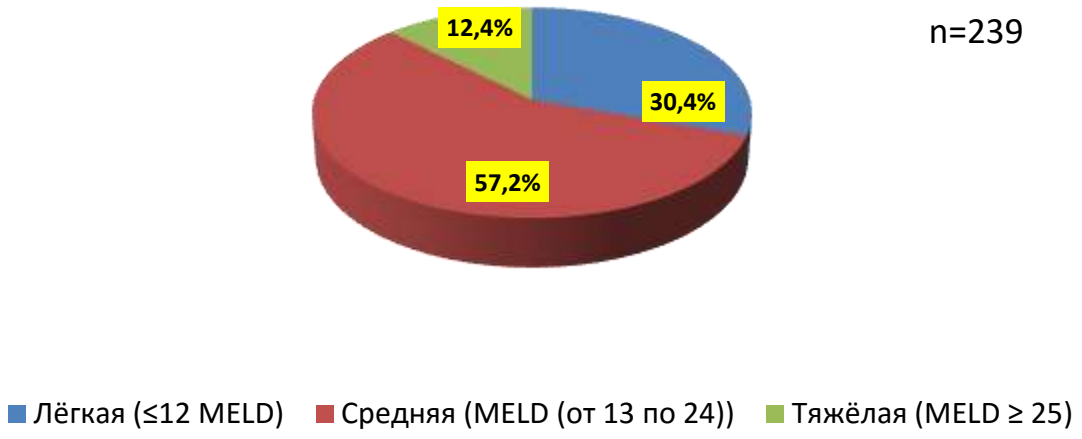


Рисунок 4.Распределение степени тяжести состояния среди реципиентов по MELD (n=231).

Вирус гепатита С стал причиной цирроза печени - 82 случая и послужил показанием к трансплантации печени для 34,4 % реципиентов. На рис. 5 представлено распределение пациентов по показаниям к трансплантации. Цирроз смешанного генеза наблюдался у 44 реципиентов (18,4%). У 5 реципиентов цирроз (С + В) вирусного генеза, у 9 цирроз вирусного генеза и алкоголя, а у 30 обнаружено сочетание цирроза и гепатоцеллюлярного рака.

Целую трупную печень получили 228 реципиентов (98,7%). Трое (1,3%) - только долю, включающую V, VI, VII, VIII и IV, I сегменты по C.Couinaud) и 8-и выполнена ретрансплантация. Подбор донорского органа предусматривал совместимость с реципиентом по группе крови. 232 пары (донор–реципиент) (97,1%) были совместимы и 7 (2,9%) несовместимы. Троим реципиентам была выполнена трансплантация печени и почки одновременно.

Цирроз печени, вызванный обменными нарушениями, такими как болезнь Вильсона – Коновалова, выявлен у 13 реципиентов (5,4%). У

Рисунок 5. Распределение реципиентов по этиологии заболевания

половины из них это заболевание имело фульминантное течение: внезапное развитие тяжёлых нарушений функции печени, с проявлением энцефалопатии, выраженной коагулопатии и метаболическими расстройствами.

Категорию «другие» (на рис.5.) составили 7 реципиентов (2,9%). Поликистоз печени, аномалия развития воротной вены и альвеококкоз печени - у 3-х и гепатоцелюлярный рак у 4-х реципиентов. Специфика ведения определялась исходным состоянием реципиента, длительностью и сложностью оперативного вмешательства (кровопотерей, длительностью холодовой и тепловой ишемии) и необходимостью посттрансплантационной иммуносупрессивной

терапии. Проводили интенсивную терапию, коррекцию жизнено важных функций и динамическое мониторирование.

Базовая иммуносупрессия была представлена ингибиторами кальциневрина. Дозу препаратов подбирали индивидуально, основываясь на концентрации препарата в крови и сроках после выполнения трансплантации печени. Концентрацию анализировали не реже 2 раз в неделю радиоиммунным методом с использованием тест-наборов фирмы Abbott (США). При использовании циклоспорина А определяли базовую и пиковую концентрацию (Со и C_2), а при использовании такролимуса только базовую. Все реципиенты в агепатическом периоде получали метилпреднизолон в дозе 500 мг перед реперфузией. Далее протокол предусматривал ежедневное снижение дозы, и в большинстве наблюдений через три месяца преднизолон отменяли. Начиная с четвёртых суток после операции, реципиенты получали препараты, производные микофенолатовой кислоты (майфортик, селлсепт) в стандартных дозах.

Моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина-2 даклизумаб (зенапакс) и базиликсимаб (симулект) назначали в раннем послеоперационном периоде 7 и 89 реципиентам печени, соответственно. Даклузимаб по 1мг/кг массы тела однократно или двукратно. Симулект по 20 мг внутривенно в течение 6 часов после реперфузии и на 4-е сутки после операции.

С целью профилактики гнойных осложнений применяли внутривенное введение антибиотиков цефалоспориновой группы III или IV поколения. В зависимости от клинико-лабораторной картины и после определения чувствительности микрофлоры осуществляли смену препаратов. Всем пациентам с первых суток после ОТП назначали флуконазол в дозе 100 - 200 мг/сутки с целью профилактики грибковой инфекции и ганцикловир (цимивен) в дозе 5 мг/кг/массы тела в сутки

для профилактики цитомегаловирусной, герпетической и Эпштейна-Барр инфекций. Период применения флуконазола соответствовал периоду антибиотикотерапии. Профилактический курс ганцикловира составлял 2-3 недели. Нарушение белкового обмена компенсировали сбалансированным парентеральным и энтеральным питанием. Первые 3-4 суток после операции все реципиенты получали парентеральное питание, после энтеральное. В зависимости от состояния реципиента энтеральное питание обеспечивало 25-35 ккал/кг/сутки.

Заместительную терапию при каогулопатии восполняли свежезамороженной плазмой (600-1200 мл в сутки), а при гипопротеинемии – от 200 до 500 мл раствором альбумина. Учитывая склонность к развитию эрозивно-язвенных повреждений верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне стрессовой ситуации раннего послеоперационного периода и приёма кортикостероидов, всем пациентам назначали блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов в сочетании с антацидными и обволакивающими средствами. С профилактической целью для защиты от тромбоза, со вторых суток реципиентам назначали препараты низкомолекулярного гепарина (фрагмин) с последующей их заменой на тромбоАСС.

2.3. Методы исследования

В течение первых 2-х недель после ОТП клинический, биохимический, иммунологический и коагулологический анализы крови выполнялись ежедневно, далее – не реже 2 раз в неделю, и после выписки амбулаторно 1 раз в неделю. Всем реципиентам после операции выполняли серологические исследования на наличие вирусных инфекций и ультразвуковое исследование для выявления скопления жидкости в брюшной полости и её эвакуации, а также для контроля проходимости артериального и венозного русла. УЗИ

выполняли с помощью аппарата Acuson X 300 (Siemens; Германия) с мультичастотным датчиком 10-5 МГц.

Пребывание реципиента в реанимационном отделении проходило при соблюдении условий режима асептики, который определяли уровнем иммуносупрессии. Систематически выполняли бактериологический контроль. Материалом для исследования служили: отделяемое из брюшной полости, кровь пациента, изолированные концы дренажных трубок и катетеров после их удаления из брюшной полости, мочевого пузыря или вен на 3- 9 сутки после операции, мокрота или бронхо-альвеолярный лаваж (БАЛ). Все лихорадящие реципиенты обследовались на наличие пневмании. Лабораторные показатели: общий анализ крови, биохимические показатели и печёночные пробы, почечные тесты характеризующие функцию трансплантата в раннем послеоперационном периоде выполняли в течение 2 недель. Посев мочи и извлекаемых дренажей, рентгенограмму грудной клетки, выполняли всем реципиентам. Другие диагностические тесты, например, посев крови, компьютерная томография или инвазивные процедуры - чрескожная пункция под УЗИ контролем или биопсия печени и бронхоскопия, выполняли по клиническим показаниям.

Первичный посев проводили в микробиологической лаборатории в соответствии с общепринятыми стандартами на селективных питательных средах. Определение чувствительности к антибиотикам проводили с использованием автоматического микробиологического анализатора WalkAway 40 или дискодифузным методом на агаре Мюллера-Хинтона с применением бумажных дисков (BD, США). При анализе данных о чувствительности выделенных микроорганизмов отбирались только штаммы, которые относились к «чувствительным». При выделении из одной пробы клинических материалов нескольких

микроорганизмов, для последующего анализа учитывали все возможные этиологически значимые возбудители. Определение этих патогенов проводили по общепринятым микробиологическим стандартам. В случае получения от одного больного в нескольких пробах одного вида клинического материала и того же вида микроорганизма с одной и той же чувствительностью к антибиотикам, учитывали первый результат.

Оценка состояния пересаженной печени. Состояние реципиентов перед трансплантацией, оценивали по MELD, а пару донор–реципиент подбирали, в основном, с учётом групповой совместимости, веса, морфофункциональной оценки печени донора во время её изъятия. Определяющим критерием качества трансплантата служило функциональное состояние в течение четырёх недель.

Основной характеристикой пересаженной печени являлась степень ишемического повреждения. Мы исследовали показатели ферментов цитолиза АЛТ и АСТ, наблюдаемые в течение 72 часов. Исследуемая группа была разделена на 4 категории: первую категорию составили реципиенты со слабой степенью реперфузионных повреждений - (АЛТ, АСТ макс < 600 ед /л.); вторую со средней степенью - (АЛТ, АСТ макс > 600-2000 ед /л.); третью с тяжёлой степенью повреждений (АЛТ, АСТ > 2000-5000 ед/л.); и в четвёртую категорию вошли реципиенты с экстремальными показателями (АЛТ, АСТ>5000 ед/л.). В качестве показателя оценки синтетической функции мы рассматривали МНО (международное нормализированное отношение), принимая за норму–1,4, восстановленную за 72 часа. Желчевыделительную функцию определяли по нормализации концентрации билирубина в сыворотке крови в течение 14 дней. Выбранные переменные являются объективными показателями, поскольку 2 из них также используются для определения MELD в

баллах, которые точно оценивает предоперационную функцию печени реципиента. Эти подкрепляют целесообразность применения именно этих показателей для оценки функции печени после трансплантации. Исследование показателей коагулогических свойств крови выполняли на автоматическом коагуляторе (Sysmex CA 1500; Япония). Агрегационную способность тромбоцитов определяли на агрогометре (Chronolog 490; США). Данные лабораторных анализов крови получены на гематолитическом анализаторе (Advia 120 Bayer; Швейцария), с помощью которого определяли уровень гемоглобина и других форменных элементов крови, а используя проточный флюрометр (FACS Caliber Bacton Dickinson; США), и автоматический анализатор (BN Pro Spec Dade Behring; США), выполняли иммунологические исследования.

На анализаторе (SAPPHIRE-400; Япония), регистрировали следующие показатели: общий белок, уровнь общего и прямого билирубина, альбумин, фибриноген, ферменты цитолиза и холестаза, глюкоза, протромбиновый индекс. Все реципиенты после операции наблюдались не менее 3 месяцев, потому что считали, что тяжелая дисфункция трансплантата печени приведёт к смерти или ретрансплантации, именно, в этот период наблюдения, а поздние осложнения трансплантата: отторжение, рецидив заболевания или даже потеря трансплантата, - можно отнести к причинам не связанным с качеством трансплантата.

Инструментальные методы исследования включали:

1.Интраоперационное УЗИ пересаженной печени после реконструктивных вмешательств на сосудах выполняли всем реципиентам в ближайшем послеоперационном периоде ежедневно.

2. Перед выпиской из клиники выполняли рентгеновскую компьютерную томографию для контроля изменений трансплантата,

его билиарного русла и наличия жидкостных образований. Из-за ранних осложнений после относительной стабилизации состояния реципиентов в ближайшем послеоперационном периоде в 42 случаях (18,2%), использовали аппарат (Somatom -2; Siemens, Германия).

3.Рентгеновское контрастирование билиарного «дерева» выполняли по показаниям в 79 наблюдениях (36,4%).

4. С целью морфологического контроля состояния паренхимы печёночного трансплантата во время изъятия печени у донора брали биоптат печени, который делили на два фрагмента. Из одного фрагмента после фиксации 10% нейтральным формалином или без фиксации (срочная биопсия) получали срезы на замораживающем микротоме, которые окрашивали на жир красным «О» жиром, гематоксилином и эозином. А после включения трансплантата в кровоток выполняли пункционную биопсию режущей иглой 14G или 18G типа (Tru-Cut) для выявления в динамике морфологических изменений. С этой целью использовали следующие методы морфологических исследований: гистологическую окраску гематоксилином и эозином по Ван Гизону, гистохимические реакции: PAS для выявления гликогена.

2.4 Статистическая обработка результатов исследования

Одним из основных условий обеспечивающих эффективность обработки информации является унификация медицинской документации и создание стандартизированных документов для медицинских информационных систем, поэтому для анализа данных были использованы стандартные программы микрокалькулятора с памятью, входящих в программное обеспечение IBM PC. Для решения больших задач статистического анализа были использованы математические и статистические таблицы, составляющие комплекты стандартных программ Microsoft Excel 7.0 под Windows-XP.

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи стандартных методов статистического анализа с использованием пакета программ Statistica 9.1 (StatSolt, Inc., США) для персональных компьютеров. Относительная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате M±s; в случае нормальных распределений). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Для сравнения количественных признаков пользовались двухсторонним t-критерием Стьюдента. Проверка гипотез статистически значимых результатов считали при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$.

Глава 3.
ВЕДЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ДОНОРА, ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПЕЧЕНИ, ОСОБЕННОСТИ ИЗЪЯТИЯ ТРАНСПЛАНТАТА С УЧЁТОМ ВАРИАЦИОННОЙ АНАТОМИИ АРТЕРИЙ ПЕЧЕНИ И СОСТОЯНИЯ ДОНОРА

При выявлении потенциального донора реаниматолог вызывал мобильную нейродиагностическую бригаду, которая на основании существующих критериев определенных действующей инструкцией, подтверждала или исключала диагноз «смерть мозга». После консультации нейрофизиологов и выполнении «разъединительного» теста информацию о наличии потенциального донора передавали бригаде трансплантологов, которая выезжала в реанимационное отделение больницы и проводила обследование возможного донора, включая осмотр и изучение первичной документации.

Дальнейшее ведение потенциального донора и корригирующую терапию выполнял реаниматолог отделения.

3.1. Коррекция гемодинамики и системы гомеостаза у потенциальных доноров

Реаниматолог отделения в сотрудничестве с трансплантологом, проводил работу по обеспечению жизнеспособности потенциального донора.

Влияние интенсивной терапии. Изучено влияние комплекса проводимой интенсивной терапии на состояние витальных факторов потенциального донора. Из 105 наблюдений группы «**А**» - доноров со стандартными показателями в 35 случаях (14,6%) они нуждались только в поддерживающей инфузионной терапии, которая обеспечивала дефицит объёма циркулирующей жидкости и введение кардиотоников не превышающих допустимые дозы. Дефицит объёма

был вызван полиурией (80% наблюдений). Количество выделяемой мочи, в среднем, составило 300 мл/час (от 110 до 1200 мл/час). У 34 доноров вазопрессорная поддержка или вообще не проводилась, или от неё отказывались после восполнения адекватного объёма сосудистого русла. Инфузионная терапия включала внутривенное введение коллоидных (гликатиноль, нормофундин Г-5, ХАЕС-стерол, стерофундин изотонический, альбумин.) и кристаллоидных растворов (калия и магния аспартат Берлин-Хеми, трисоль, аспаркам, глюкоза 5%, KCL 3%.).

В этой группе доноров гемодинамические показатели оставались стабильными и не превышали предельно допустимые. Такая категория потенциальных доноров обеспечивала максимум получения органов. В трёх случаях трансплантат печени использовали для двух реципиентов (взрослого и ребёнка). 70 доноров (29,3%) имели ФР (факторы риска), влияющие на функцию трансплантата в ближайшем послеоперационном периоде (превышение допустимой дозы вазопрессоров, гипернатриемия, гиперферментемия, нестабильная гемодинамика), которые после проведения интенсивной восстановительной терапии были устранены. Концентрация натрия в сыворотке крови ≥165ммоль\л в 50 случаях, гиперферментемия (АЛТ и АСТ) до 4-х норм отмечена в 5 наблюдениях, нестабильная гемодинамика у 12 и у 44 доноров доза вазопрессоров значительно превышала допустимые. Устранив представленные выше ФР, интенсивная терапия позволила увеличить стандартную группу на 70 доноров (200%), обеспечив максимальное количество изъятых органов (см. табл. 2). После восстановления артериального давления до нормы, на протяжении всего периода ведения потенциального донора и до изъятия органов снижения АД ниже 90 мм рт.ст не отмечали.

Но восстановительная терапия далеко не всегда позволяла получать потенциальных доноров со стандартными показателями. Группу Б-доноров с нестандартными показателями составили 134 наблюдений (56,5%).

Таблица 2

Влияние целенаправленной интенсивной терапии, проведенной у стандартных и нестандартных доноров печени, на ФР, определяющие качество трансплантата

Переменные и постоянные ФР, влияющие на качества трансплантата	А Стандартные доноры (n=35+70*)			Б Нестандартные доноры (n=134*)		
	Количество доноров			Количество доноров		
	Абс.		%	Абс.		%
	До ИТ*	После ИТ**		До ИТ*	После ИТ**	
Скорость инфузии допамина ≥14 мкг/кг/мин.	44	0	42,3	134	118	87,7
Концентрации Na+ в плазме ≥165 Ммоль/ л	50	0	44,1	123	109	88,6
Гиперферментемия (АЛТ и АСТ ед\л.)	5	0	4,8	9	9	100
Нестабильная гемодинамика АД сист.≤90мм.рт.ст.	12	0	11,5	35	26	74,3
без вазопрессоров	0	34	32,7	135	23	17,7
Применение двух и более кардиотоников.	0	0	-	0	20	14,8
Продолжительность ИВЛ ≥ 5 суток	0	0	-	11	11	-
Возраст ≥ 60 лет	0	0	-	4	4	-
Сопутствующие заболевания (сахарный диабет, гипертония, атеросклероз).	0	0		15	15	-
Индекс массы тела ≥ 27	0	0	-	28	28	-

* признаки субоптимальности при первичном осмотре донора.
** ИТ – интенсивная терапия.

Кроме переменных ФР, представленных в группе **А**, эту категорию составили доноры, возраст которых ≥ 60 лет; с сопутствующими заболеваниями (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, атеросклероз, индекс массы тела ≥ 27); с продолжительным периодом пребывания в реанимации ≥ 5 суток. Для поддержания их

стабильной гемодинамики использовали два или даже три кардиотоника одновременно. У 25 доноров (18,3%) выявлены только переменные показатели, а у 81,7% определяли и переменные, и постоянные ФР (см.рис.6). Отмечено, что у одного и того же потенциального донора, было от 1 до 7 разных признаков субоптимальности. Поддерживающая терапия, направленная на нормализацию переменных показателей, полностью устраняла их, или значительно снижала уровень. В 26 наблюдениях (74,3%) стабилизированы гемодинамические показатели, у 118 доноров, снижена скорость инфузии допамина, в 109 случаях нормализована концентрация натрия в плазме и у всех доноров показатели АЛТ и АСТ.

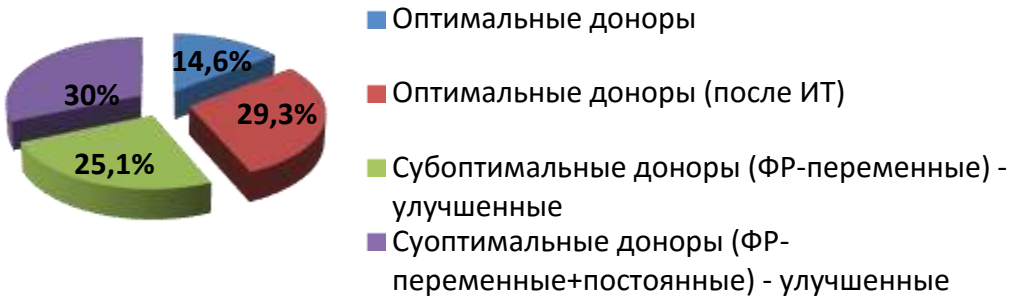


Рисунок 6. Распределение доноров после проведения восстановительной терапии за шестичасовой период наблюдения.

Следует отметить, что такой переменный признак как применение 2-х и более кардиотоников, который не отмечен на первичном этапе, после проведения инфузионной терапии был использован у 24 потенциальных доноров. Однако среди этой

категории исследуемых такая поддержка была обусловлена не отсутствием эффективности интенсивной терапии, а необходимостью устранения запредельных доз допамина. Тем не менее, потенциальные доноры, у которых использовали схему перехода от высоких доз допамина на инфузию 2-х и более кардиотоников, даже в пределах оптимальных доз, рассматривалась нами как маргинальные.

Таким образом, интенсивная терапия, направленная на коррекцию гемодинамики и системы гомеостаза у потенциальных доноров печени до изъятия органов позволила значительно улучшить показатели донорского пула за счёт нормализации переменных показателей стандартных и нестандартных доноров. Предложенный комплекс организационных и реанимационных мероприятий: своевременное оповещение о наличии потенциального донора, участие реаниматолога лечебно-профилактического учреждения во время диагностики и его ведения и активно проводимая интенсивная и корригирующая терапия позволили увеличить долю стандартных доноров на 200% и значительно улучшить показатели нестандартных доноров.

3.2. Комплексная оценка качества печени после выполнения лапаротомии

Для прогнозирования приемлемой функции трансплантата после операции и безопасности реципиента, использование печени от доноров с «расширенными критериями» требует тщательного контроля со стороны хирургов-трансплантологов. Настоящий раздел работы посвящен использованию визуальной и морфологической оценки состояния печени после лапаротомии у мультиорганных доноров разных категорий, поскольку первая часто основывается на субъективных выводах хирурга, который с учётом рутинного предоперационного обследования часто необасновано выбраковывает орган.

Исследование брюшной полости включало не только осмотр печени и других органов брюшной полости (желудочно-кишечного тракта, селезёнки), но и органов малого таза, (у женщин яичников и матки), состояния лимфоузлов брюшной полости (подвздошной ямки, брыжейки, портопечёночной и парааортальных областей). В грудной клетке выполняли бимануальную пальпацию легких, визуальный осмотр перикарда и лимфатических узлов средостения. При необходимости разрезы расширяли вправо и влево на уровне 12 ребра.

Абдоминальная бригада хирургов выполняла ревизию органов брюшной полости для исключения опухоли первичного или метастатического происхождения, а также выявляла анатомические особенности кровоснабжения печени, и в сомнительных случаях, из края левой доли печени выполняли эксцизионный биоптат.

Морфологическая оценка трансплантата занимала около 1 часа. Для визуальной характеристики органа использовали 12 параметров, с помощью которых оценивали качество печени как стандартного, так и донора с расширенными критериями (см.табл. 3).

Примеры первичной визуальной оценки органов брюшной полости и печени донора представлены на рисунке 7. У каждого третьего донора выявляли свободную жидкость в брюшной полости, отёчность паренхимы печени, печёночно-двенадцатиперстной связки и забрюшинной клетчатки. Обращали внимание на размер печени, на её вид в целом и отдельных долей, форму краёв долей (заострённые или закруглённые). Определяли консистенцию печени (дряблая, плотная или нормальная), которая зависела от фиброзных изменений, степени отёчности органа, степени жировой дистрофии гепатоцитов, возраста донора. Определяли тургор паренхимы печени: после придавливания пальцем на поверхности нормальной печени «ямки» не остаётся, тогда, как при стеатозе она сохраняется.

При пальпации выявляли зоны флюктуации (абсцесс, киста) и

Таблица 3

Критерии визуальной оценки трансплантата печени

Анализируемые параметры	**Характеристика**	**Оценка в баллах**
Размер	нормальный	**0**
	увеличен	**0,5**
Анатомические особенности трансплантата	отсутствие	**0**
	наличие	**0,5**
Характеристика капсулы	тонкая блестящая	**0**
	утолщенная тусклая	**0,5**
	шероховатая	**0,5**
	морщинистая	**0,5**
Цвет	красно-бурый	**0**
	вишнёвый	**0**
	бледно-желтый	**0,5**
	другой	**0,5**
Консистенция	нормальная	**0**
	плотная	**0,5**
	дряблая	**0,5**
Форма краёв (особенно переднего края левой доли)	острые	**0**
	тупые	**0,5**
Отёчность паренхимы.	нет	**0**
	да	**0,5**
Макроскопическая оценка признаков стеатоза	< 50%	**0**
	> 50%	**0,5**
Поверхность после холодовой перфузии	блестящая	**0**
	тусклая	**0,5**
Качество отмывания	отличное	**0**
	хорошее	**0**
	удовлетворительное	**0,5**
Наличие атеросклеротических бляшек на артериях печени	нет	**0**
	да	**0,5**
Наличие жидкости в брюшной полости	нет	**0**
	да	**0,5**

очаги уплотнения в виде узлов на фоне более мягкой ткани (различные опухолевые узлы, очаговая узловая гиперплазия, сосудистая мальформация). При осмотре поверхности печени, её капсулы отмечали: гладкая ли она (норма) или зернистая (мелкая и крупная зернистость); нет ли морщинистости капсулы (при дистрофиях и некрозах), втянутых борозд или выбухающих узлов (см.рис.7,8,9).

Поскольку цвет тонкой капсулы, как правило, соответствует цвету печени, то при визуальном исследовании можно судить о цвете паренхимы, равномерности его распределения, зависящей от сопутствующих хронических или острых заболеваний печени. Нормальная печень имеет буровато-красный цвет.

При различных патологических процессах печень может менять оттенок или даже цвет. Так при стеатозе она может принимать разные оттенки желтого цвета, при холестазе – разной интенсивности зелёного; ржавый оттенок - при гемосидерозе; аспидно-серый цвет после перенесённой малярии. В зависимости от степени анемии или кровенаполнения цвет ткани печени может меняться от бледно- бурого до вишнёвого.

Печень оценивали также по типу кровообращения, наличию или отсутствию атеросклеротических бляшек сосудов. Даже при тотальном атеросклерозе аорты, сосуды, кровоснабжающие висцеральные органы, не поражены, а атеросклеротические бляшки чаще всего располагались у устья чревного ствола или у места отхождения селезёночной, левой желудочной и общей печёночной артерии.

Отсутствие блеска капсулы, шероховатость, тупые края левой и правой долей печени могут косвенно указывать на наличие холестаза, фиброза и хронического гепатита. При этом органы, которые получали наименьшее количество баллов (0), не имели признаков, ухудшающих его качество. В то время как органы, получившие максимально возможное количество баллов (6) – имели болшенство этих признаков. Органы с количеством баллов 0-1 получали оценку отлично, от 1,5-2 балла - хорошо, и от 2,5-3 – удовлетворительно.

Визуальную оценку отлично имели трансплантаты как от стандартных, так и не стандартных доноров. Результаты визуальной оценки качества трансплантатов печени были следующие: «отлично»

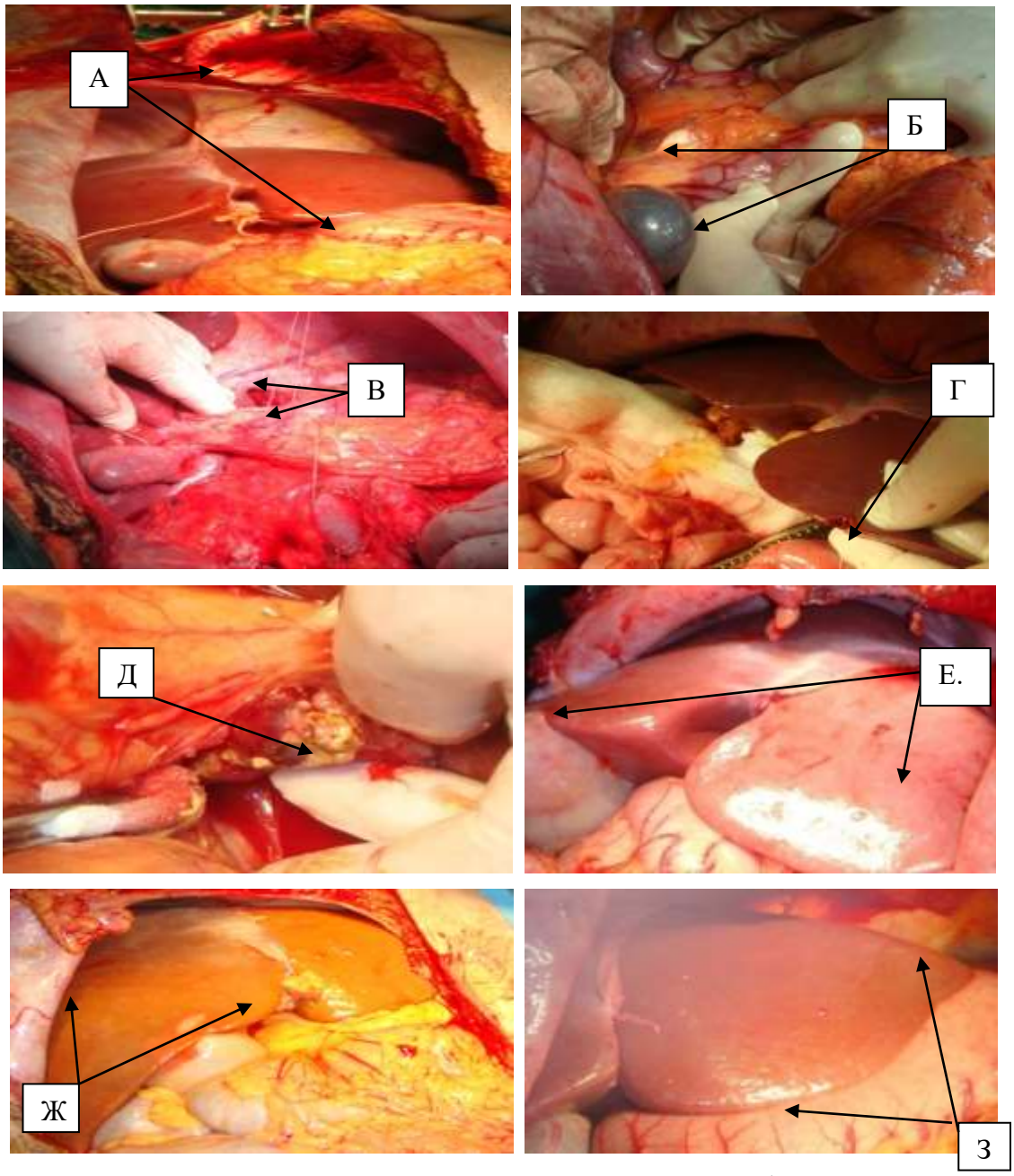


Рисунок 7. Первичная визуальная оценка органов брюшной полости и печени. *А. После стернолапаротомии осматривали органы грудной и брюшной полости. Б. Осмотр печёночно-двенадцатиперстой связки. В. Оценка архитектоники сосудов, кровоснабжающих печень. Г. Инцизионная биопсии из края левой доли печени. Д. Осумкованный гнойник у края малой кривизны желудка. Е. Выраженный отёк печени (края закруглены и плотные.) Ж. Тотальный крупнокапельный стеатоз. З. Макроскопическая картина после проведения терапии на операционном столе (отек исчез, края печени острые, эластичные).*

имели 108 донорских органа (33,4%), «хорошо» 103 (32,1%), «удовлетворительно» 28(8,3%) и неудовлетворительно 85 трансплантатов (26,2%).

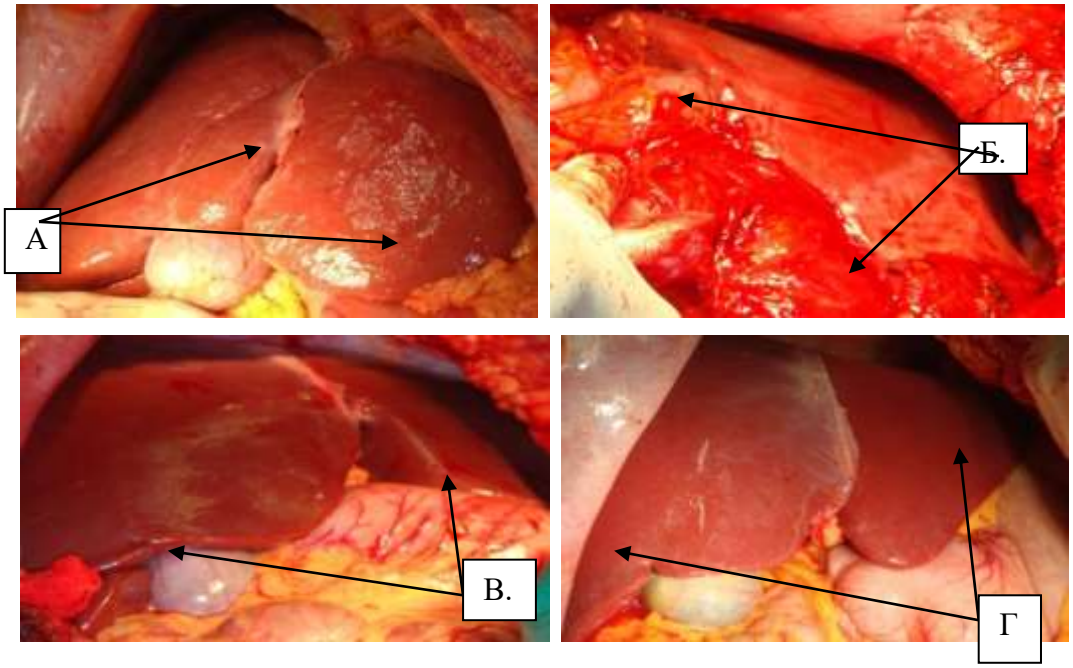


Рисунок 8. Визуальная оценка трансплантатов печени

А. Морщинистая печень - выраженный фиброз и крупнокапельный стеатоз 50%. Б.Печень с выраженным спаечным процессом (донор ранее перенёс холецистоэктомию.) В.Идеальная печень, может использоваться для получения двух трансплантатов. Г.Печень с субтотальной мелкокапельной жировой дистрофией (имеет нормальный цвет и консистенцию)

Когда внешний вид трансплантата печени вызывал сомнения, срочное гистологическое исследование биоптата печени до операции, а также гистологическое исследование биоптатов после операции позволяло прогнозировать последующее состояние реципиента (см. рис.9). Стеатоз гепатоцитов классифицируют как крупнокапельный и мелкокапельный [102]. Крупнокапельный стеатоз характеризуется одним большим жировым включением в виде вакуоли в цитоплазме гепатоцита, который смещает ядро к периферии клетки (рис.9Б). При этом варианте часто нарушается гистиоархитектоника печени в виде дискомплексации трабекул. Мелкокапельный стеатоз обычно является результатом токсических или метаболических нарушений и характеризуется наличием мелких и пылевидных липидных включений в цитоплазме

гепатоцита без дислокации ядра и сохранением гистиоархитектоники печени (см.рис.10).

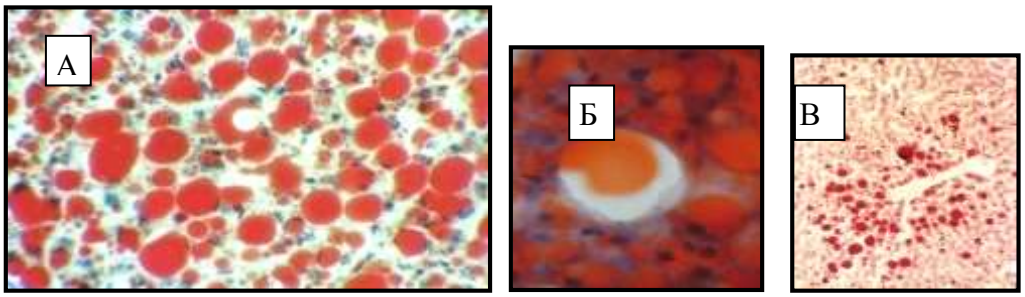


Рисунок. 9. Микрофотографии биоптата печени при крупнокапельном стеатозе. (n=36)
А - Крупные липидные капли в цитоплазме гепатоцитов. х200;
Б – образование жировой кисты. х 200;
В – Очаговая крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов III зоны. х100;
Окраска красным жирным О.

Поскольку стеатоз, оказывает существенное влияние на послеоперационную функцию трансплантата, трансплантаты печени, имеющие такие изменения, объединяли в отдельную группу.

Комплексная и ретроспективная оценка трансплантатов печени, полученных от 134 доноров с расширенными показателями, позволили получить не только качественную, но и количественную оценку гепатоцитов. Так выявляли степень жировой дистрофии гепатоцитов, фиброза и воспалительные, ишемические, дистрофические и некротические изменения, которые обосновывали противопоказания для трансплантации печени. Стеатоз - самое распространенное состояние среди доступных органов для трансплантации печени. Трансплантаты были подвержены в той или иной мере крупнокапельной, мелкокапельной или смешенной жировой дистрофии. По характеру стеатоза гепатоцитов материал был разделен на 3 группы. А – крупнокапельный стеатоз (см. рис. 9), группа Б – мелкокапельный стеатоз (см. рис.10), группа В – смешанный стеатоз (см. рис. 11).

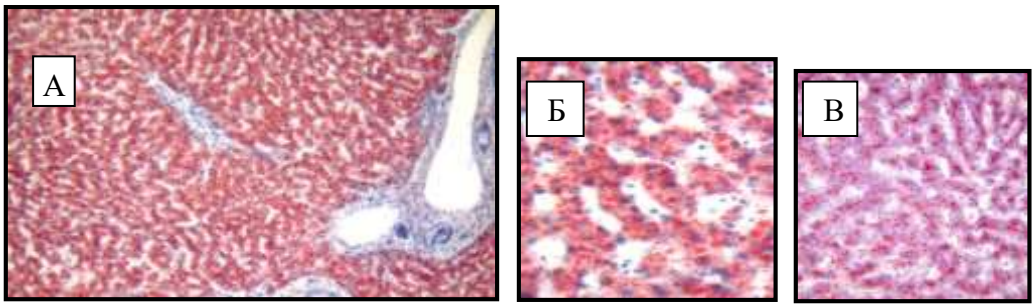


Рисунок 10. Микрофотографии биоптата печени при мелкокапельном стеатозе. (n=48).
А – Диффузная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов х80;
Б – Мелкие липидные капли заполняют всю цитоплазму.
В – Очень мелкие («пылевидные») капли липидов. х200;
Окраска красным жирным «О» и гематоксилином.

По степени стеатоза гепатоцитов материал был разделён на 4 подгруппы: 1. Слабая степень - до 15% гепатоцитов в состоянии жировой дистрофии; 2- умеренная- (16-30%); 3-средняя- (31-60%) содержание жировых включений; и 4-выраженная - (> 60 %) (субтотальная или тотальная). Наличие разных форм стеатоза отмечено почти во всех биоптатах. Из них слабая степень крупнокапельного стеатоза определена у 9 доноров (6,7%), умеренная - у 10 (7,3%) и средняя степень у 8 (5,9%). И самые выраженные повреждения - тотальный и субтотальный крупнокапельный стеатоз обнаружен у 9 доноров (6,7%).

Мелкокапельный стеатоз выявлен у 48 доноров (35,8%). Слабая степень мелкокапельной жировой дистрофии группы гепатоцитов с локализацией вокруг центральных вен отмечены в 15 наблюдениях (11,1%), умеренная, средняя и выраженная степень по 11 (8,1%) наблюдений, соответственно (см. рис. 10). Смешанная форма стеатоза отмечалась в 50 наблюдении (37,4%) и представляла сочетание крупнокапельной и мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов независимо от их процентного соотношения. Из них у 42 доноров стеатоз был очаговый и занимал площадь менее ≤ 50% , а у 8 диффузный и составил ≥ 50%.

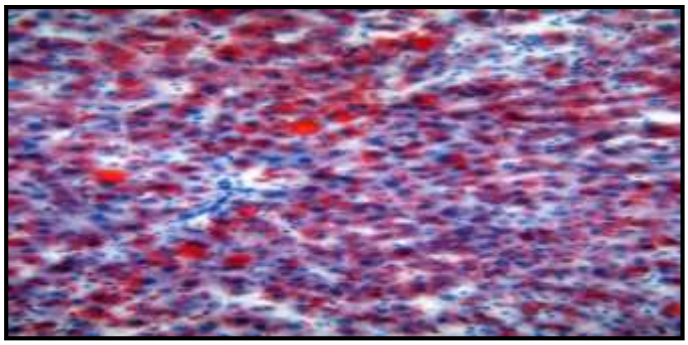


Рисунок 11. Микрофотография биоптата печени при смешанном стеатозе. (n=51)
(Смешанная форма стеатоза) Мелкокапельная и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. х 200; Окраска красным жирным О.

Визуальная оценка трансплантата достаточно эффективная методика, позволяющая быстро принять решение для выполнения трансплантации. Из 331 донорских органов на основании только визуальной оценки было выбраковано 85 органов (26,2%). Но ретроспективное морфологическое исследование показало, что от 31 органа (9,4%) отказались необоснованно, так как выявили низкую и умеренную степень крупнокапельного стеатоза. Комплексная оценка, выполненная в 75 случаях, позволила использовать органы от 68 доноров и отказаться только от 7 из-за выраженной крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов.

К сожалению, нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать рутинное использование любого из этих инструментов для обследования донора, и чаще всего, степень стеатоза донорского органа определяется хирургом путем макроскопической оценки в ходе изъятия органа. Кроме того, “глаз хирурга” также было показано, не может быть надежным в этом отношении. Используемая методика окраски замороженных срезов на липиды красным жирным «О» является наиболее информативной и даёт точное представление о масштабе и характере жировой дистрофии печени и позволяет получить морфологическую оценку трансплантата, даже при существующей

изменчивости гистологической оценки разных участков органа. При определении средней и умеренной степени она аргументировано дает возможность не отказываться от органа, тем самым увеличить донорский пул. В спорных случаях когда на основании визуального осмотра не удается решить вопрос о качестве органа, выполнение срочного гистологического исследования печени донора позволяет хирургу принимать правильное решение. Комплексная оценка трансплантата печени, включающая визуальную и морфологическую, позволяет прогнозировать его функцию.

3.3. Подготовка трансплантата к холдовой консервации и изъятию.

На начальном этапе подготовки трансплантата к его изъятию через Винслово отверстие пальпаторно определяли дополнительные источники кровоснабжения печени, проходящие в нетипичном месте через печёночно-двенадцатиперстную связку или малый сальник.

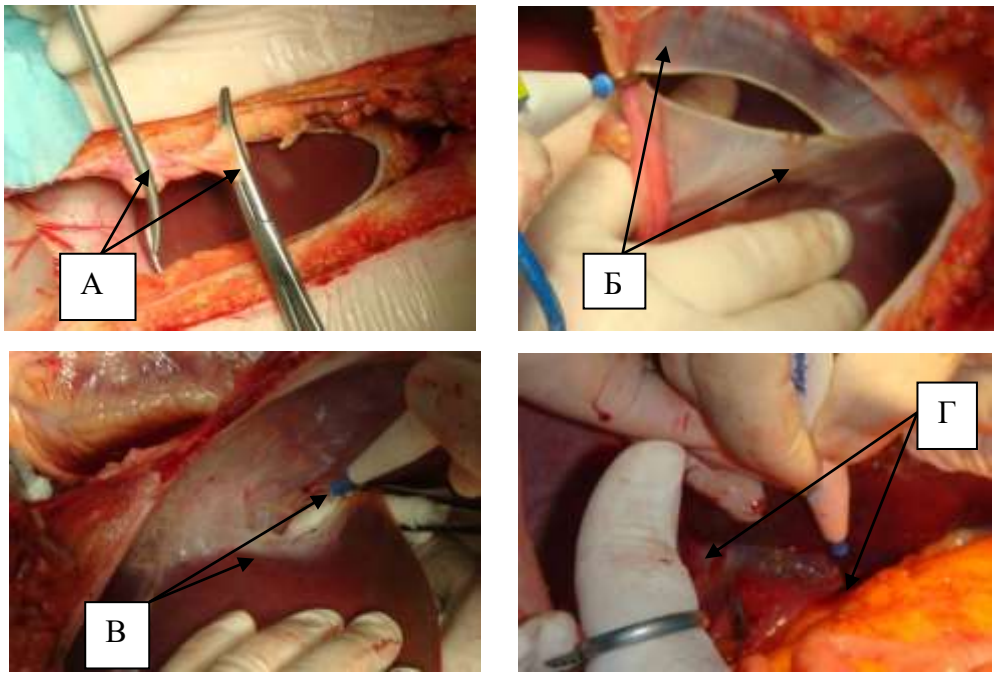


Рисунок 12. Начальный этап подготовки трансплантата к его изъятию.

Круглую связку пересекали между двумя лигатурами (см.рис.12-А), серповидную рассекали до впадения вен печени в надпечёночный отдел нижней полой вены (см.рис.12-Б). Левую коронарную и треугольную связку пересекали и мобилизовывали левую долю печени (см. рис.12-В.Г).

Ретроперитонеальную диссекцию начинали с выделения восходящего отдела толстой кишки, мобилизации двенадцатиперстной кишки и головки поджелудочной железы выше правой почечной вены, абдоминального отдела полой вены и аорты и отсечения бессосудистого участка брыжейки тонкой кишки (см. рис. 13) [98].

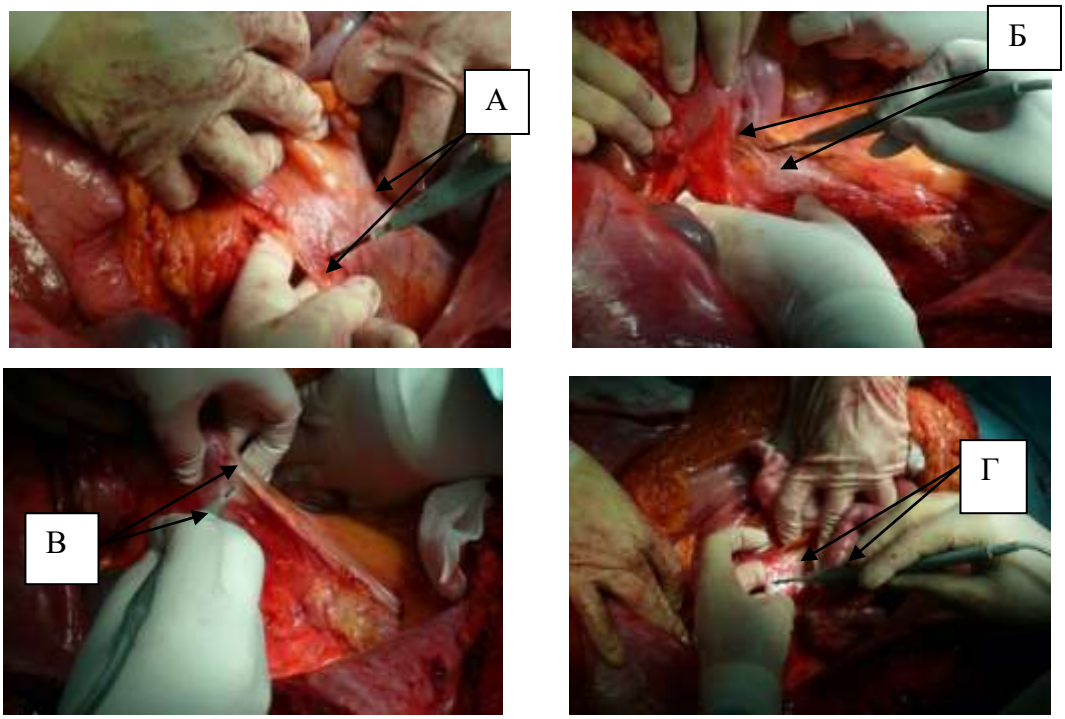


Рисунок 13. Подготовка к изъятию печени, холодовой перфузии и заготовке крови из системы нижней полой вены.

Выделяли устье верхней брыжеечной артерии выше левой почечной вены у нижнего края поджелудочной железы. При отсутствии артерий, проходящих через малый сальник, последний рассекали, открывая хвостатую долю печени и ножки диафрагмы, покрывающие надчревный отдел аорты. Ретроперитонеальную диссекцию завершали

медиальной ротацией восходящего отдела толстой и двенадцатиперстной кишки «en bloc» (см.рис.13).

Выделение аорты, её ветвей и нижней полой вены.

Терминальный отдел аорты или общие подвздошные артерии готовили для введения охлаждённого консервирующего раствора через специальную канюлю. С этой целью аорту выделяли до устья нижней брыжеечной артерии, которую пересекали между двумя лигатурами.

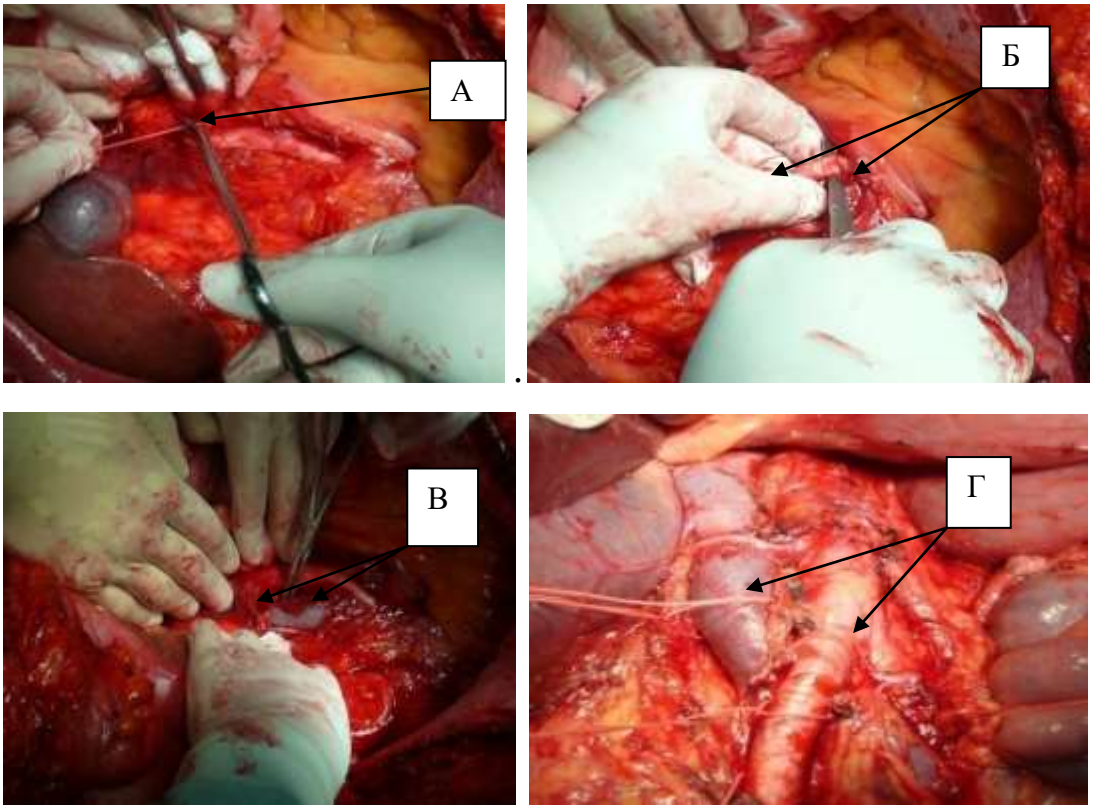


Рисунок 14. Подготовительный этап к заготовке крови

А. Лигирование и пересечение нижней брыжеечной артерии. Б. Подготовка к канюляции подвздошной артерии. В. Подготовительный этап к заготовке крови и оттока охлаждённого раствора из нижней полой вены. Г. Общий вид подготовленных сосудов: аорты и полой вены для проведения холодовой консервации и забора крови из системы нижней полой вены

Чтобы не повредить поясничные артерии, коллатерали нижней полой вены, нижние полюсные артерии почек, которые могут отходить от терминального отдела аорты и даже от общих подвздошных артерий, выделение аорты выше нижней брыжеечной артерии, обеих

подвздошных артерий и нижней полой вены выполняли особенно тщательно.

С помощью диссектора проводили две тесьмы под терминальный отдел аорты или подвздошные артерии, и под инфраренальный отдел нижней полой вены (см.рис.14).

Выделение аорты выше чревного ствола является заключительным этапом подготовки к холодовой консервации органов брюшной полости. Для этого отсекали левую венечную связку и выделяли левую долю печени, смещая её вправо (см.рис.15-А).

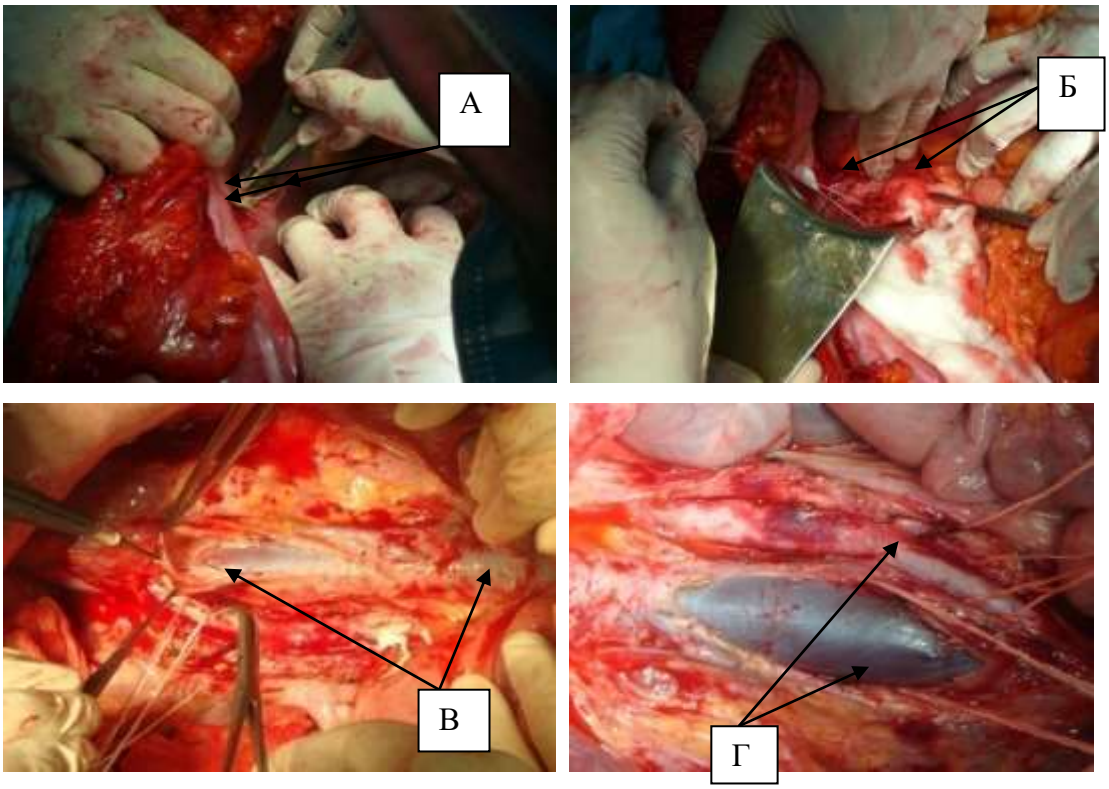


Рисунок 15. Этап выделения аорты выше чревного ствола. *А.Рассечение ножек диафрагмы. Б. Подведение лигатуры под аорту выше чревного ствола. В.Выделение абдоминального отдела аорты, перевязка и пересечение нижней брыжеечной артерии. Г.Аорта и полая вена подготовлены к канюляции*

Для удобства выделения аорты из ножек диафрагмы, левую долю печени ассистент печёночным крючком поднимал и отводил вправо, а пищевод влево, при этом хирург рассекал ножки диафрагмы

электрокоагулятором над аортой на диссекторе, что исключало повреждение аорты и пищевода (см.рис.15-Б).

Далее, с помощью диссектора вокруг аорты проводили турникет, которой обеспечивал надёжное перекрытие потока крови и консервирующего раствора при проведении холодовой консервации.

Этот этап очень важен, так как позволял окончательно оценить анатомическое строение артерий печени, а при неконтролируемом ухудшении гемодинамики донора быстро ввести охлаждённый консервирующий раствор в аорту и сохранить органы брюшной полости от дальнейшего повреждающего влияния тепловой ишемии.

.

3.4. Получение трансплантата печени при типичном ветвлении артерий печени

Из 239 полученных трансплантатов печени только у 150 (62,7.%) выявлено нормальное анатомическое расположение сосудов. Выделение элементов печеночно-двенадцатиперстной связки зависело от анатомических особенностей сосудов печени. Общая печёночная артерия прикрыта висцеральной брюшиной, лимфатическими сосудами, узлами и пучками нервных волокон. Рассекая брюшину ниже печёночно-двенадцатиперстной связки по верхнему краю поджелудочной железы на небольшом протяжении, выделяли общую печёночную артерию. С помощью диссектора медиально справа, по верхней поверхности общей печёночной артерии, параллельно двенадцатиперстной кишке и латерально, через связку, под правую желудочную артерию подводили две лигатуры, перевязывали и пересекали её (см.рис.16).

Тщательная перевязка пересеченной правой желудочной артерии исключало кровотечение. Под артерией или рядом определяли желудочно-двенадцатиперстную артерию, которая по праву считается

«ключом» для выявления всех структурных элементов печёночно-двенадцатиперстной связки. Перед пересечением желудочно-

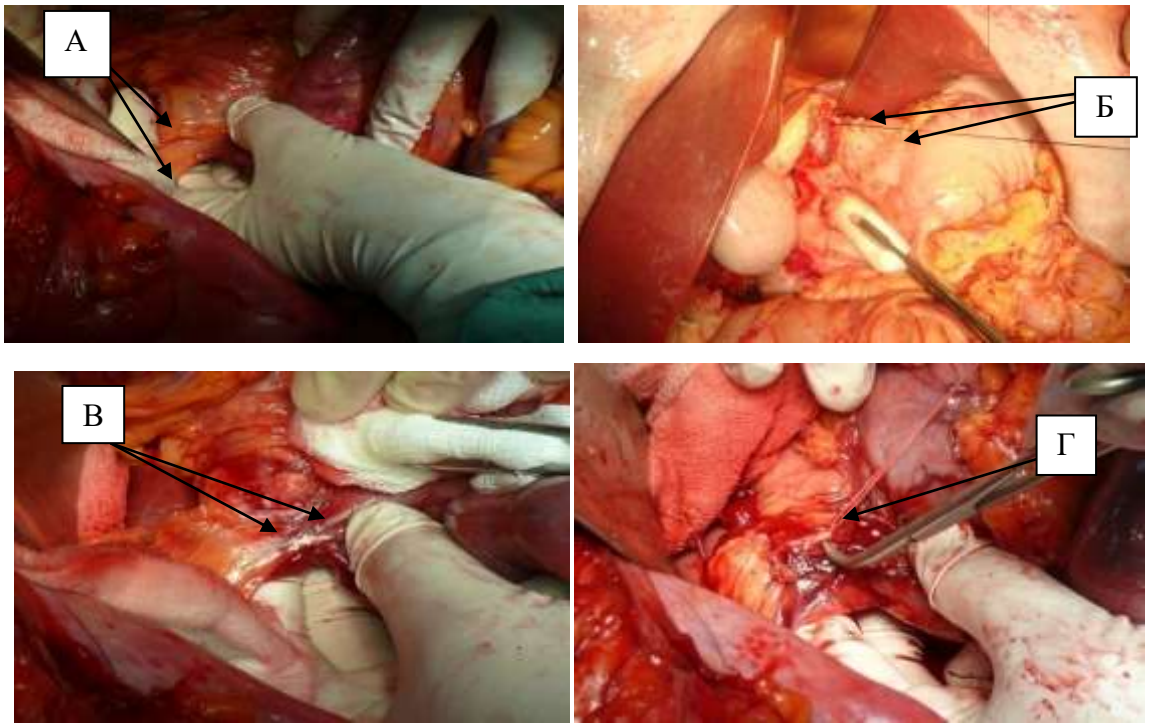


Рисунок 16. Начальный этап выделения элементов печёночно-двенадцатиперстной связки.
А.Определение пульсации общей печёночной артерии. Б.Рассечение и лигирование правой желудочной артерии. В.Выделение желудочно-двенадцатиперстной артерии. Г.Пересечение и перевязка желудочно-двенадцатиперстной артерии у края двенадцатиперстной кишки.

двенадцатиперстной артерии необходимо ещё раз убедиться в источнике её формирования, это особенно важно, если выделение элементов печёночно-двенадцатиперстной связки выполняли с латеральной стороны, когда ещё не выделена общая печёночная артерия.

Желудочно-двенадцатиперстную артерию перевязывали и пересекали, подводили лигатуру под желчный проток и после перевязки дистального отдела его надсекали на 1/2 окружности (см. рис.17).

Общий желчный проток не выделяли из окружающих тканей, не использовали коагуляцию, тщательно сохраняя его кровоснабжение.

Удаление желчи из «желчного дерева» предотвращало её застой и аутолиз эпителия во время холодовой и тепловой ишемии. Поэтому дно желчного пузыря надсекали, и полость отмывали 200 мл 0,9%

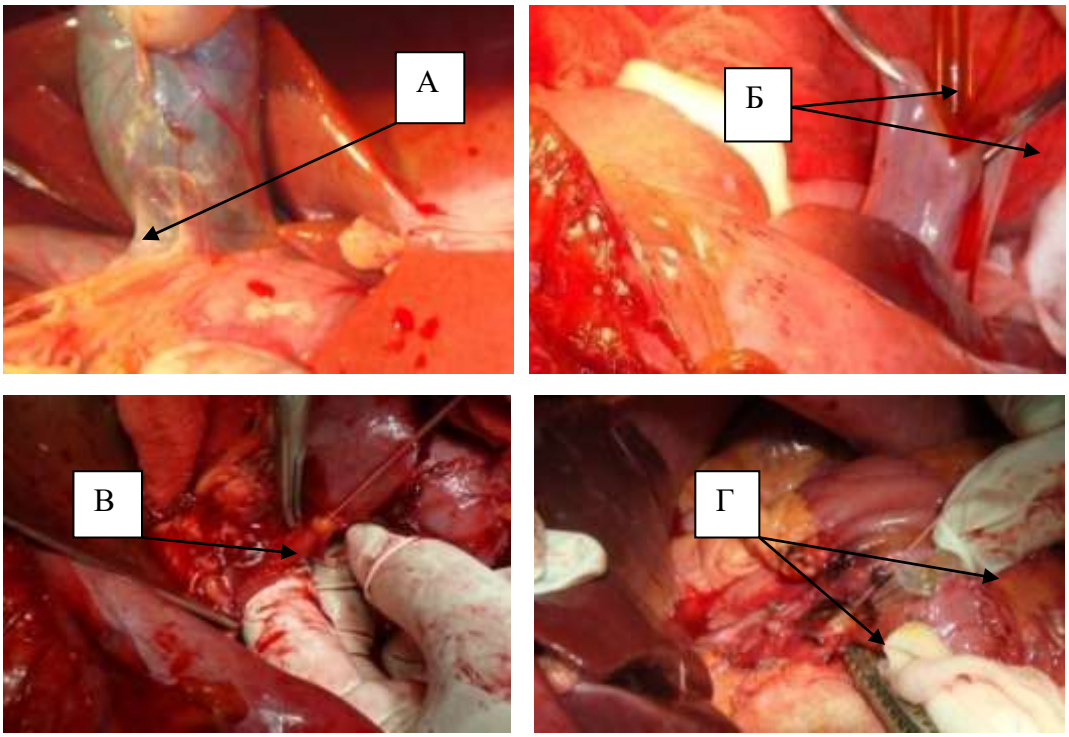


Рисунок 17. Второй этап выделения элементов печёночно-двенадцатиперстной связки (желчный пузырь и желчный проток).
А. Выделение желчного пузыря. Б. Рассечение стенки пузыря и отмывание от желчи. В. Перевязка дистального общего желчного протока. Г. Отмывание от желчи билиарного протока.

изотонического раствора хлорида натрия с разведённым в нем 1 г. цефазолина до появления чистого раствора, затем через надсеченный участок с помощью канюли и шприца отмывали и общий желчный проток.

После пересечения желудочно-двенадцатиперстной артерии, желчного протока и соединительной ткани, достаточно легко отделяли воротную вену с уже выделенной общей печёночной артерией. Выделение элементов печёночно-двенадцатиперстной связки выше устья желудочно-двенадцатиперстой артерией, мы выполняли только при разделении печени на два фрагмента.

Этапы выделения ветвей чревного ствола. При гемодинамически стабильном состоянии донора продолжали выделение общей печёночной артерии и других ветвей чревного ствола. Первой выделяли селезёночную артерию от устья и дистально, для получения дополнительного фрагмента, широко используемого нами при реконструкции артериальных анастомозов и формировании «площадки Карреля» у реципиента (см.рис.18).

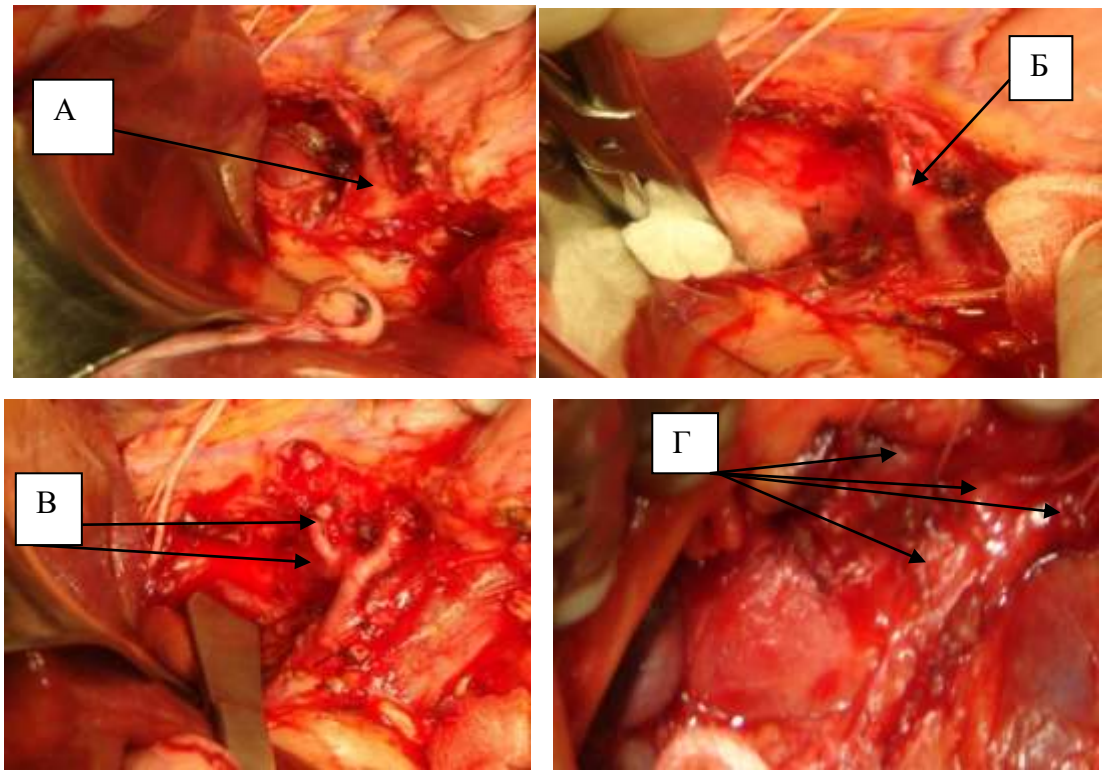


Рисунок 18. Выделения артерий чревного ствола.
А. Выделена общая печёночная артерия, Б. Выделена селезёночная артерии. В. Выделена левая желудочная артерия и чревный ствол. Г. Выделено устье чревного ствола, правой аберрантной артерии и верхней брыжеечной артерии и аорты со стороны Винслова отверстия.

Дистальный конец перевязывали и пересекали, а лигатуру использовали в качестве держалки для дальнейшего выделения чревного ствола и его ветвей, и это снижало механическую нагрузку на артерии печени и возможность разрыва их интимы. Пересекали венечную вену и левую желудочную артерию. Последнюю лигировали

и пересекали, а сохранённый фрагмент её также использовали для реконструктивных операций на сосудах.

По нашим данным, в 72 % наблюдений артерии ножек диафрагмы отходят от чревного ствола и достаточно редко одним стволом, а в остальных случаях – самостоятельно от аорты. Чревный ствол выделяли из чревного сплетения и ножек диафрагмы до устья с помощью диссектора (см. рис.18.А,Б,В,Г).

После выделения чревного ствола правую долю печени отделяли от прилежащей диафрагмы на всём протяжении до ретрокавального пространства. На этом этапе выделение печени заканчивали. После такой подготовки и проведения консервации охлаждённым консервирующим раствором донорскую печень извлекали из брюшной полости, сокращая время подготовительного этапа имплантации.

При нестабильной гемодинамике или остановке сердца у донора, на любом этапе, манипуляции по выделению органов приостанавливали. Выполняли холодовую консервацию органов и изымали донорские органы по быстрой методике, представленной ниже. Незавершённые манипуляции выполняли после холодовой консервации. В начале освоения методики у 43 реципиентов этапы выделения артерий, вен и желчных протоков печени занимали около 80 минут, а после не более 40 минут.

3.5. Получение донорской печени при вариационном ветвлении сосудов

Для получения органов от донора при аномальном кровоснабжении печени необходимо использовать иные технические приёмы. Выявление особенностей кровоснабжения печени еще до выделения элементов печёночно-двенадцатиперстной связки – важная

составляющая для успешного проведения операции, так как позволяет точнее определить архитектонику артерий печени и успешнее работать.

Аномальное строение артерий печени было выявлено у 89 из 239 доноров (37,3%). При первичном осмотре печени легко выявляемая левая аберрантная печёночная артерия, проходящая в малом сальнике, значительно затрудняла доступ к

Схемы вариационной топографической анатомии артерий печени.

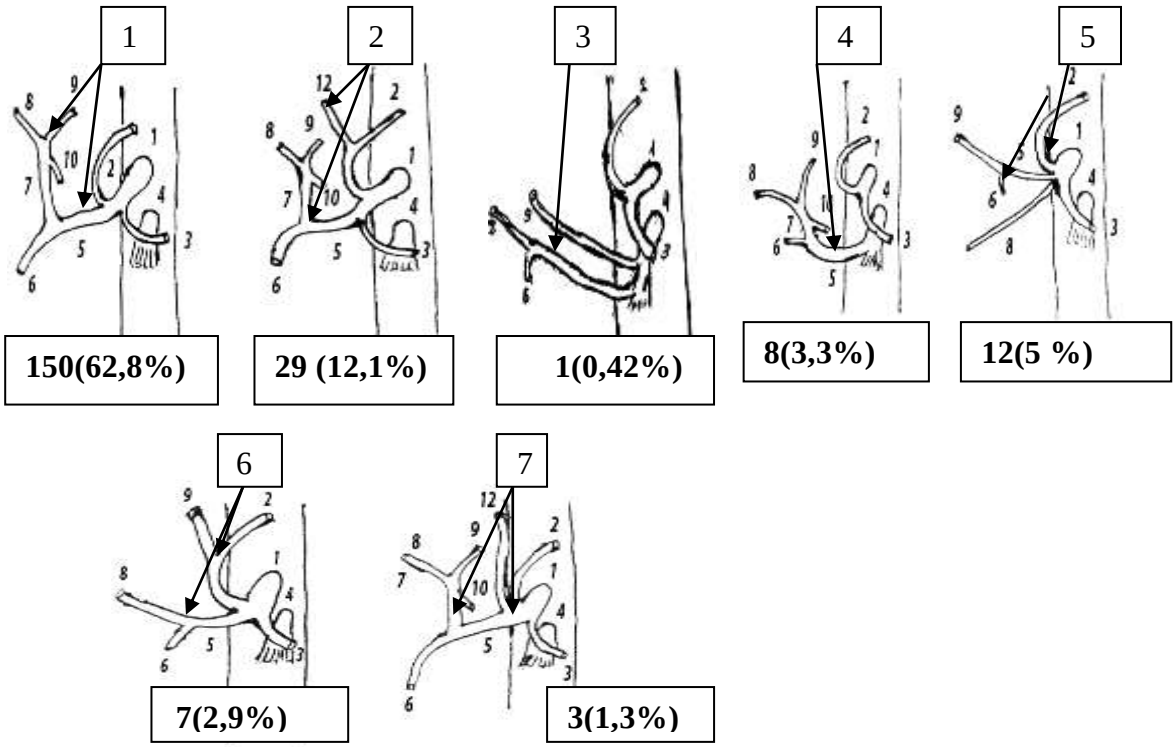


Рисунок 19. Один источник артериального кровоснабжения печени. (n =210 (87,9%).

1-нормальная анатомия сосудов печени. 2-добавочная левая печёночная отходит от левой желудочной артерии. 3-правая и левая печёночные артерии отходят от верхней брыжеечной артерии. 4- общая печёночная отходит от верхней брыжеечной артерии. 5- низкое деление общей печёночной на правую и левую печёночную артерию. 6- левая печёночная отходит от левой желудочной артерии. 7-общая печёночная артерия и добавочная левая отходят от чревного ствола.

на схемах: 1 – чревный ствол; 2 – левая желудочная артерия; 3 – селезеночная артерия; 4 – верхняя брыжеечная артерия; 5 – общая печеночная артерия; 6 – желудочно-двенадцатиперстная артерия; 7 – собственная печеночная артерия; 8 – правая печеночная артерия; 9 – левая печеночная артерия; 10 – правая желудочная артерия; 11 – правая аберрантная печеночная артерия; 12 – левая аберрантная артерия; 13 – диафрагмальная артерия.

поддиафрагмальному отделу аорты (выше чревного ствола). Следует отметить, что группы доноров, которые имели аберрантную левую

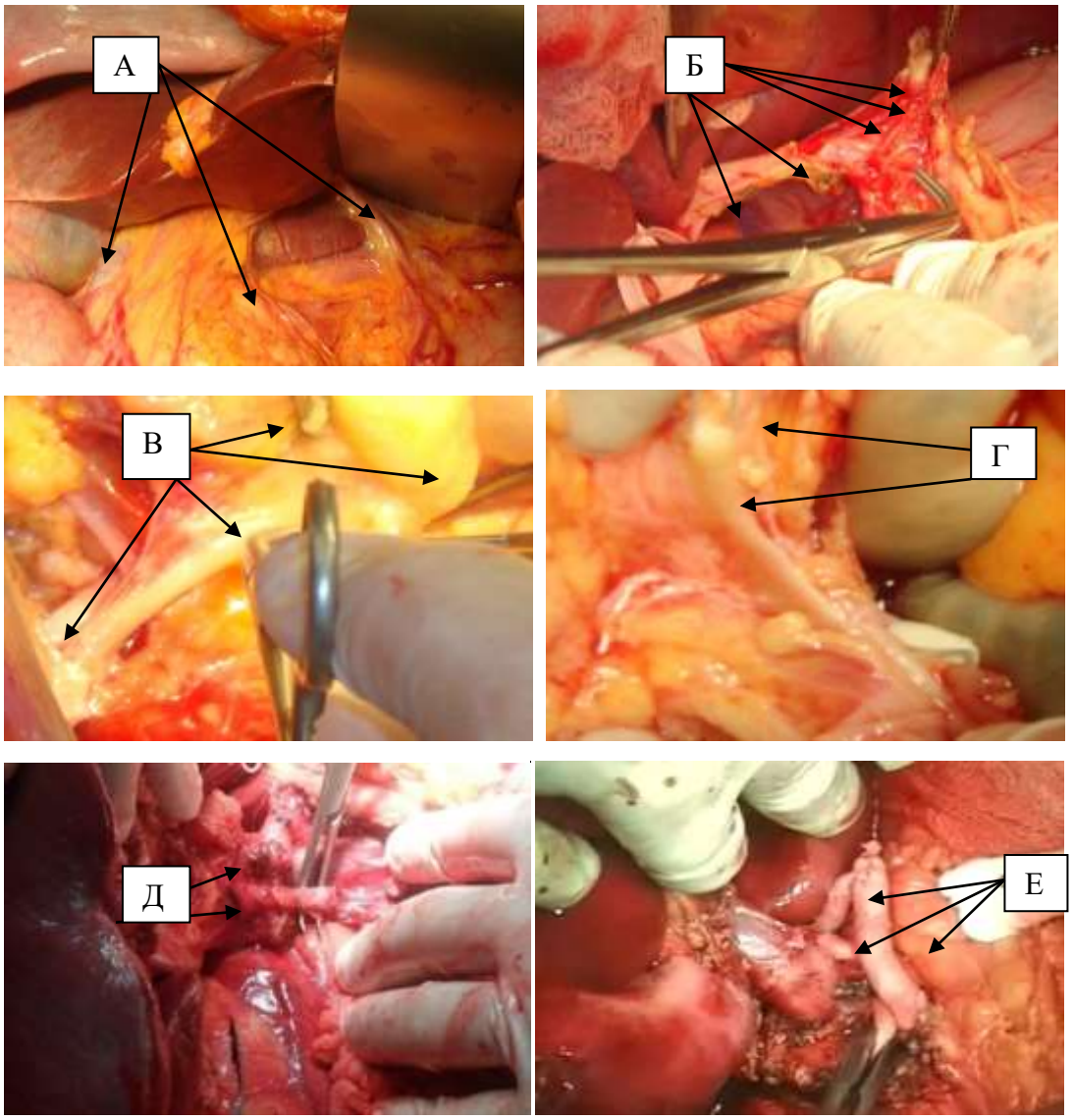


Рисунок 20. Этапы выделения артерий печени при аномальном типе их деления.

А.Добавочная левая печёночная артерия. Б.Ветви, кровоснабжающие малую кривизну желудка, вместе с сальником отсекали и лигировали, сохраняя добавочную левую печёночную артерию. В.Головку поджелудочной железы вместе с двенадцатиперстной кишкой отводили медиально и определяли правую аберрантную артерию. Г.Верхнюю брыжеечную артерию брали на держалку, добавочную правую печёночную артерию выделяли до устья (место отхождения от верхней брыжеечной артерии или аорты). Д.Правую печёночную артерию (при низком делении) выделяли до устья. Е.От верхней брыжеечной артерии отходила отдельно левая и правая печёночные артерии.

печёночную артерию, отходящую от левой желудочной артерии, составили 36 наблюдений (15,1%). Артерию, проходящую через

малый сальник, сохраняли. Чаще всего это была аберрантная левая печёночная артерия, отходящая от левой желудочной артерии, от диафрагмальной артерии (n=1) , от чревного ствола (n=4) и от аорты (n=2). У 29 доноров (12,1%), это была левая добавочная печёночная артерия, а в 7 случаях (3%) - основная левая печёночная артерия. Сочетание левой и правой добавочной артерии встречали в 12,1% наблюдений. При выделении левой аберрантной печёночной артерии сохраняли её устье, расположенное на левой желудочной артерии, на диафрагмальной артерии или на аорте.

Представленные на рисунке 19 схемы анатомии с нормальным и вариантным расположением сосудов, которые имели один источник кровоснабжения: чревный ствол или верхнюю брыжеечную артерию. Низкое деление общей печёночной артерии на правую и левую артерию отметили у 12 доноров (5%) (см.рис.19-5), желудочно-двенадцатиперстная артерия отходила от левой печёночной артерии, что было очевидно при ревизии гепатодуоденальной связки.

Артериальное кровоснабжение печени только от верхней брыжеечной артерии отмечено у 8 доноров (3,3%). Артерии проходили через головку поджелудочной железы, что представляло определённые трудности при получении этого органа для трансплантации. Сохранить целость поджелудочной железы не представлялось возможным. В одном случае общая печёночная артерия отсутствовала, правая и левая печёночные артерии отходили самостоятельно от верхней брыжеечной артерии, огибая головку поджелудочной железы (см.рис.20-Е).

Два источника артериального кровоснабжения печени встречали значительно реже - в 26 случаях, что составило (10,9%) и представлено на рисунке 21. Правая аберрантная печёночная артерия, являясь ветвью верхней брыжеечной артерии, проходила позади воротной вены. При её

Схема вариационной топографической анатомии артерий печени.

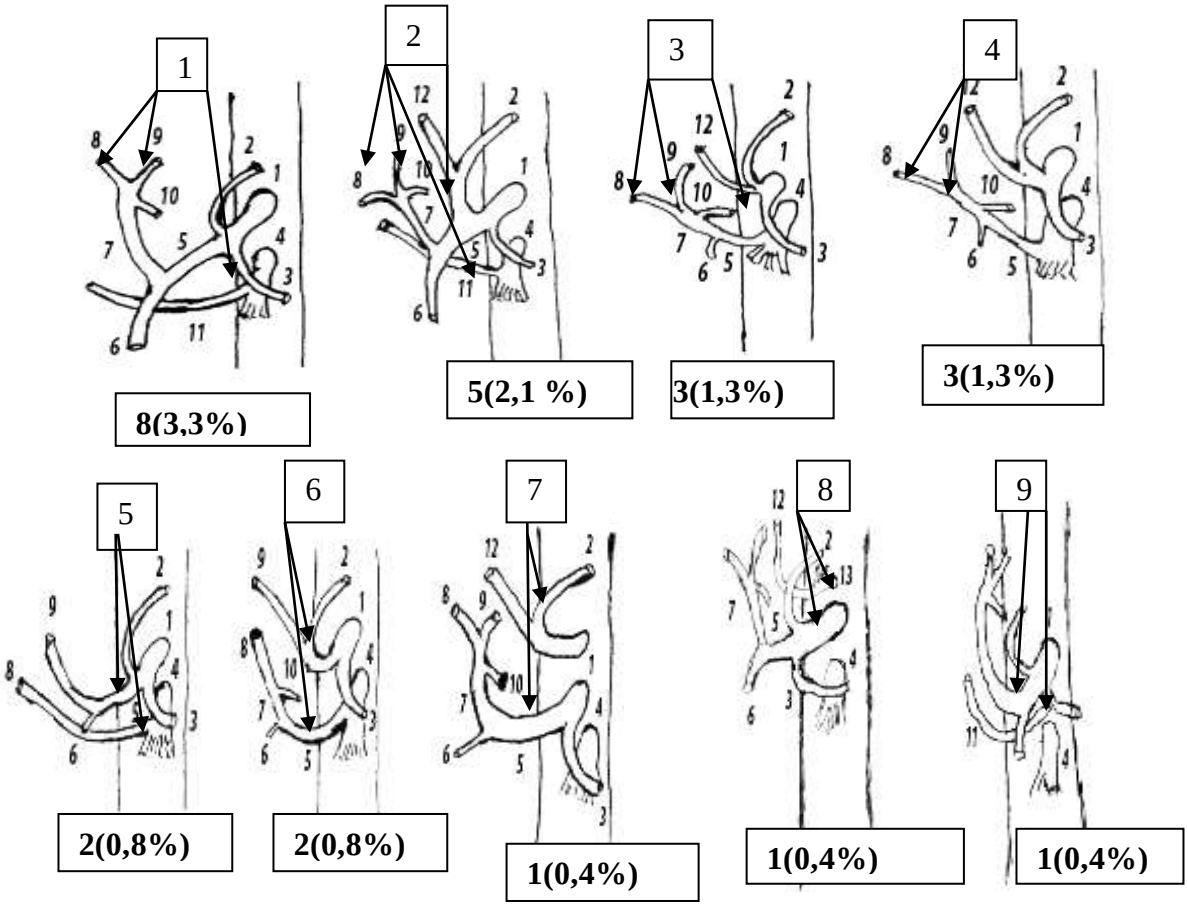


Рисунок 21. Два источника артериального кровоснабжения печени.
n =26 (10,9%)

1-Правая добавочная печёночная артерия отходит от верхней брыжеечной артерии, а общая печёночная артерия и её ветви от чревного ствола. 2- Правая добавочная печёночная артерия отходит от верхней брыжеечной артерии, а првая и левая печёночные артерии от чревного ствола и левая добавочнаяпечёночная артерии от левой желудочной артерии. 3-Печёночная артерия и её ветви отходит от верхней брыжеечной артерии, а левая аберрантнаяпечёночная артерия отходит от чревного ствола.4-Общая печёночная артерия отходит от верхней брыжеечной артерии, а левая аберрантная от левой желудочной артерии. 5- Правая печёночная артерия отходит от верхней брыжеечной артерии, а левая печёночная артерия от чревного ствола. 6- Правая печёночная отходит от верхней брыжеечной артерии, а левая печёночная от левой желудочной.7-Общая печёночная и её ветви отходит от чревного ствола, а левая добавочная печёночная артерия от левой желудочной артери, отходящей от аорты выше чревного ствола.8- Общая печёночная артерия и её ветви отходит от чревного ствола, а добавочная левая печёночная артерия от диафрагмальной артерии, устье которой выше чревного ствола. 9-Общая печёночная артерия и её ветви отходят от чревного ствола, а правая добавочная печёночная артерия от аорты.

обнаружении мобилизовали двенадцатиперстную кишку вместе с головкой поджелудочной железы и на задней поверхности выделяли сосуд (см.рис.20-В.Г).

Следует отметить, что в 16 случаях (6,7%) пульсацию аберрантной правой печёночной артерии определяли отчётливо во время ревизии органов брюшной полости, а в остальных наблюдениях её выявляли только после проведения холодовой консервации во время разделения ретропортального пространства.

Почти все аберрантные правые печеночные артерии отходили от верхней брыжеечной артерии – 24 наблюдений (10,1%) и в двух случаях от аорты, и от селезёночной артерии (0,8%) (см.рис.20-В,Г). При этом у половины доноров правая аберрантная печёночная артерия сочеталась с левой добавочной печёночной артерией, отходящей от левой желудочной артерии, и в трёх случаях проходила через головку поджелудочной железы.

У десяти доноров (4,2%) это была основная правая печёночная артерия, отходящая от верхней брыжеечной артерии, а у остальных 16 (6,7%) - добавочная правая печёночная артерия, которая вместе с основной правой печёночной артерией (но отходящей от чревного ствола), кровоснабжали правую долю печени. В 22 наблюдениях (9,2%) расстояние между устьями правой аберрантной печёночной и нижней панкреато-дуоденальной артериями, отходящими от верхней брыжеечной, обеспечивало получение адекватного участка для реконструкции сосудов при восстановлении кровоснабжения и печени и поджелудочной железы. Если правая аберрантная печёночная артерия имела общее устье с нижней передней или нижней задней поджелудочно-двенадцатиперстными артериями, которое располагалось на верхней брыжеечной артерии, то сосуды сохраняли для печени (4 наблюдения).

Схема вариационной топографической анатомии артерий печени.

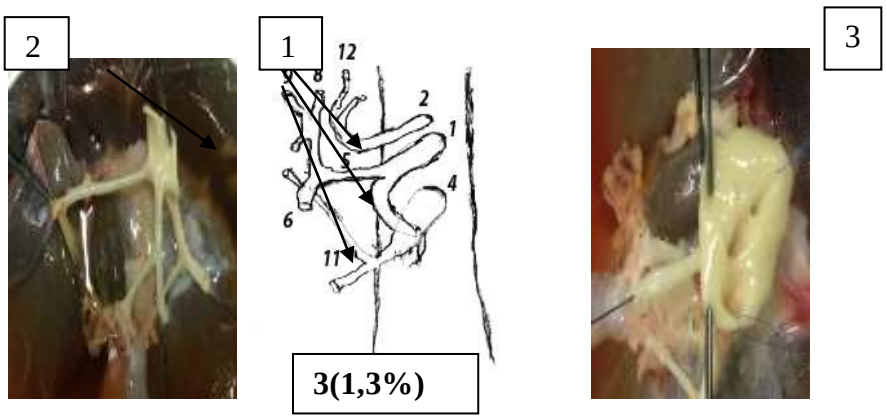


Рисунок 22. Три источника артериального кровоснабжения печени.

n =3 (1,3%)

1 - добавочная левая печёночная артерия от левой желудочной, отходящей от аорты выше чревного ствола; общая печёночная артерия от чревного ствола; добавочная правая от верхней брыжеечной артерии. 2 – общий вид (добавочная левая печёночная артерия, чревный ствол; добавочная правая отходят от верхней брыжеечной. 3- устья трёх артерий кровоснабжающих печень.

Три источника артериального кровоснабжения печени определили у трёх доноров (1,3% наблюдений). Во всех случаях печень получала артериальное кровоснабжение от чревного ствола и верхней брыжеечной артерии и дополнительно от диафрагмальной или левой желудочной артерии, устья которых располагались на аорте (см.рис.22-3).

Порционно пересекали малый сальник вместе с артериями, идущими к желудку, пищеводу и диафрагме, сохраняя левую желудочную и аберрантную левую печёночную артерии с окружающими её тканями (см.рис.20-Б). Это позволяло беспрепятственно выделить в области ножек диафрагмы аорту выше чревного ствола.

Для сохранения устья аберрантной левой печёночной артерии, отходящей от левой желудочной или диафрагмальной артерии, расположенной на аорте выше чревного ствола их мобилизацию

выполняли вместе с чревным стволом до аорты, и в последующем отсекали на единой аортальной площадке.

Мобилизация аберрантной левой печёночной артерии на кровотоке вместе с левой желудочной артерией имеет свои преимущества, так как позволяет обнаружить её устье, выделить из ножек диафрагмы аорту выше чревного ствола и подвести под аорту лигатуру для выполнения холодовой консервации (см.рис.20-А.Б).

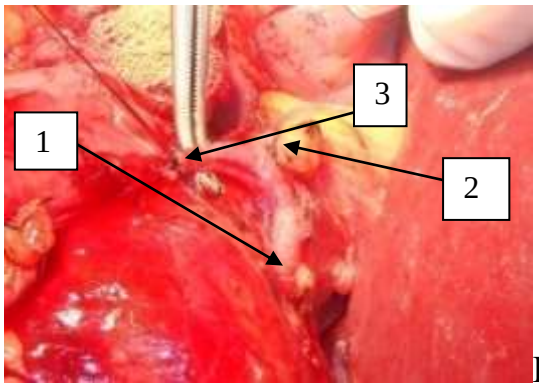
Устье левой аберрантной печёночной артерии определяли после рассечения малого сальника между печеночно-двенадцатиперстной связкой и этой артерией. Тракция рассечённого малого сальника вверх и медиально позволяла выявить контуры, как самой артерии, так и место ее формирования.

Отсутствие общей печёночной артерии в типичном месте и формирование воротной вены выше головки поджелудочной железы позволяло предположить, что основным источником артериального кровоснабжения печени в данном случае является верхняя брыжеечная артерия. Её определяли рядом с местом формирования воротной веной и выше головки поджелудочной железы (см.рис23-Б).

Выделение элементов печеночно-двенадцатиперстной связки выполняли справа - налево на уровне верхнего края двенадцатиперстной кишки. Если выделение структур желудочно-двенадцатиперстной артерии в сторону общей печёночной артерии невозможно из-за проходящей воротной вены - это дополнительно подтверждало, что общая печёночная артерия отходит от верхней брыжеечной артерии.

Желудочно-двенадцатиперстную артерию выделяли в проксимальном направлении до выявления общей печёночной артерии, пересекали и лигировали (см.рис.23-А). Такая методика позволяла исключить повреждение аберрантных артерий печени.

Манипуляции, выполняемые на желчном пузыре и протоке, описаны выше и представлены на рисунке 17. Для остановки кровотечения электрокоагулятор не использовали. Сосуды вокруг желчного протока сохраняли. Рядом определяли желудочно-двенадцатиперстную артерию, последнюю выделяли и между двумя лигатурами перевязывали и пересекали (см.рис.16-Г). Общую печёночную артерию выделяли со чревным стволом или верхнебрыжеечной артерией до устья (см.рис 18Б,В).

А. 

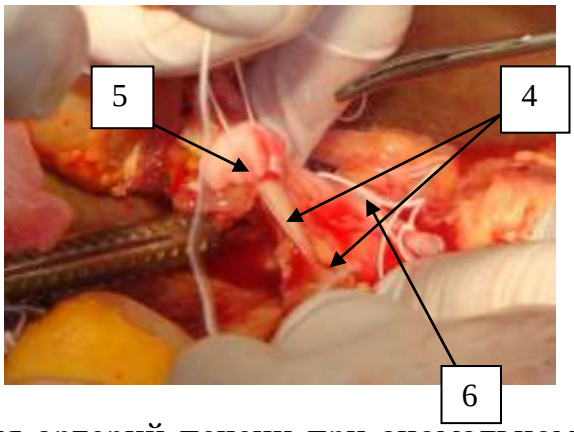
Б. 

Рисунок 23. Продолжение выделения артерий печени при аномальном типе кровоснабжения.

А. Лигирование и пересечение желудочно-двенадцатиперстной артерии, после определения общей печёночной артерии. Б. Выделение общей печёночной артерии между селезёночной и верхнебрыжеечной веной (после проведения холодовой перфузии).

1 - общая печёночная артерия, 2 - собственная печёночная артерия, 3- желудочно-двенадцатиперстная артерия, 4 - добавочная правая печёночная артерия,5 - воротная вена, 6 - левая печёночная артерия.

Таким образом, представленная нами методика позволила обеспечить максимальные возможности для получения органов брюшной полости. Использование ориентиров анатомии сосудов и последовательность их выделения, позволило с учётом состояния донора и вариантов ветвления сосудов стандартизовать этапы операции, что значительно сокращало время получения органа, минимизировало хирургические ошибки.

3.6.Особенности получения двух фрагментов печени для трансплантации.

Недостаток донорских органов особенно ощутим в детской возрастной популяции [25]. Для нашей страны, где полностью отсутствует детское донорство, это особенно актуально. Существуют технологии таких операций, которые позволяют получить два трансплантата из одной печени: для двух взрослых реципиентов, или для взрослого и ребёнка, формируя для маленького реципиента левый латеральный сектор, состоящий из II и III сегмента, оставляя основную часть для взрослого реципиента.

За последнее время частота послеоперационных осложнений после сегментарных трансплантаций печени значительно снизилась, за исключением частоты тромбоза печеночных артерии, вен и первично нефункционирующих трансплантатов. Накопленный в мире опыт подобных операций позволил добиться ≤ 80% годичной выживаемости [155,256].

Однако большинство таких вмешательств выполняют на живых донорах, когда часть органа забирают для реципиента (взрослого или ребёнка), а вторую часть сохраняют для донора, учитывая возможности быстрой регенерации недостающего объёма паренхимы печени. Получения двух трансплантатов печени от трупного донора имеет свои неоспоримые преимущества, так как расширяет донорский пул, а совершенствование технических приёмов получения двух трансплантатов - важная составляющая успеха таких операций [346].

Способ изъятия и разделения печени на два сегмента "Split-liver transplantation". Впервые в институте нами выполнено три таких операции (1,3%). На рис. 24 показана подготовка к разделению печени.

Поскольку имплантацию печени выполняли в разных лечебных учреждениях, и с учётом особенностей обоих реципиентов основные этапы получения органов согласовывали заранее. Помимо традиционного хирургического набора инструментов, оснащение бригады включало микрохирургический медицинский инструментарий и оптику. Использовали стандартных доноров, возраст которых не превышал 35 лет. После подготовки к холодовой консервации (см.рис.14,15) у ворот печени выделяли левую печеночную артерию и левую ветвь воротной вены (см.рис. 24-Б).

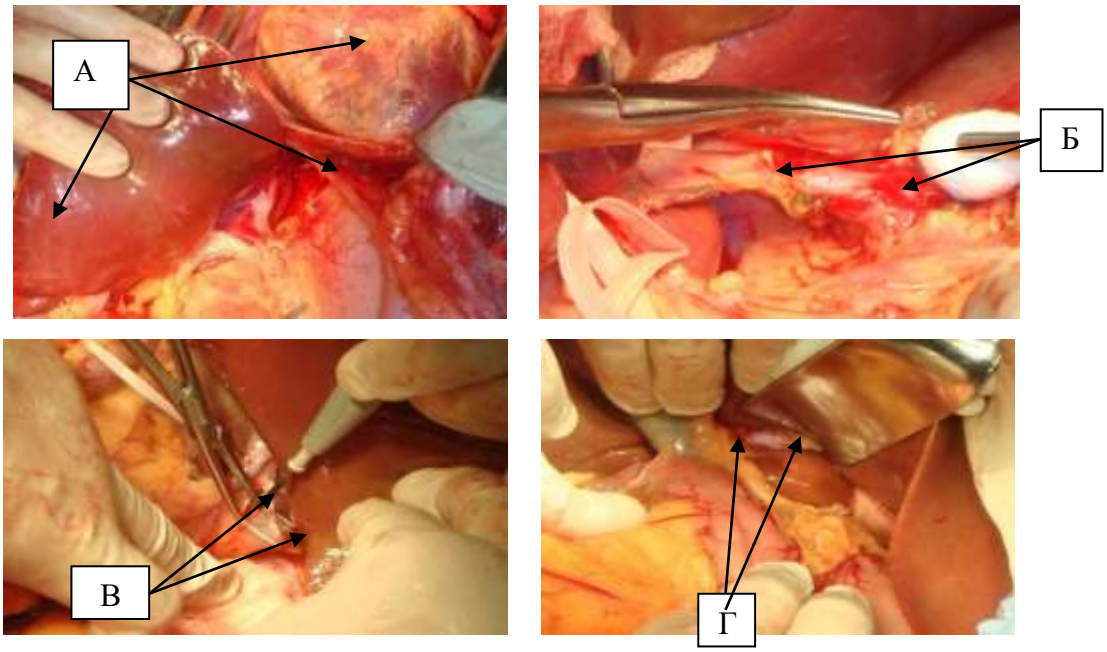


Рисунок 24. Этапы подготовки к разделению печени на два фрагмента
А. Выполнена стернолапаратомия и рассечена треугольная связка.Б. Выделили левую печёночную артерию. В. Рассекли малый сальник, сохраняя добавочную левую печёночную артерию. Г. Выделена левая ветвь воротной вены.

Линия разделения печёночной паренхимы проходила по левой стороне серповидной связки между 3 и 4 сегментом, отступая на 5-10 мм. Латерально выделяли устье левой воротной печёночной вены и проводили под неё тесьму (см.рис.25.Б). Выявленные анатомические варианты детально исследовали и с учётом особенностей строения,

определяли дальнейшие этапы операции. Разделение паренхимы начинали сверху (рис.25А) и продолжали до левой печёночной артерии и вены.

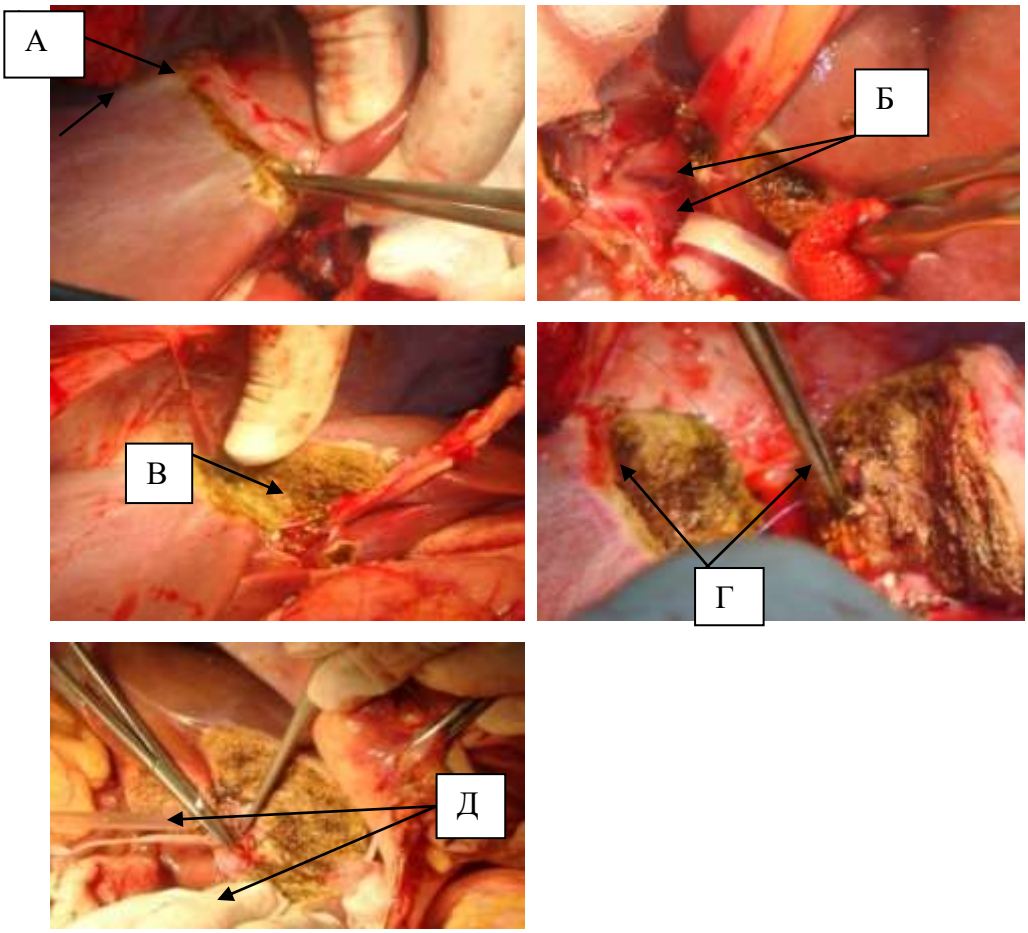


Рисунок 25. Разделение паренхимы печени на два фрагмента.
А.Линия раздела двух фрагментов для получения трансплантата проходит по латеральному краю круглой связки между 4 и 3 сегментами печени. Б. Разделение паренхимы начинали с угла печени и продолжали до выделенных фрагментов левой печёночной артерии и вены. В. Дистальный конец маркировали. Г.Проксимальный прошивали и лигировали. Д. Разделение паренхимы выполняли в краниальном направлении до медиальной печёночной вены, освобождая заднюю поверхность, отсекая и перевязывая добавочные печёночные сосудистые и билиарные структуры.

Далее печень рассекали параллельно серповидной связки, сохраняя синус Рекси. По висцеральной поверхности граница деления проходила латеральнее левой печёночной артерии, где определяли желчный проток (рис. 25-В). Его пересекали и маркировали, не выделяя

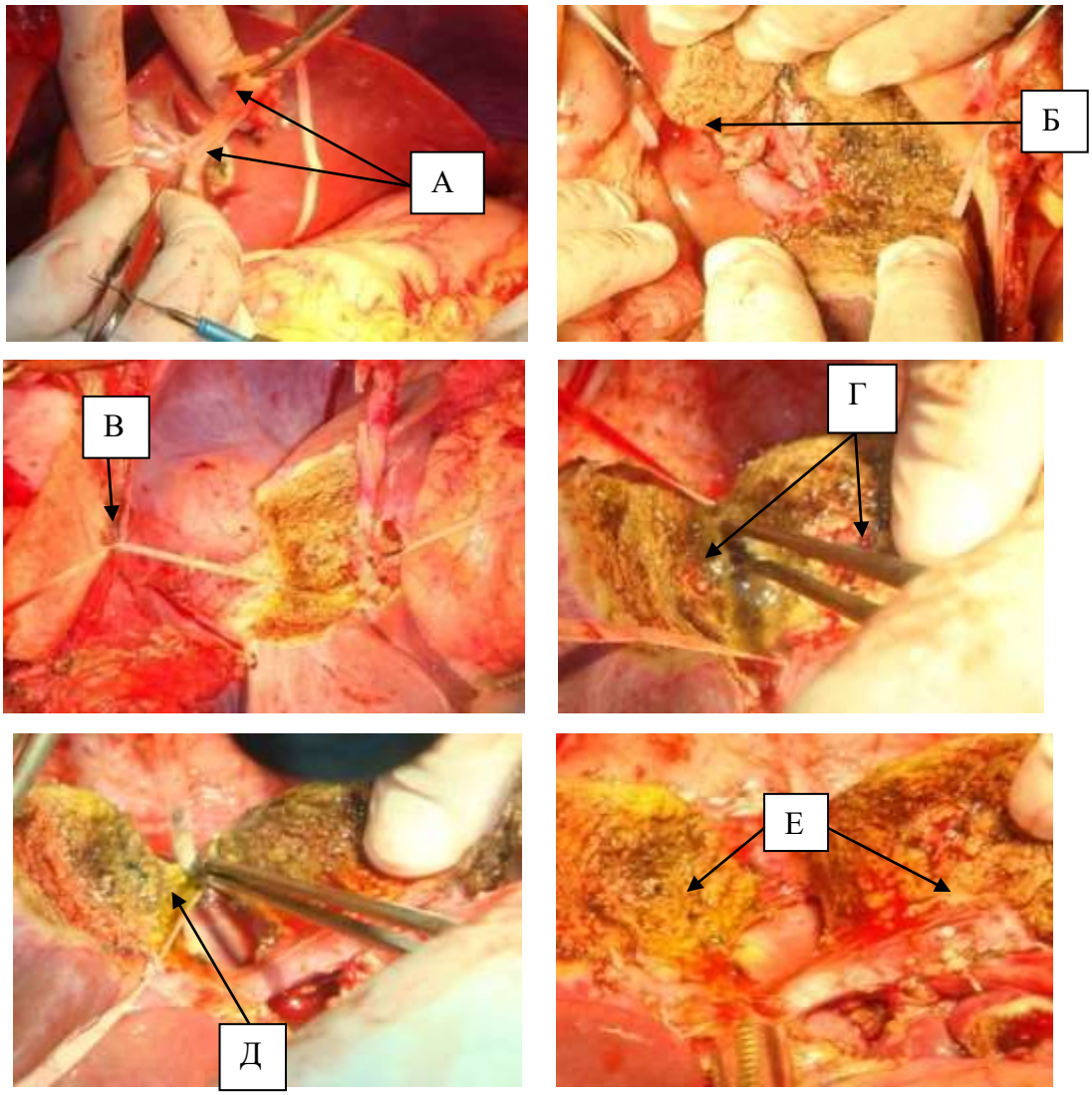


Рисунок 26. Окончательный этап получения двух фрагментов трансплантатов печени.

А. Медиальное отведение левого фрагмента печени с помощью серповидной связки печени облегчает выделение ветвей пупочной вены. Б. Левая ветвь воротной вены взята на тесьму. В. Тесьма подведена позади левой печёночной артерии и выше левой портальной вены, захватывая границу деления печени. Г. С помощью коагулятора рассекают паренхиматозный мостик между левой воротной веной и левой печёночной веной. Д. Окончательное отделение паренхимы и Глисоновой капсулы левой доли печени контролировали с помощью заранее проведенной тесьмы между левой печёночной веной и левой воротной веной. Е. Общий вид двух фрагментов печени после выполненной диссекции.

из ткани, проксимальные концы лигировали, разделение паренхимы продолжали в краниальном направлении до устья левой печёночной вены, при этом острым и тупым путем освобождали заднюю

поверхность нижней полой вены (см.рис.25-Д), отсекая и перевязывая добавочные печёночные сосудистые и билиарные структуры.

Левую долю мобилизовали, левую печёночную артерию выделяли до бифуркации с сохранением всех её ветвей. Левую воротную вену выделяли из соединительной ткани, а короткие ветви к первому сегменту пересекали и лигировали (см.рис.25-Д). «Паренхиматозный мостик» над полой веной рассекали над тесьмой (см.рис.26-В.Г.Д.Е). Глиссонову капсулу, покрывающую заднюю поверхность печени, пересекали, а отдельные венозные ветви, отходящие от средней и левой печёночных вен, лигировали (см. рис.26).

Таким образом, разделение печени на два фрагмента увеличивает донорский пул, хотя при этом остаётся ряд нерешённых вопросов: оценка риска несостоятельности этих трансплантатов для обоих реципиентов и анатомической значимости и физиологической полноценности; не нарушается ли этическая сторона использованием таких органов у пациентов, не относящихся к категории экстренных. Несмотря на небольшое число наблюдений, можно особо отметить, что разделение печени на два трансплантата, пригодных взрослым и детям, позволяет расширить донорский пул и даёт единственную возможность на получение донорского органа для ребёнка у нас в стране.

3.7. Организационно-тактические мероприятия для изъятия трансплантата печени у гемодинамически нестабильного донора или после остановки сердца

Внезапная остановка сердца случалась при транспортировке пациента в клинику, в реанимационном отделении или на этапе диагностики «смерти мозга», во время транспортировки в операционную, или на этапе перекладывания донора с кровати на операционный стол, а также во время выполнения операции.

Мы впервые в нашей стране получили трансплантаты печени от таких доноров. С целью защиты от ишемического повреждения использовали быструю или супербыструю методику изъятия органов, позволяющую в какой-то мере решить поставленную задачу. По законам США и Европы существует промежуток времени, когда от 3-х до 10 минут после остановки сердца, никаких манипуляций на доноре не проводится [132,247,325], и только по истечении этого срока трансплантологи выполняют донорскую операцию [113]. Такая категория доноров в некоторых странах остаётся единственным источником получения трупных донорских органов [300].

В России констатация смерти человека определяется после проведения безуспешных реанимационных мероприятий. Основная часть таких доноров становится источником только почек и тканей, а получить для трансплантации печень удаётся крайне редко. Но при оптимальном подходе к этой категории доноров можно получить органы хорошего качества, а их функциональная оценка в послеоперационном периоде не отличается от стандартных доноров [248].

Чтобы увеличить количество органов от ДНС и пригодных для трансплантации печени, мы использовали другие организационно-методические принципы, представленные ниже, разработанные с учетом особенностей нашей законодательной базы.

Быстрое и супербыстрое изъятие органов. Манипуляции обеих методик для этой категории доноров подчинены одному – снижению времени тепловой и холодовой ишемии [205,325]. При нестабильном артериальном давлении или остановке сердца на операционном столе органы не выделяли. Анестезиолог вводил внутривенно от 30000 до 50000 МЕ гепарина и выполнял массаж сердца.

1.Первый ассистент отводил в сторону петли тонкой кишки и открывал аорту вместе с подвздошными артериями. Хирург выделял бифуркацию аорты на протяжении 4-5 см, проводил две лигатуры, перевязывал дистальную, а проксимальную передавал ассистенту.

2.Второй ассистент прижимал к позвоночнику переднюю поверхность проксимального отдела аорты. Через её рассеченную верхнюю стенку, хирург вводил канюлю, подключенную к магистрали с контейнерам консервирующего раствора, закреплял её лигатурой, после чего выполняли перфузия органов (см.рис.27-А).

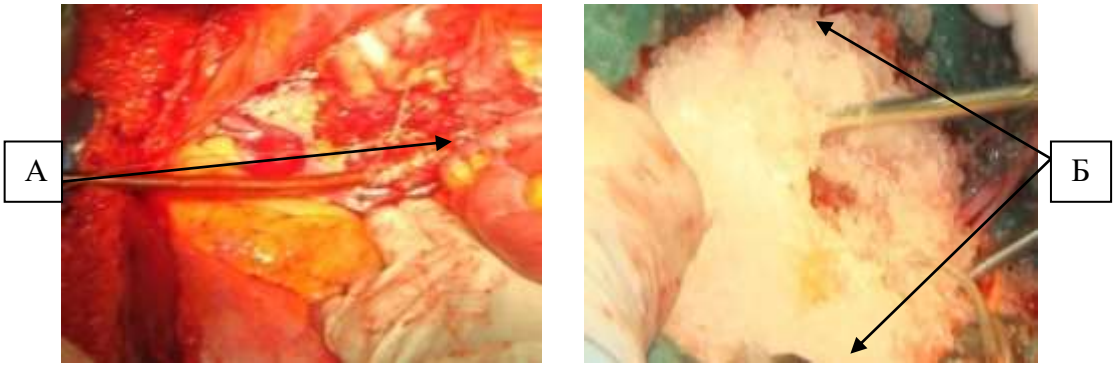


Рисунок 27. Этап выполнения быстрого изъятия органов.
А. Канюлировали аорту и выполняли перфузия органов брюшной полости консервирующим раствором. Б. Абдоминальные органы покрывали стерильной ледяной крошкой.

3.Рядом с аортой ниже почечных вен выделяли полую вену, проводили две лигатуры и после пересечения передней стенки вены в просвет её в проксимальном и дистальном направлении вводили две полиэтиленовые трубки, которые фиксировали в просвете лигатурами. Через трубки получали кровь и осуществляли эвакуацию отработанного смешенного раствора с кровью в отдельный резервуар.

4.После мобилизации левой доли печени, ассистент отводил пищевод медиально от ножек диафрагмы, а печёночным зеркалом левую долю печени. Хирург выделял диафрагмальный отдел аорты и перекрывал её зажимом.

5.Брюшную полость заполняли ледяной крошкой, стенку желчного пузыря надсекали, отмывали от желчи физиологическим раствором с антибиотиками и с помощью отсоса её эвакуировали (рис. 27-Б).

6.Для обеспечения лучшего доступа к органам брюшной полости на передней брюшной стенке от средней линии на 3 см выше пупочного кольца, выполняли дополнительные разрезы вправо и влево.

7.Для улучшения оттока крови и консервирующего раствора из полой вены рассекали диафрагму выше надпечёночного отдела, и в грудной полости дополнительно пересекали правое предсердие.

Этап подготовки к быстрому изъятию завершен. Выполнение первой и второй манипуляции позволяло приступить к холодовой перфузии через 1 минуту. После выполнения холодовой консервации выделение органов выполняли по уже представленной выше методике.

Было выполнено 18 изъятий органов по быстрой методике (7,5%), из них в 6 наблюдениях после лапаротомии, в 12 случаях нестабильная гемодинамика отмечена после выделения аорты и полой вены. Средняя продолжительность операции у донора составила 45,7 $\pm$ 26 мин. Временные затраты при “быстрой” методике изъятия печени были значительно меньше, чем при "стандартной", 45 $\pm$ 19,7 мин. и 112 $\pm$ 26,9 мин. соответственно ($p < 0,001$).

Во время проведения реанимационных мероприятий, направленных на восстановление сердечно-лёгочной деятельности, дежурный реаниматолог сообщал о потенциальном доноре бригаде хирургов. Дежурный хирург имел необходимый набор хирургических инструментов и расходных материалов для выполнения первичных хирургических манипуляций, направленных на спасение органов.

1.В реанимационное отделение доставляли специальный набор хирургических инструментов, охлаждённый консервирующий раствор,

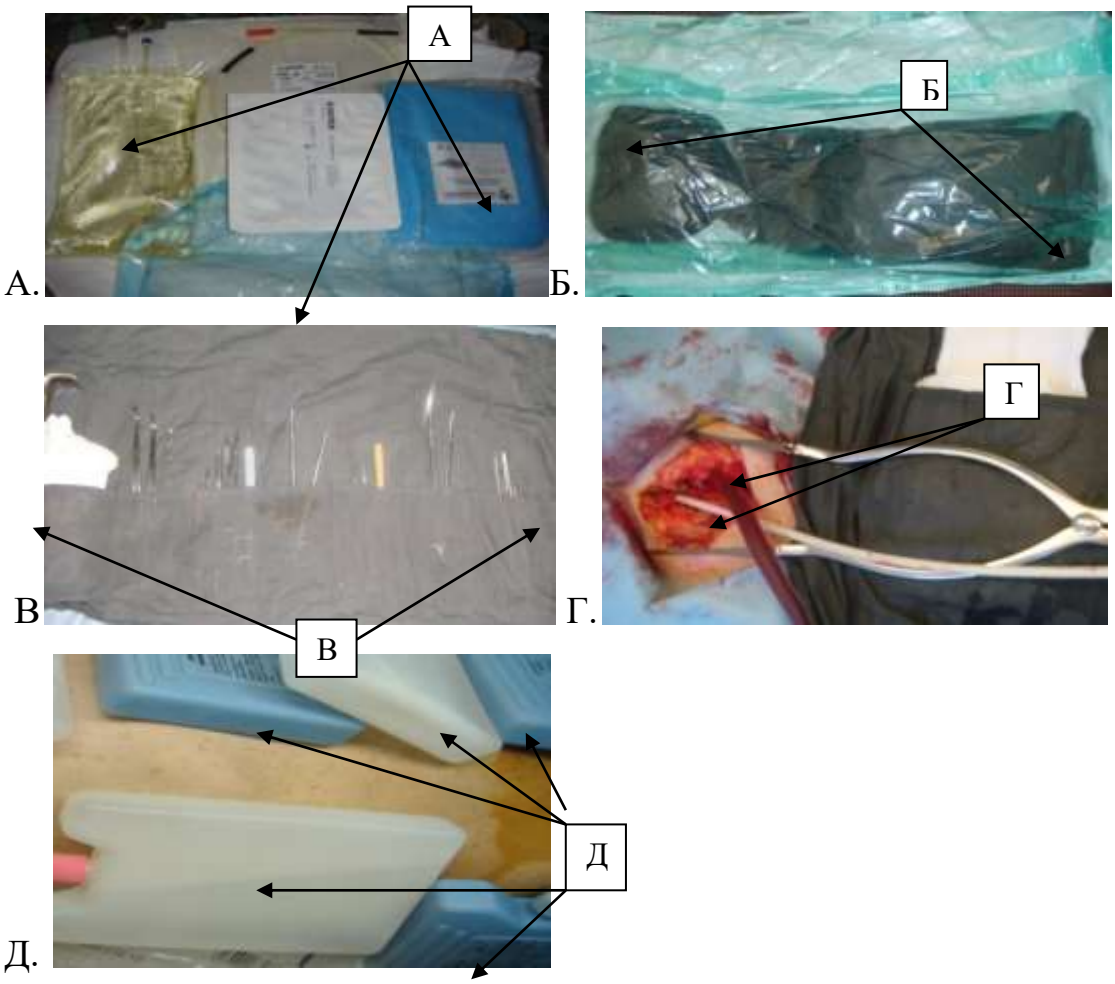


Рисунок 28. Хирургический инструментарий и расходный материал, используемый при супербыстом изъятии органов.

А. Консервирующий раствор, двухболонный катетер, одноразовая простыня, системы для подачи консервирующего раствора и эвакуации отработанного консервирующего раствора. Б. Специальная стерильная упаковка инструментов для быстрой канюляции аорты через бедренную артерию. В. Развернутая упаковка со специальной укладкой инструментов, позволяющая одному хирургу выделять бедренные сосуды для выполнения канюляции. Г. В бедренном треугольнике выделены и канюлированы бедренная артерия, через которую консервирующий раствор поступает в брюшной отдел аорты и абдоминальные органы, и бедренная вена через которую эвакуируют кровь вместе с отработанным консервирующим раствором. Д. Брюшная полость и поясничный отдел обкладывают хладоэлементами, с целью улучшения охлаждения органов.

расходный материал (одноразовое операционное бельё), хладоэлементы, специальные катетеры, линии для подключения консервирующего раствора и специальные дренажные трубки для оттока консервирующего раствора (см.рис.28-А,Б,В).

2.После констатации смерти хирург совместно с реаниматологом выполнял закрытый массаж сердца, обеспечивая циркуляцию крови к органам. Эффективно проводимый массаж и продолжающаяся вентиляция легких обеспечивает уровень кровоснабжения донорских органов.

3.Вводили внутривенно гепарин 50000МЕ, разводили 1500000 МЕ стрептокиназу на 100 мл тёплого изотонического раствора хлорида натрия и готовили операционное поле в проекции бедренных сосудов.

4.Операционное поле в области бедренного треугольника и тело донора обкладывали стерильной простынёй, открывали набор инструментов в специальной упаковке со всем необходимым расходным материалом, позволяющим хирургу без промедления выделять магистральные сосуды и канюлировать бедренные сосуды.

5.После рассечения кожи и подкожной клетчатки и отведения портняжной мышцы в бедренном треугольнике выделяли общую бедренную артерию и её основные ветви. Дистальный конец артерии лигировали, а проксимальный с подведённой лигатурой пережимали пальцем. Между лигатурами выполняли артериотомию по передней поверхности на 1/2 её окружности, и через неё после смачивания проводили двухбалонный катетер в аорту (см.рис.28-Г).

6.Шприцом с физиологическим раствором поочерёдно проксимальным и дистальным баллонами изолировали аорту выше чревного ствола и её бифуркации.

7.Через катетер в аорту вводили разведенную с помощью шприца Жане стрептокиназу (1500000 МЕ которой разводили на 100 мл изотоническом растворе и подогретую до 40°С), что

позволяло избавить сосудистое русло органа от тромбов, которые образуются при остановке сердца [330].

8.Катетер соединяли с системой трубок для подачи кустодиола и проводили холодовую консервацию органов.

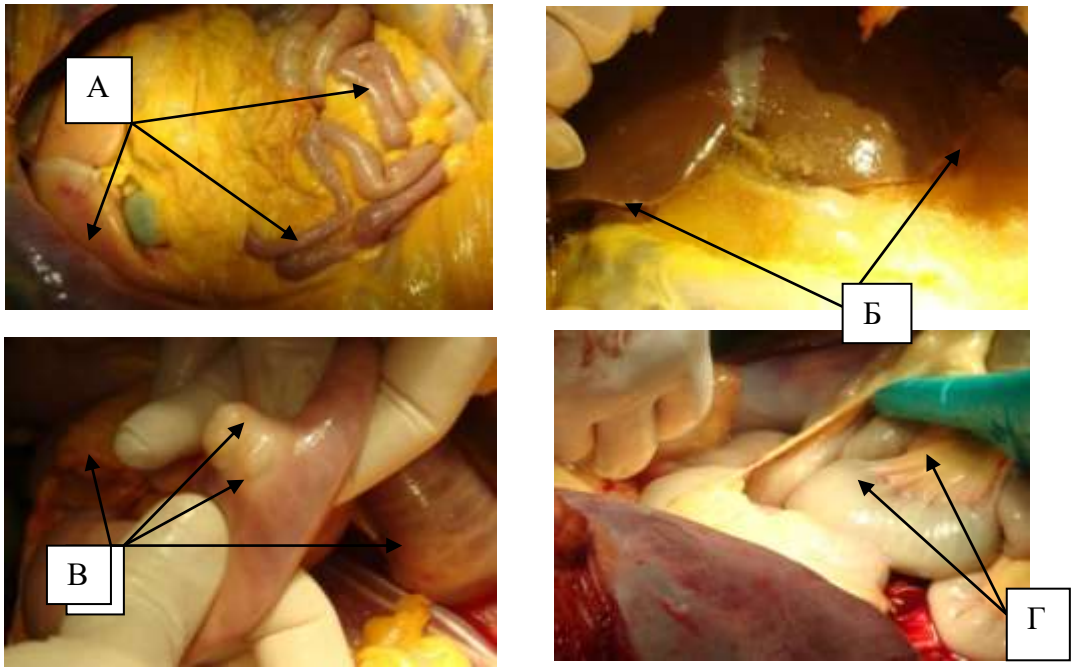


Рисунок 29. Ревизия и оценка органов после проведения холодовой консервации в условиях супербыстрого изъятия органов.
А. Общий вид органов брюшной полости после лапаротомии и холодовой консервации. Б. Визуальная оценка после холодовой консервации печени. В. Г. Ревизия органов брюшной полости.

9.Выделяли общую бедренную вену, её дистальный конец перевязывали, и после венотомии в отверстие вводили полиэтиленовую трубку с мешком - резервуаром для эвакуации консервирующей жидкости и крови, обеспечивая адекватный отток (рис.28-Г). Манипуляции по подготовки бедренной артерии и её катетеризации занимали 1,5- 2 минуты.

10.Донора дополнительно обкладывали охлаждающими элементами и после решения юридических и организационных вопросов в условиях операционной проводили изъятие органов (см.рис.28-Д).

После обработки операционного поля, выполняли срединную лапаротомию и ревизию органов брюшной полости и биопсию печени и сразу отправляли на морфологическое исследование (см.рис.29). Брюшную полость заполняли ледяной крошкой. Для улучшения отмывания и охлаждения органов выполняли дополнительно холодовую перфузию через воротную вену. Расходовали на консервацию 20-25 литров НТК.

Определить первоначальный цвет печени, отмытой от крови достаточно трудно, поэтому оценивали по другим признаки, таким как края печени, степень отмывки трансплантата, эластичность, блеск получаемого органа (см.рис.29) и морфологию биоптата, которую выполняли в течение 35- 40 минут. Затем после холодовой консервации

Таблица 4

ДНС от которых органы получали по методике супербыстрого изъятия

Количество ДНС	N=9	
Критерии ДНС	абс	%
Остановка сердца до диагностики смерти мозга	3	1, 3
Остановка сердца до диагностики смерти мозга с использованием ЭКМО	1	0,41
Остановка сердца после разъединительного теста (во время шестичасового наблюдения)	5	2, 1

изымали органы по выше представленной методике. Было выполнено пять операции по защите органов от тепловой ишемии у доноров после остановки сердца в условиях реанимационного отделения до констатации смерти мозга, у одного из них использовали впервые в России экстрокорпоральный мембранный оксигенатор (ЭКМО) [21]. Четыре после констатации смерти мозга, из них у двух остановка сердца наступила во время транспортировки в операционную, и у двух - после перекладывания на операционный стол. Методику

супербыстрого изъятия органов использовали в 9 наблюдениях (3,8%) (см.табл.4).

Таким образом, предложены новые организационно - тактические мероприятия для получения трансплантата печени в случае остановки сердца, которые позволяют хирургу в условиях реанимации выполнять манипуляции, направленные на снижение времени тепловой ишемии и обеспечение сохранности функции органов, и увеличение мультиорганных доноров. Согласованное и последовательное выполнение манипуляций, оценка и ревизия органов после проведения холодовой консервации даже при атипичной анатомии сосудов печени обеспечивала условия для качественного получения трансплантатов от доноров после остановки сердца и тем самым увеличивала пул мультиорганных доноров. Совместная работа, реаниматологов, трансплантологов и морфологов позволяет снизить время холодовой ишемии и сохраняет функциональные резервы органов.

3.8.Особенности хирургической техники изъятия донорской печени, поджелудочной железы и комплекса железы и тонкой кишки

Получение трансплантата печени и поджелудочной железы от одного донора - весьма сложная задача. На первом этапе развития клинической трансплантологии считали, что получение двух органов от одного донора невозможно из-за особенностей их кровоснабжения. Но новые реконструктивные операции на артериях панкреато-дуоденальной области и способы изъятия органов, исключающие механические повреждения паренхимы поджелудочной железы и сосудов, позволили поэтапно решить и эту задачу [103,104,167].

Особенности получения печени и поджелудочной железы от мультиорганного донора нами исследованы на 48 донорах (20,1%) и представлены ниже (см.рис. 30).

Получение трансплантатов печени и поджелудочной железы от одного донора. Во время подготовки донора к холодовой консервации выполняли порциальное рассечение большого и малого сальника, и исследовали поджелудочную железу (см.рис.31-А.Б.В.Г).

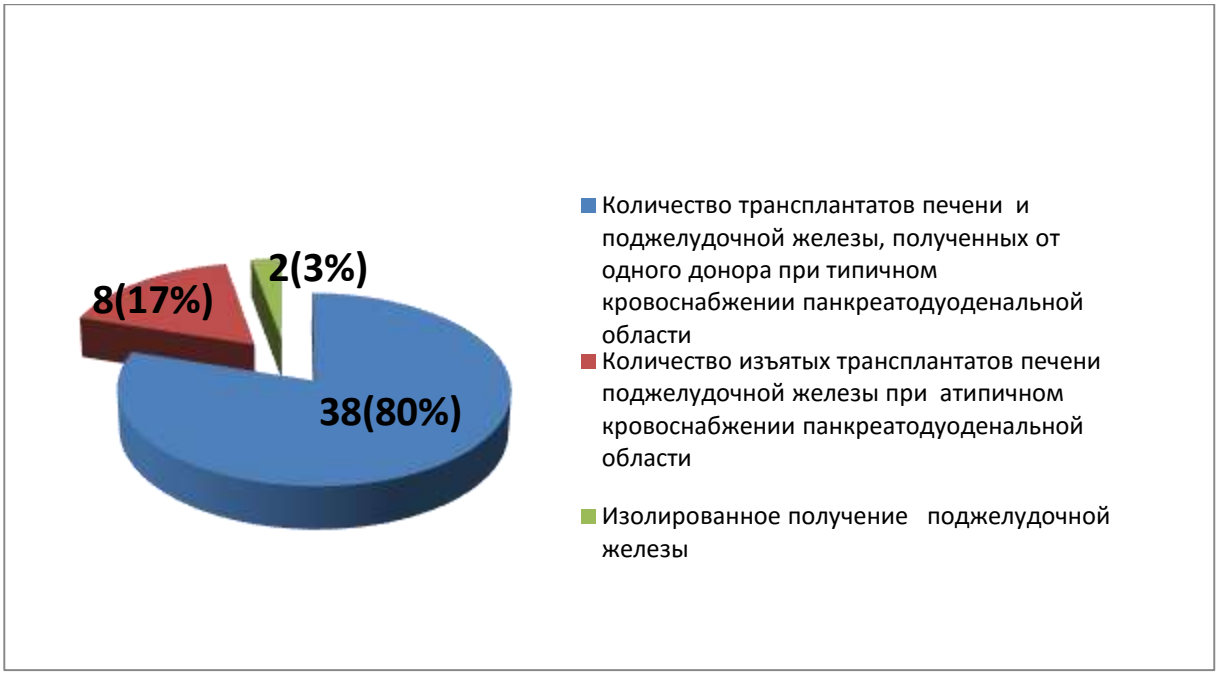


Рисунок 30. Распределение трансплантатов печени и поджелудочной железы, полученных от одного донора при нормальном и атипичном строении артерии гепатопанкреатодуоденальной области.

1.При отсутствии патологических изменений со стороны поджелудочной железы и анатомических вариантов, исключающих получение обеих органов, выделяли общую печёночную артерию.

2.Дистально выделяли желудочно-двенадцатиперстную артерию, а проксимально селезёночную, левую желудочную артерию и чревный ствол по описанной ранее методике.

Отличие состояло в том, что выделение общей печёночной артерии выполняли по латеральной стороне «в проекции 4 часов». Это позволяло, не соприкасаясь с верхним краем поджелудочной железы,

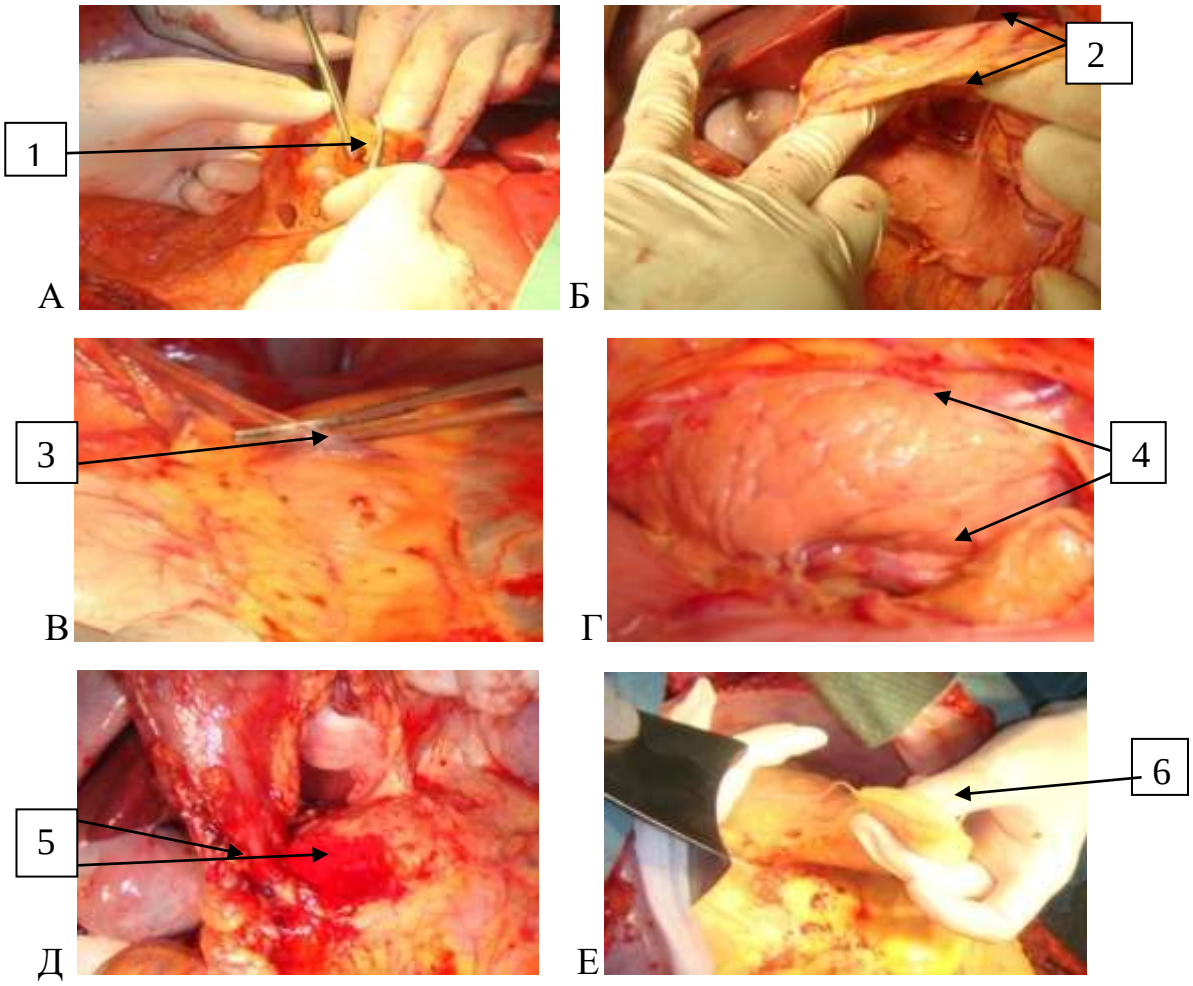


Рисунок 31 Начальный этап оценки, подготовки печени и поджелудочной железы к изятию.

А.Пересекали большой сальник параллельно большой кривизне желудка. Б.Расечён большой сальник, желудок отведён вверх под ним поджелудочная железа. В.Отсекали связочный аппарат между телом желудка и поджелудочной железой. Г.Общий вид поджелудочной железы после мобилизации и рассечения малого и большого сальника. (отсутствие отёка, жировых включений и уплотнений - позволяет использовать орган для трансплантации.) Д. Выделение участка пилорического отдела желудка и прошивание степлером. Е. Пилорический отдел желудка после пересечения отводили краниально, что обеспечивало лучшую визуализацию поджелудочной железы и наилучшие условия для выделения сосудов чревного ствола. 1 -большой сальник.2 -желудок.3-связка между телом желудка и поджелудочной железой.4 поджелудочная железа. 5-пилорический отдел желудка. 6- пилорический отдел желудка после отсечения.

выделять устье селезёночной и левой желудочной артерии, сохранение которой важно при наличии левой аберрантной артерии печени.

3.Двенадцатиперстную кишку и головку поджелудочной железы выделяли по Кохеру до аорты с пересечением ножек диафрагмы и

тканей, прикрывающих устье верхней брыжеечной артерии (см.рис.32-Б). При выявлении добавочной или основной правой печёночной артерии, проходящей по задней поверхности головки поджелудочной железы, выделяли её до устья.

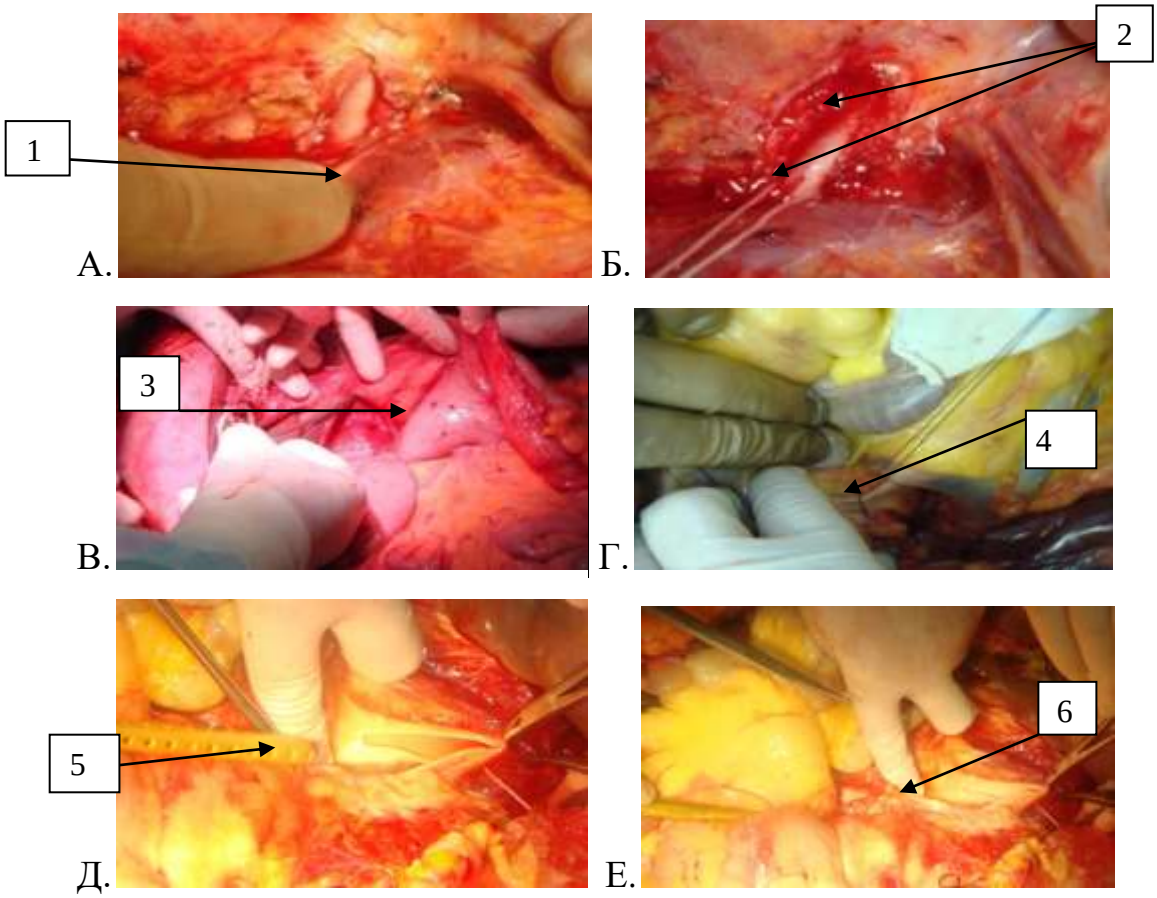


Рисунок 32. Оценка и подготовка печени и поджелудочной железы к изятию. *А. Выделение устья верхней брыжеечной артери позволяет выявить дополнительную правую печёночную артерию у её устья. Б. Под верхнюю брыжеечную артерию проведена лигатура, которая позволяет проводить дозированную перфузию поджелудочной железы консервирующим раствором. В. Выделение и пересечение ножек диафрагмы в области Винслова отверстия. Г. Выделение устья чревного ствола. Д.Е. Аортотомия над устьем чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. 1- левая почечная вена, 2- устье верхней брыжеечной артерии.3 левая ножка диафрагмы в области Винслова отверстия.4-правая ножка диафрагмы.5,6-аортотомия над устьем верхней брыжеечной артерией и чревным стволом.*

4.Поперечную ободочную кишку полностью отделяли от правого угла до селезёночного изгиба, (рис.32-В) обеспечивая хороший доступ для отделения поджелудочной железы от смежных

ретроперитонеальных структур. Все короткие желудочные сосуды лигировали и пересекали, отделяя желудок от селезёнки.

5.Отсекали связки, удерживающие селезёнку: селезёночно-диафрагмальную, селезёночно-почечную и селезёночно-ободочную, а также и весь ретроперитонеальный связочный аппарат хвоста и тела поджелудочной железы и верхнего полюса левой почки.

6.С помощью селезёнки подтягивали «хвост и тело», не касаясь самой железы, пересекали заднюю часть связок, мобилизуя до аорты. Сплетения чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, лимфатические узлы отсекали, оставляя их открытыми.

7.Выделение печени и поджелудочной железы при бьющемся сердце на этом этапе заканчивали. Выполняли консервацию органов охлаждённым консервирующим раствором. Избыточная холодовая перфузия поджелудочной железы и давление в воротной вене может привести к отёку и посттрансплантационному панкреатиту.

Чтобы этого избежать, использовали 10л раствора НТК “in situ” через аорту, а остальные 5000мл вводили через портальную вену только на «back table», обеспечивая адекватную перфузию печени. В 5 случаях, под выделенные таким способом магистральные сосуды (*селезёночная и верхняя брыжеечная артерия*), подводили лигатуры, и их частичная окклюзия позволяла перераспределить избыток консерванта из поджелудочной железы в печень или почки. После окончания консервации выполняли изъятие печени и поджелудочной железы (см.рис.33).

8.Пересекали и лигировали желудочно-двенадцатиперстную артерию, селезёночною артерию у устья, дистальный конец которой прошивали лигатурой. Другие элементы печёночно-двенадцатиперстной связки выделяли по уже представленной методике.

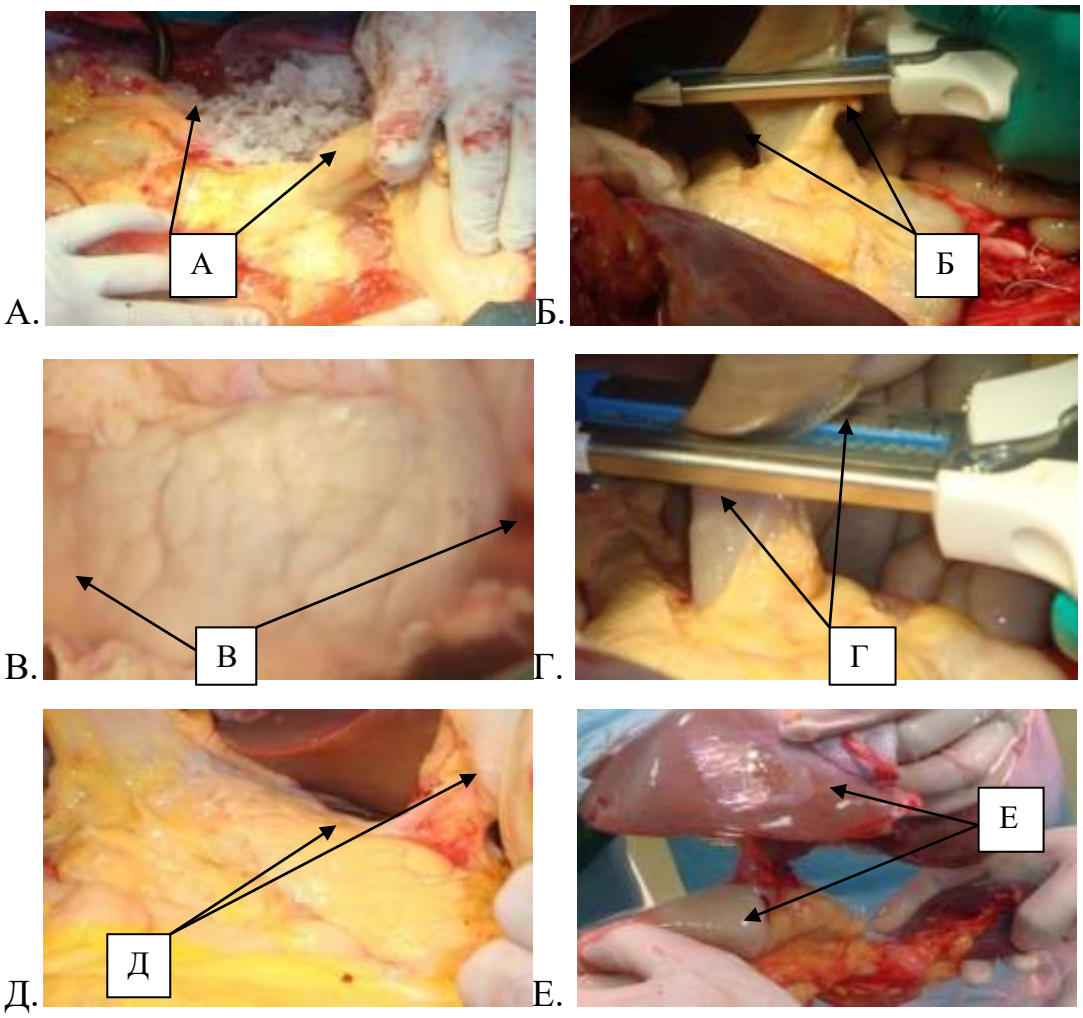


Рисунок 33. Изъятие печени и поджелудочной железы после после консервации охлаждённым консервирующим раствором.
А. Поджелудочная железа под ледяной крошкой. Б.Пересечение и прошивание степлером пилорического отдела желудка. В. Вид поджелудочной железы после холодовой консервации. Г.Пересечение двенадцатиперстной кишки у связки Трейца. Д. Добавочная левая печёночная артерия, отходящая от левой желудочной артерии. Е. Комплекс, состоящий из поджелудочной железы и печени.

9.Воротную вену пересекали дистальнее устья венечной вены, что обеспечивало при имплантации достаточную её длину и для печени, и поджелудочной железы. Первой изымали из брюшной полости печень.

10.Пересекали брыжейку тонкой кишки, верхнюю брыжеечную артерию и вену дистальнее устья, сохраняя сосуды, кровоснабжающие головку поджелудочной железы. Верхнюю брыжеечную артерию с

ветвями кровоснабжающими головку поджелудочной железы оставляли для поджелудочной железы, а правые аберрантные сосуды печени с сохраненным устьем на верхней брыжеечной артерии, оставляли для печени.

При некоторых анатомических вариантах сосудов гепатопанкреато-дуоденальной области, можно получить только один орган и отказаться от изъятия другого из-за риска развития осложнений после их трансплантации. В нашем исследовании выявлено 3,3% случаев, когда общая печёночная артерия отходила только от верхней брыжеечной железы и у 4-х доноров нижняя передняя или нижняя задняя поджелудочно-двенадцатиперстные артерии отходили от правой аберрантной печёночной артерии, которая исходила из верхней брыжеечной артерии; предпочтение отдавали печени. В 4-х случаях при атипичном строении сосудов гепатопанкреато-дуоденальной области использовали методику изъятия органов единым блоком (см. рис.33).

1.Выделяли вместе с прилежащей диафрагмой надпечёночный отдел нижней полой вены и отсекали на уровне правого предсердия.

2.Подпечёночный отдел пересекали вместе с ножками диафрагмы выше устьев обеих почечных вен.

3.Мобилизовали селезёнку и поджелудочную железу, а аорту отсекали выше почечных артерий вместе с устьями чревного ствола и верхней брыжеечной артерии.

4.Единым блоком извлекали из брюшной полости поджелудочную железу и печень и упаковывали в стерильные пакеты.

На отдельном столике в операционной выполняли разделение блока на два органа.

1.Перевязывали и пересекали желудочно-двенадцатиперстную артерию.

2.Общую печёночную артерию выделяли до селезёночной артерии и отсекали её на 5 мм от устья, а левую желудочную артерию лигировали.

3.Чревный ствол и верхнюю брыжеечную артерию выделяли до аорты, которую пересекали, оставляя площадки равного размера для обеих артерий.

4.Воротную вену отсекали у устья венечной вены.

5.Аберрантные сосуды, отходящие от верхней брыжеечной артерии, выделяли из соединительной ткани на задней поверхности поджелудочной железы, отсекали у устья вместе с площадкой, полученной из верхней брыжеечной артерии.

6.Рассекали ретропортальное пространство, состоящее из соединительной ткани, лимфатических сосудов и нервного сплетения, - полностью отделяли органы друг от друга, упаковывали в стерильные пакеты заполненные холодным НТК раствором и укладывали в контейнеры-холодильники.

В 2-х из 48 наблюдений (6,25% случаев) правую аберрантную печёночную артерию, отходящую от верхней брыжеечной, отсекали на уровне головки поджелудочной железы.

Изъятие мультиорганного комплекса, состоящего из печени, поджелудочной железы, селезёнки, двенадцатиперстной и тонкой кишки. Учитывая сравнительно небольшое количество мультивисцеральных трансплантаций в мире, получение комплекса печени, поджелудочной железы и тонкой кишки в практике донорских операций является сравнительно редкими вмешательствами. Нами впервые в стране выполнено одно изъятие. Выполнение этой операции похоже на изъятие трансплантата печени и поджелудочной железы «en bloc»:

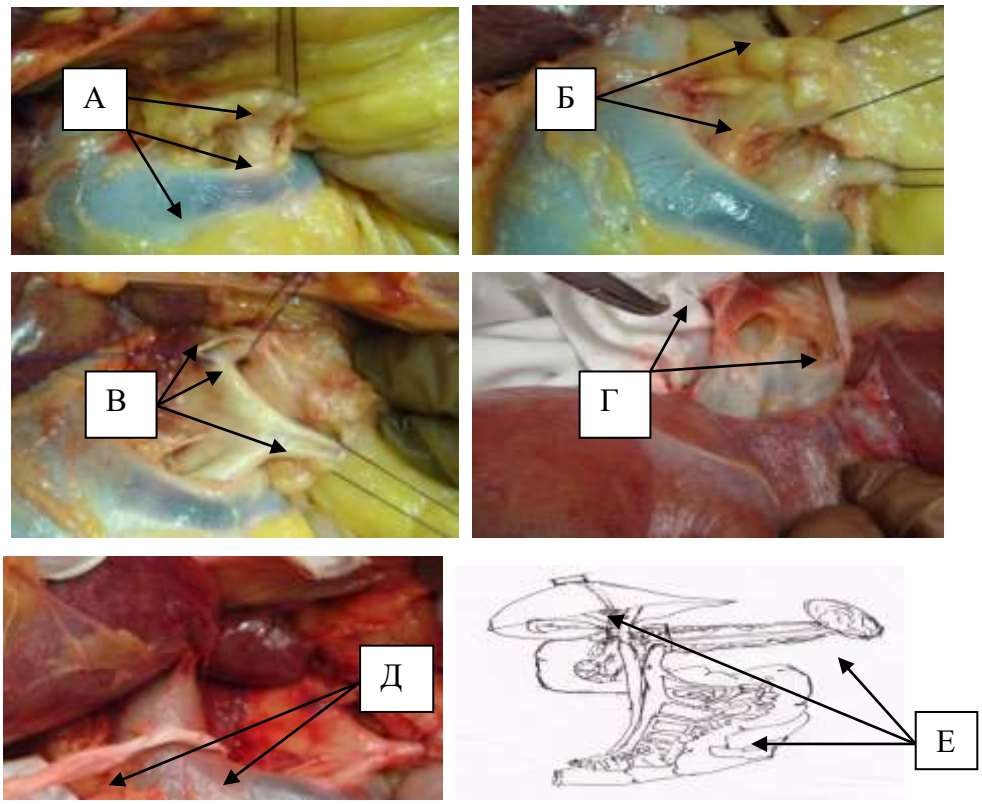


Рисунок 34. Комплекс органов, состоящий из печени, поджелудочной железы двенадцатиперстной и тонкой кишки и селезёнки.
А.- выделена аорта, верхняя брыжеечная артерия выше левой почечной вены. Б.- левая ножка диафрагмы и чревное сплетение отделены от левой стенки аорты, взяты на лигатуру и пересечены. В.- выделены устья верхней брыжеечной артерии, чревного ствола и правой аберрантной артерии, отходящей от аорты. Г.- надпечёночный отдел полой вены. Е.- схема комплекса органов, состоящего из печени, поджелудочной железы, двенадцатиперстной, тонкой кишки и селезёнки.

1. Выделяли пилорический отдел желудка, который с помощью степлера пересекали, культю обрабатывали йодом, а дистальный конец вместе с желудком ассистент отводил кранильно.

2. Выше левой почечной вены у нижнего края поджелудочной железы выделяли аорту до устьев почечных и верхнебрыжеечной артерии (см.рис. 34-А.Б).

3. Рассекали дно желчного пузыря, эвакуировали желчь, а стенки его отмывали. У верхнего края двенадцатиперстной кишки выделяли общий желчный проток, надсекали до 0,5 окружности и отмывали от желчи.

4.Внутривенно вводили гепарин (50.000 МЕ) и выполняли консервацию органов брюшной полости по уже описанной методике. После перфузии ледяную крошку удаляли и выделяли органы на бескровном операционном поле.

5.Надпечёночный отдел полой вены отсекали выше собственных печёночных вен, и подпечёночный отдел нижней полой вены пересекали выше почечных вен. Поджелудочную железу выделяли по описанной методике (см.рис. 33-Е).

6.Тонкую кишку пересекали на 40 см проксимальнее илеоцекального угла, перитонизировали и отсекали брыжейку до места пересечения горизонтальной части двенадцатиперстной кишки.

7.Отсекали аорту выше почечных артерий вместе с верхней брыжеечной артерией и чревным стволом. Полученный комплекс органов упаковывали в полиэтиленовый пакет, наполненный охлажденным раствором НТК (рис.34В), и передавали в операционную.

Таким образом, изъятие печени и поджелудочной железы усложняет операцию и увеличивает время её исполнения [49,103]. Предложенная методика позволяет обеспечить быстрое изъятие обоих органов, исключает механические повреждения, как печени, так и поджелудочной железы, а новые реконструктивные операции на артериях панкреато-дуоденальной области дают возможность обеспечить кровообращением головку поджелудочной железы и сохранить аберрантные сосуды для печени даже при аномальном их ветвлении.

Получение комплекса, состоящего из нескольких органов, практически не отличается от получения печени и поджелудочной железы единым блоком. Ограниченное выделение структур печеночно-двенадцатиперстной связки “in situ” снижает механические повреждения поджелудочной железы. Полученный комплекс органов

не был использован для трансплантации из-за смерти реципиента на столе, однако печень и поджелудочная железа, полученные из комплекса, успешно были пересажены другим пациентам.

Глава 4.
УЛУЧШЕНИЕ ХОЛОДОВОЙ КОНСЕРВАЦИИ И МЕТОДИКИ ИЗЪЯТИЯ ОРГАНА В УСЛОВИЯХ «БЕСКРОВНОГО ОПЕРАЦИОННОГО ПОЛЯ» У МУЛЬТИОРГАННОГО ДОНОРА

Результатом многолетних исследований стало создание собственных и усовершенствование предшествующих методик получения трансплантатов и холодовой консервации у мультиорганных доноров.

4.1. Оптимизация холодовой консервации

Существует множество технических приёмов, используемых для консервации органов при получении органов брюшной полости. В начале исследования применяли классическую методику, когда охлаждённый раствор одновременно вводили в аорту и в одну из ветвей воротной вены. Считали, что она обеспечивает более быстрое охлаждение органов и лучшее отмывание её от крови. Низкая температура задерживает обменные процессы и ограничивает ишемические повреждения. А в условиях гемодинамически нестабильного донора или остановки сердца, органы более уязвимы к длительной тепловой ишемии, и для оптимизации качества трансплантата, важно сократить не только время тепловой, но и холодовой ишемии и поэтому для снижения времени, мы отдавали предпочтение инфузии раствора только через аорту. Внутривенно вводили 25000 -50000 МЕ гепарина (300 МЕ/кг) и через 3 минуты канюлировали аорту и вводили туда консервирующий раствор.

Охлаждённый раствор поступал к органам брюшной полости по полиэтиленовой трубке из контейнеров, подвешенных на специальной стойке (см.рис.35). Изменением высоты стойки регулировали скорость поступления жидкости к органам. Канюляцию терминального отдела аорты выполняли только в начале исследования в 25 наблюдениях

(10,5%), позднее использовали только правую или левую подвздошные артерии, перевязывая лигатурой дистальный конец.

Это имеет определённые преимущества: во-первых, выделение и лигирование подвздошных артерий упрощало методику и снижало время её выполнения, а через вторую сохранённую подвздошную артерию отслоенная и оторванная интима (эмбол), которая может образоваться при проведении катетера через атеросклеротически изменённые сосуды, по току крови попадёт в сосуды нижней конечности; во-вторых, через другую подвздошную артерию сохраняли поступление крови в систему нижней полой вены, которую забирали в большем объёме; и в третьих, при отхождении нижней полюсной артерии почек от подвздошной артерии (1,8% наблюдений), обеспечивали их сохранность и адекватную консервацию почки.

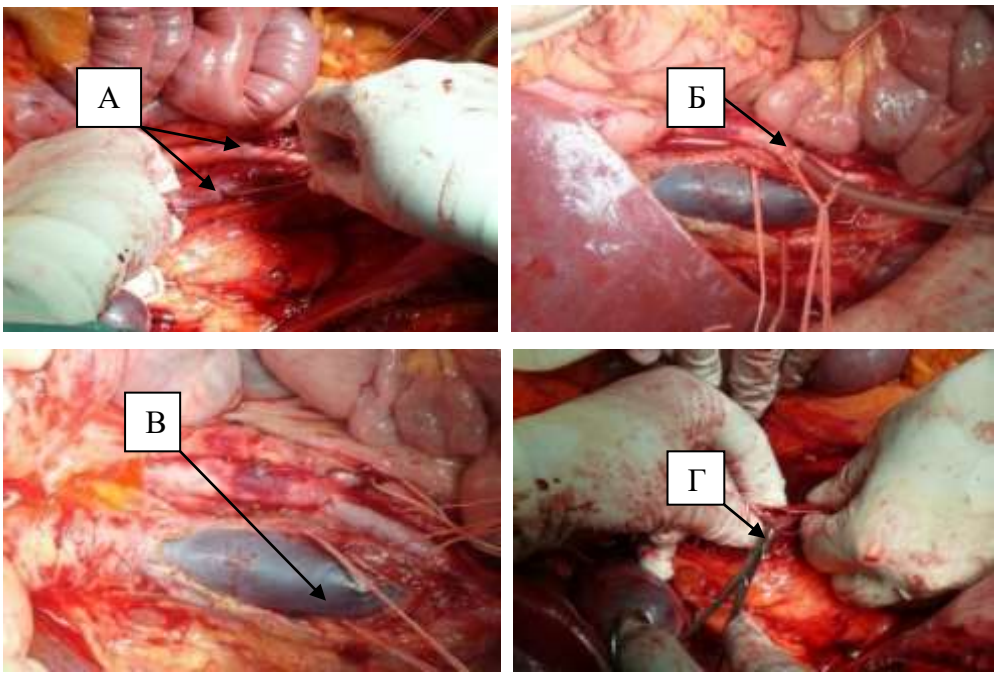


Рисунок 35. Подготовка и проведение холодовой консервации печени и заготовка крови из системы нижней полой вены.

А. Инфраренальный отдел полой вены и аорты подготовлен для проведения холодовой консервации и заготовки крови. Б. Канюляция подвздошной артерии. В. Подтягивание лигатурами и пережатие полой вены. Г. Рассечение полой вены для введения двух канюль для забора крови и эвакуации отработанного консерванта и крови.

Лигировали дистальный отдел подвздошной артерии. Подтягивая вверх проксимальную лигатуру, пальцем пережимали терминальный отдел аорты, и между двумя лигатурами на передней поверхности выполняли поперечную артериотомию. Проксимальные края её фиксировали двумя зажимами типа «москит», между которыми вводили канюлю на 6-10 см выше бифуркации аорты и фиксировали проксимальной и дистальной лигатурой. Хирург проверял положение наконечника канюли пальпацией, добиваясь его расположения ниже отхождения верхней брыжеечной и почечных артерий (см.рис.35).

В 206 наблюдениях (86,3%) использовали подвздошные артерии и в 9(3,8%) общую бедренную артерию. При комбинированной холодовой консервации органов охлажденный раствор попадал в печень двумя путями - непосредственно через аорту и опосредованно через бассейн висцеральных ветвей и воротной вены. Консервирующий раствор вводили в воротную вену через её ветви, у 44 доноров (18,88%) использовали нижнюю брыжеечную вену. При незначительном диаметре нижней брыжеечной вены или её отсутствии у 3 доноров (1,3%) канюлю вводили через верхнюю брыжеечную вену. Но повышение давления в воротной вене увеличивает отёк поджелудочной железы за счёт ухудшения оттока и снижает её качество.

Инфраренальный отдел нижней полой вены выделяли ниже почечных вен, подводили две лигатуры, которыми после подтягивания пережимали полую вену, и надсекали её стенку на передней поверхности (см.рис.36-Б).

В просвет вены в дистальном направлении вводили канюлю для получения крови из русла полой вены, а проксимально вводили силиконовую трубку ниже устья почечных вен для сброса смеси, состоящей из отработанного раствора и крови (см.рис.36).

Левой рукой хирург отводил левую долю печени вправо, а ассистент, используя лигатуру, подтягивал заранее выделенный отдел аорты выше чревного ствола и, перекрывая зажимом, лигировал её. Одновременно через стандартную систему в аорту вводили охлаждённый консервирующий раствор и лигировали свободную подвздошную артерию. Чтобы ускорить охлаждение внутренних органов снаружи, стерильным толчёным льдом покрывали все

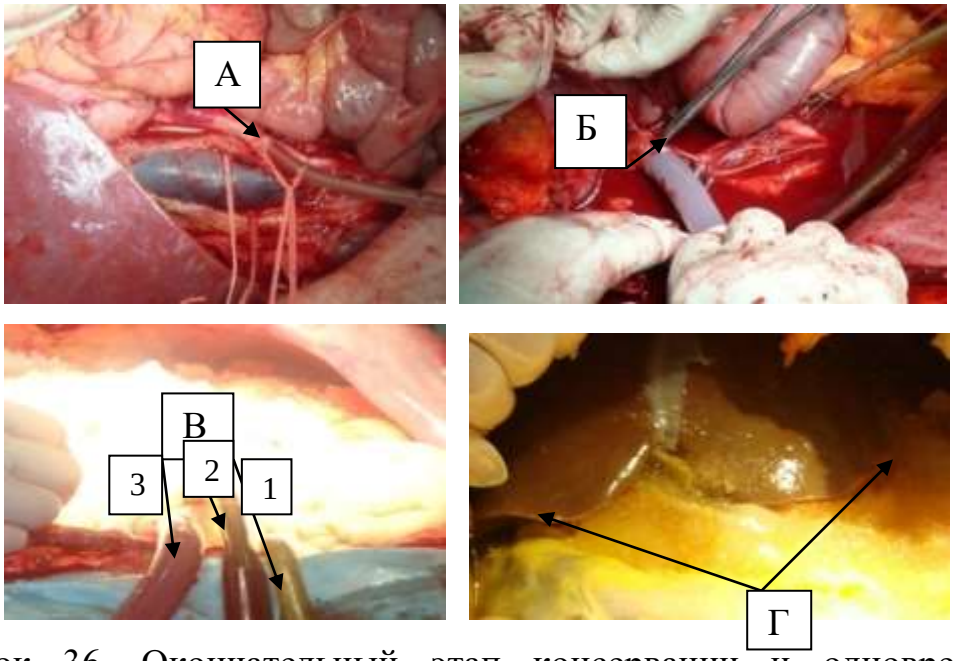


Рисунок 36. Окончательный этап консервации и одновременной заготовки крови из системы нижней полой вены

А.Через общую левую подвздошную артерию вводится охлажденный консервирующий раствор. Б. В дистальное русло полой вены вводили канюлю для забора крови. В. Канюля, введённая в проксимальное русло полой вены для эвакуации отработанного консервирующего раствора. В. Органы брюшной полости покрыты крошкой льда и видны три канюли: по первой поступает кустодиол, по второй забирали кровь и по третьей эвакуировали отработанный консервант. Г. Вид печени после проведения холодовой консервации.

абдоминальные органы, включая и поддиафрагмальную и висцеральную поверхность печени, т.к. сохраняется относительное влияние повышенной температуры на трансплантат печени со стороны диафрагмы и брюшной стенки (см.рис.36-В).

Среднее время перфузии консервирующего раствора составляло 13,1±2,6 мин. Кровь, полученную из дистального русла полой вены, отводили через насос в резервуар аппарата для получения клеточного компонента крови донора органов, что согласно закону термодинамики дополнительно снижало теплоёмкость донора и увеличивало скорость охлаждения органов, снижая риски тепловой ишемии.

Качество холодовой перфузии трансплантата оценивали визуально по трёхбалльной системе (см.табл.5). Оценку «отлично» получали трансплантаты печени, если на поверхности отсутствовали участки, не отмытые от крови. Хорошую и удовлетворительную

Таблица 5

Качество отмывки печёночного трансплантата у доноров органов, при использовании различных видов холодовой перфузии

доноры	Кол-во доноров.		Вид перфузии				Визуальная оценка качества перфузии трансплантата печени.			
			Комбиниро-ванный		Некомбини-рованный					
			через аорту и портальную систему		через подв. или бедр.артерии		Отлично		Хорошо	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
А	104	44,4	28	27,1	-	-	28	100	-	-
					76	73,9	72	94,2	4	5,8
Б	135	65,6	52	38,8	-	-	42	95,5	2	4,5
					83	61,2	126	93,4	9	6,4
Итого	239	100,0	70	33,5	145	67,4	204	94,9	11	5,1

оценку получали органы с единичными или множественными не отмытыми участками от крови.

Семидесяти двум донорам (30,2%) выполняли холодовую консервация органов, используя для инфузии и аорту, и воротную вену «in situ», или комбинированную методику. В 69,8% случаях раствор вводили только через подвздошные и бедренные сосуды. Процентное

соотношение трансплантатов с хорошей и отличной визуальной оценкой статистически не отличалось как между группами сравнения стандартных и не стандартных доноров, так и способом введения консервирующего раствора (см.табл.5). Только в трёх наблюдениях (1,3%) сталкивались с ситуациями, когда чревный ствол был стенозирован атеросклеротической бляшкой, а аортальное пережатие лишь частично перекрывало аорту. В таких случаях для оптимальной консервации трансплантата дополнительное использование воротной вены «in-situ» имело решающее значение.

Холодовую консервацию при разделении печени на два фрагмента во всех наблюдениях выполняли после рассечения паренхимы печени, при сохранённых сосудах. В первом случае, сосуды, соединяющие два фрагмента, пересекали после проведения холодовой консервации “in situ”, а в двух других, выделенный левый фрагмент, отсекали после рассечения паренхимы печени. Консервацию левого фрагмента проводили “ex situ”, а правый оставляли в брюшной полости и охлаждали по общепринятой методике.

Таким образом, использование для перфузии только подвздошной артерии не только не ухудшило качества отмывки и охлаждение органов, но показало свои преимущества: упрощается подготовка к изъятию органов, ускоряется время их получения и уменьшаются возможности хирургических повреждений, что особенно важно при работе на маргинальном доноре. Это наиболее простой, безопасный и быстрый способ консервации органов и тканей, позволяет сохранить устье нижнеполюсной почечной артерии при низком её отхождении, избежать эмболизации органа даже при отрыве в сосудах атеросклеротических бляшек и снизить отёк поджелудочной железы, обусловленный повышением давления в воротной вене.

4.2.Технические особенности изъятия трансплантата печени после холодовой консервации

Быстрота изъятия трансплантата печени из брюшной полости после холодовой консервации зависит от объёма проведенных подготовительных работ до перфузии. Уровень подготовки донорской бригады хирургов, тип артериального кровоснабжения печени и возможность разделения печени на два трансплантата, получение поджелудочной железы или комплекса других органов вынуждают применять разные технические приёмы.

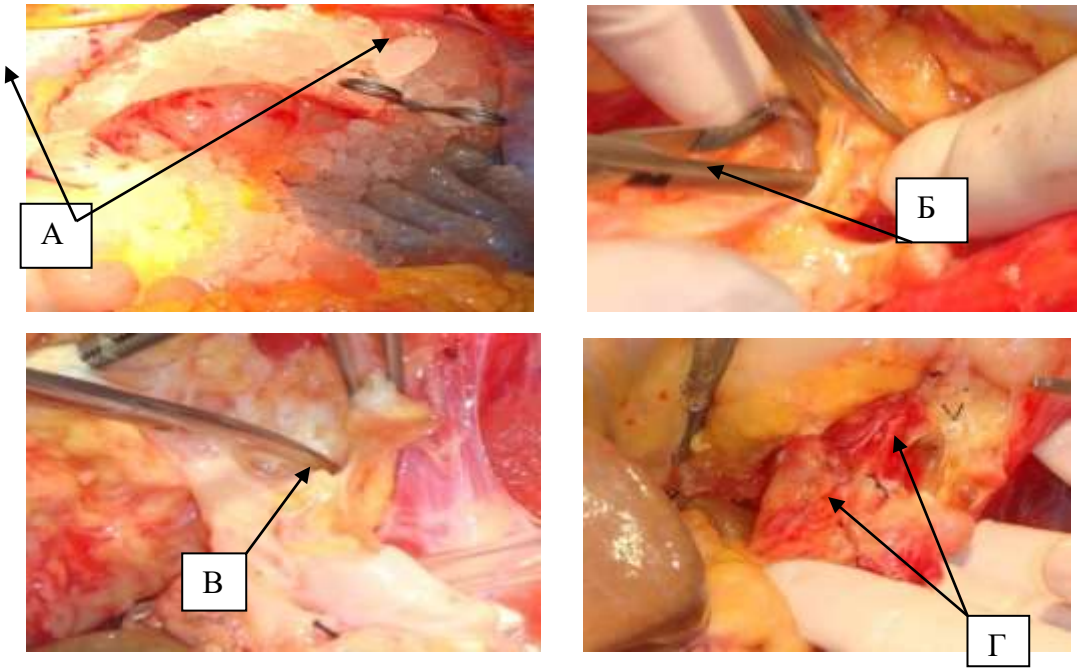


Рисунок 37. Выделение элементов печёночно-двенадцатиперстной связки при типичной анатомии.

А. Ледяная крошка смещена в поддиафрагмальное пространство и под висцеральную поверхность печени. Б. Наконечник отсоса помещён под печёночно-двенадцатиперстную связку. В. Выделение и пересечение желудочно-двенадцатиперстной артерии. Г. Выделение головки поджелудочной железы.

Процедура изъятия органов значительно усложняется, если не выделены и не идентифицированы артерии печени, например, после внезапной остановки сердца. Нами предложены организационные мероприятия и специальное техническое оснащение, которые

обеспечивают получение органов и минимизируют хирургические ошибки, повреждения тепловой и холодовой ишемии.

Изъятие трансплантата печени после консервации. После холодовой перфузии всю ледяную крошку смещали в поддиафрагмальное пространство и висцеральную поверхность печени окутывали сверху большой салфеткой, смоченной в охлаждённом физиологическом растворе, при этом первый ассистент печёночным крючком отводил её наверх (см.рис.37-А).

Для обеспечения «сухого операционного поля», необходимого при выполнении операции (рис.37-Б), наконечник отсоса оставляли позади печёночной связки у первого сегмента. Ассистент отводил двенадцатиперстную кишку книзу, а у верхнего края поджелудочной железы выделяли общую печёночную артерию.

Выделяли желудочно-двенадцатиперстную артерию и пересекали её (рис.37-В), оставляя культю длинной 2-3мм., лигировали проксимальный и дистальный конец. В отличие от методик предложенных R. Busuttil и G. Klintmalm, мы не выделяли структуры печёночно-двенадцатиперстной связки выше устья желудочно-двенадцатиперстной артерии [91]. Это обеспечивало сохранность кровоснабжения экстропечёночного отдела желчного протока.

При выявлении на поверхности печёночно-двенадцатиперстной связки сосуда*, (аномальная анатомия)* его идентифицировали. Выделяли латерально и параллельно двенадцатиперстной кишке структуры связки. Если воротная вена перекрывала этот сосуд, то чаще всего эта была печёночная артерия, отходящая от верхней брыжеечной артерии - достаточно редкая аномалия сосудистой анатомии. По нашим данным такой тип аномалии встречался в 8(3,3%) наблюдениях (см. рис.20-Е.), когда артерия проходила или через головку поджелудочной железы, или огибала её. Поджелудочную железу пересекали над

воротной веной и выделяли место формирования вены и сосуды пересекали (см.рис.38-Б.В.Г и рис.39-В.Г). Желчный проток, надсекали и отмывали до чистой воды охлаждённым изотоническим раствором хлорида натрия с антибиотиками. Над воротной веной поджелудочную железу рассекали между телом и головкой, открывая место формирования воротной вены. Отсекали селезёночную, верхнюю брыжеечную и реже - нижнюю брыжеечную вены (см.рис.39-Б); воротную вену отводили в сторону и вверх, открывая ретропортальное пространство (рис.39-В). Чтобы выявить или исключить аберрантную

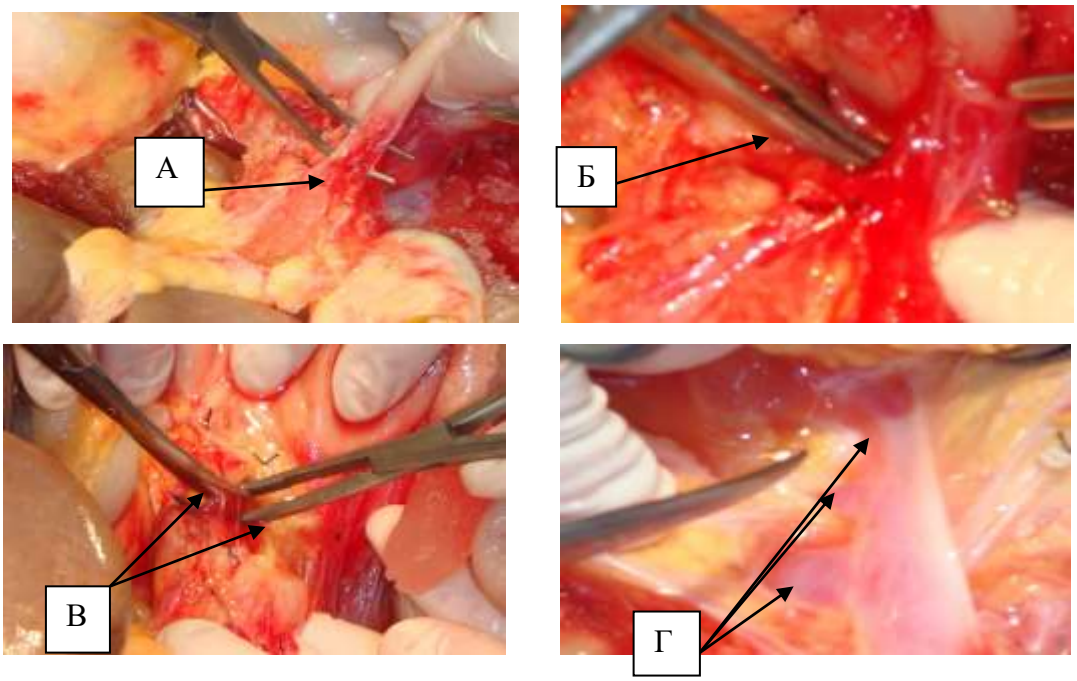


Рисунок 38. Выделение структур печёночно-двенадцатиперстной связки при атипичной анатомии.

А. Выделение элементов печёночно-двенадцатиперстной артерии начинали с латерального края. Б.Общая печёночная артерия. В.Выделение воротной вены из соединительной ткани. Г.Выделено место формирования воротной вены из селезёночной, верхней и нижней брыжеечной вены.

правую печеночную артерию и сохранить другие сосуды, которые проходили позади воротной вены, (при низком их делении) – выполняли ревизию этого пространства. Соединительная ткань, окружающие лимфатические протоки и нервные волокна по внешнему виду похожи на трубчатые структуры печёночно-двенадцатиперстной

связки и необходима их идентификация. При отсутствии дополнительных трубчатых структур в ретропортальном пространстве остатки печёночно-двенадцатиперстной связки пересекали (см.рис.40-А).

Первый ассистент отводил головку поджелудочной железы латерально, а хирург со вторым ассистентом выделял общую печёночную артерию по нижнелатеральной границе сосуда (рис.40-Б). Это позволяло избежать повреждений поджелудочной железы и устья селезёночной и левой желудочной артерий, и обнаружить другие анатомические варианты сосудов печени.

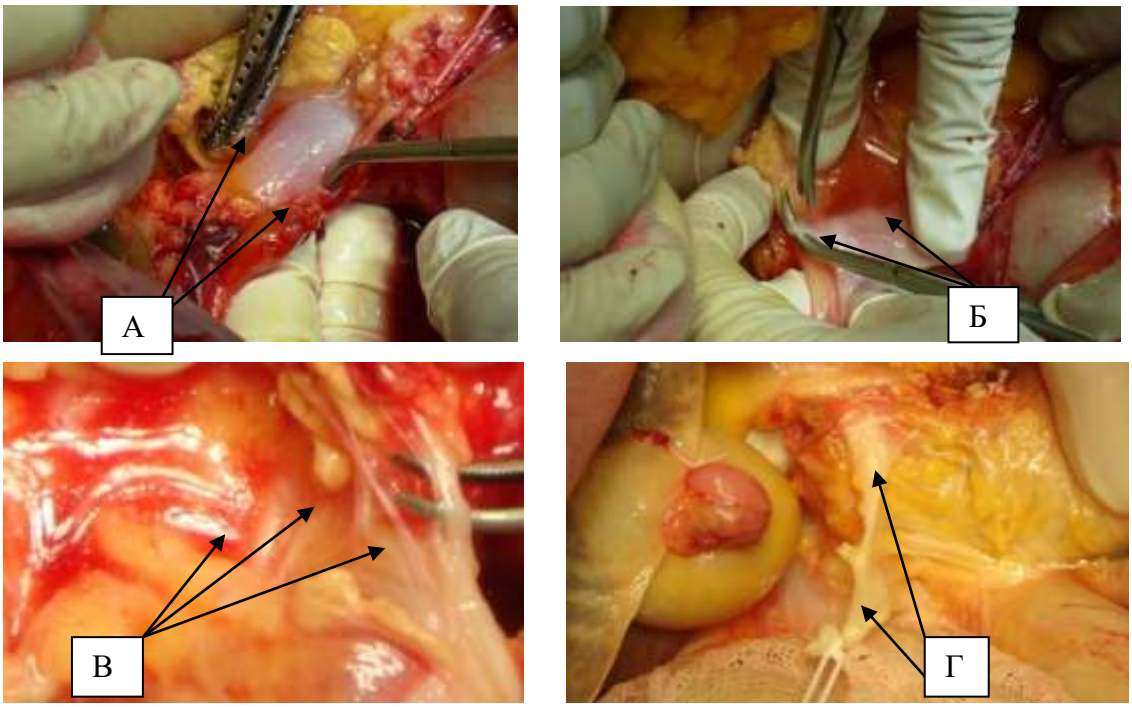


Рисунок 39. Выделение структур печёночно-двенадцатиперстной связки при аномальном типе кровоснабжении печени.
А. Выделение места формирования воротной вены после пересечения головки поджелудочной железы. Б. Выделение и пересечение селезёночной и верхней брыжеечной вены. В. Ретропортальное пространство, состоящее из соединительной, лимфатической и нервной ткани, исследовали на наличие основных и дополнительных артерий печёночных артерий. Г. Выделение аберрантной правой печёночной артерии.

Селезёночную и левую желудочную артерии лигировали дистальнее места их отхождения с сохранением целости сосуда на небольшом

протяжении, с целью возможного использования для реконструктивных вмешательств, выполняемых при имплантации органа (см.рис.40-В).

Рассекали ножки диафрагмы, окружающую соединительную ткань и выделяли чревный ствол и аорту (см.рис.40-Г). Начальный отдел чревного ствола с прилежащей передней поверхностью аорты

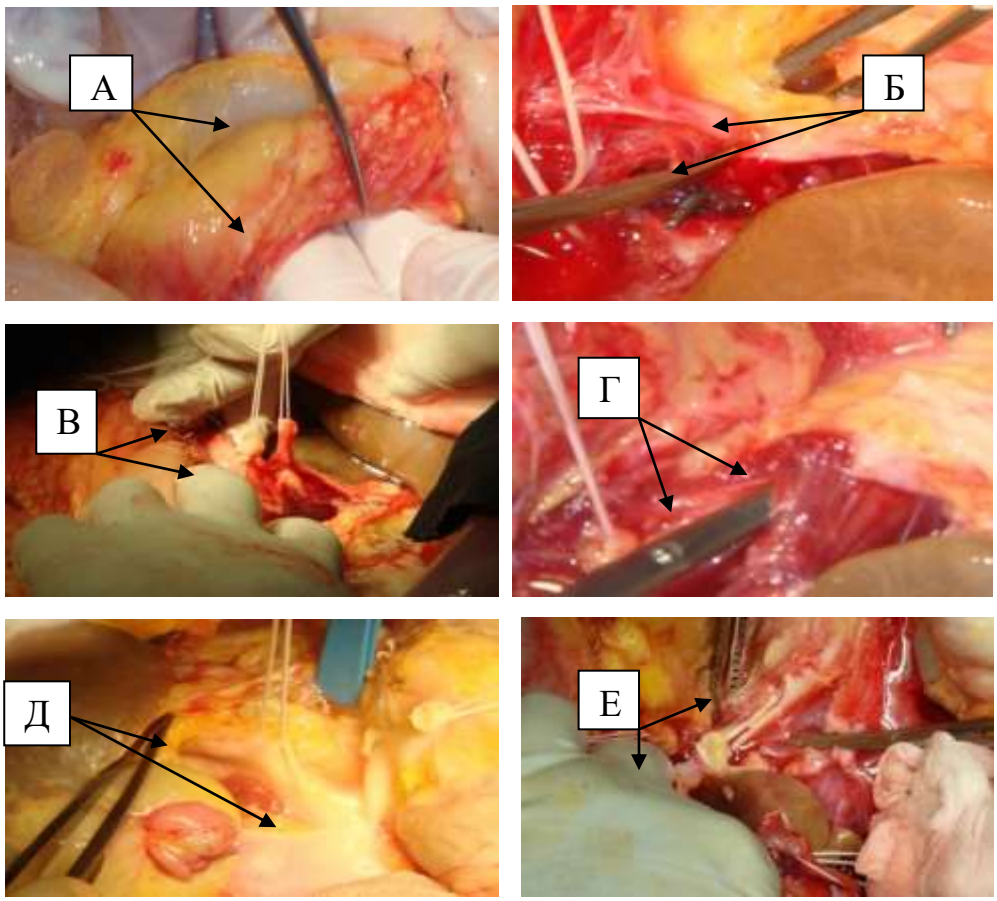


Рисунок 40. Выделение печёночной артерии и элементов чревного ствола. *А. При отсутствии трубчатых структур в ретропортальном пространстве, соединительную ткань пересекали. Б. Выделение проксимального отдела общей печёночной артерии по нижнелатеральному краю связки, В. Селезеночную и левую желудочную артерию лигировали дистальнее места их отхождения с сохранением целостности сосуда на небольшом протяжении. Г. Остатки соединительной ткани, солнечного сплетения и ножек диафрагмы, окружающие аорту и чревный ствол удаляли с помощью диссектора. Д. Площадку выкраивали из аорты и отсекали вместе с чревным стволом трансплантата. Е. общий вид аорты после отсечения площадки.*

подтягивали за лигатуру, расположенную на культе селезёночной артерии, и между чревным стволом и верхней брыжеечной артерией

выполняли аортотомию. Аорту рассекали влево и косо, и из внутреннего её просвета определяли устье чревного ствола и отсекали вместе с площадкой (см. рис.40-Д,Е). При обнаружении добавочной левой печёночной артерии в малом сальнике, отходящей от левой желудочной, диафрагмальной артерии или от аорты, пересекали и лигировали все ветви, идущие к малой кривизне желудка и пищеводу, сохраняя артерии кровоснабжающую левую долю печени (см.рис.20-А,Б).

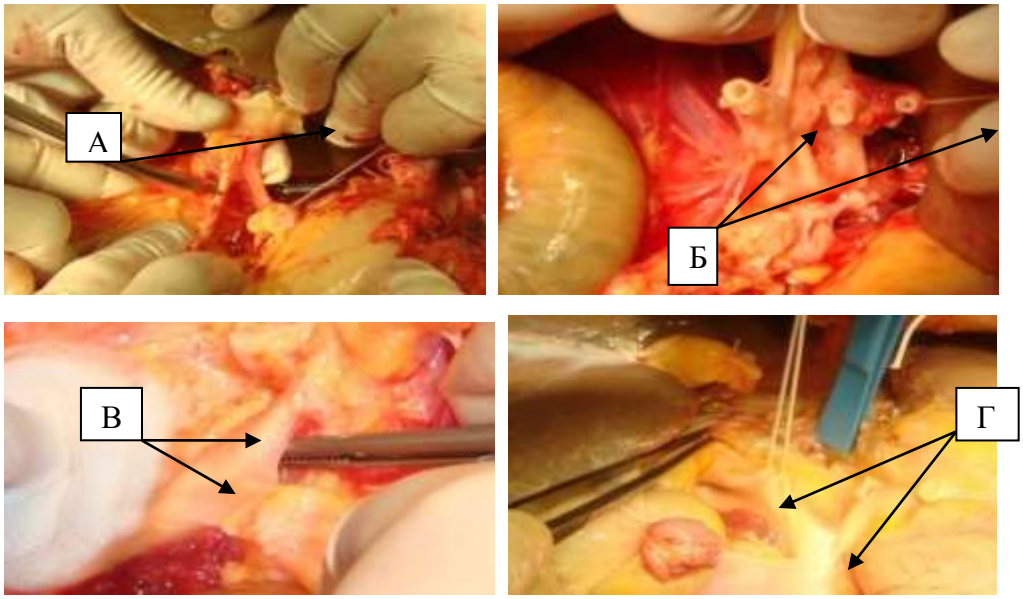


Рисунок 41. Выделение артерий из ретропортального пространства при атипичном типе кровоснабжения трансплантата. *А. Дистальный отдел верхней брыжеечной артерии – пересечен выше устья правой добавочной артерии. Б. Чревный ствол и верхнюю брыжеечную артерию подтягивали с помощью лигатур, расположенных на культе селезёночной и верхней брыжеечной артерии. В;Г. Выделено устье верхней брыжеечной артерии, чревного ствола, и приготовлено для выкраивания единой аортальной площадки.*

Добавочная левая печёночная артерия чаще всего отходила от левой желудочной артерии в 2-х случаях двумя и тремя стволами, соотвественно; в 3-х случаях от чревного ствола и в двух от аорты. При первичном осмотре место формирования артерии совсем не очевидно, необходимо уточнить расположение её устья. Тракция вверх малого сальника с левой аберрантной артерией позволяла проследить место её

локализации до устья. Выделение общей печёночной артерии по нижнему латеральному краю связки обеспечивало сохранность устья левой желудочной артерии и отходящей от неё аберрантной левой печёночной артерии.

Если левая аберрантная печёночная артерия отходила от левой желудочной или диафрагмальной артерии, устья которых определяли на аорте, то сохраняли общую аортальную площадку чревного ствола и добавочной артерии, которую получали из передней поверхности аорты (2 наблюдения).

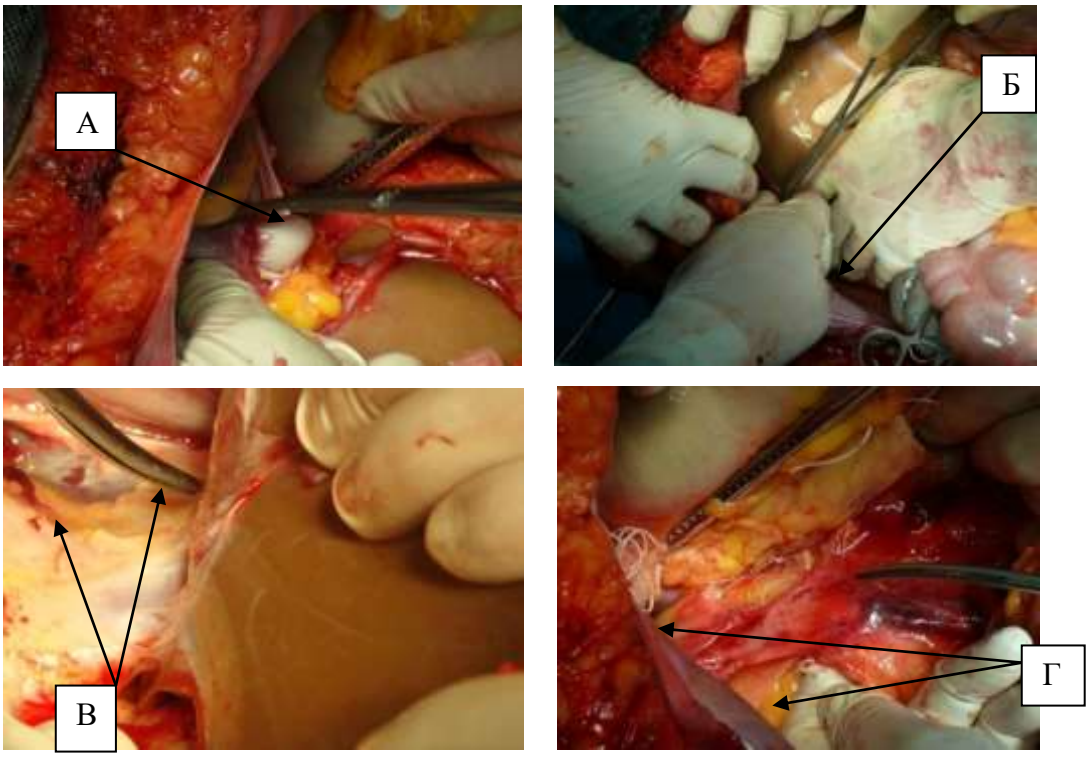


Рисунок 42. Выделение и отсечение полой вены вместе с диафрагмой. *А. Рассекали диафрагму выше надпечёночного отдела полой вены. Б. Выделяли надпечёночный отдел нижней полой вены и пересекали выше перикарда, прилежащего к диафрагме. В. Оставшуюся часть диафрагмы захватывают зубчатым зажимом. Г. Поднимали диафрагму вместе с печенью и рассекали её до верхнего полюса правой почки вместе с надпочечником и подпечёночным отделом полой вены.*

Рассекали диафрагму выше надпечёночного отдела полой вены, и внутри сердечной сорочки выделяли полую вену и пересекали её (рис.42-А,Б). Оставшуюся часть диафрагмы захватывали зубчатым

зажимом (рис.42-В,Г) подтягивали вместе с печенью и рассекали вместе с надпочечником до подпечёночного отдела полой вены, при этом полюс почки смещали каудально. Подпечёночный отдел нижней полой вены отсекали выше почечных вен единым блоком, пересекая

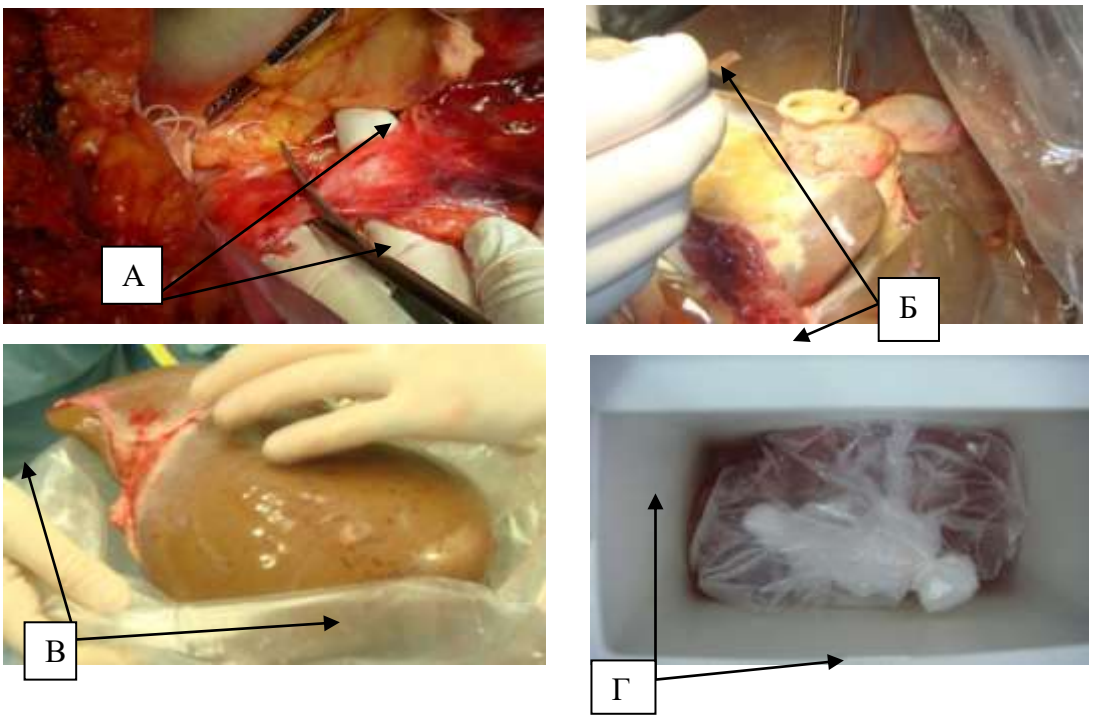


Рисунок 43. Окончательный этап получения трансплантата печени.
А. Подпечёночный отдел нижней полой вены – пересекали выше почечных вен. Б. После рассечения остатков диафрагмы и её ножек, выделение трансплантата печени окончено. В. Трансплантат помещали в специальный стерильный полиэтиленовый пакет с охлажденным консервирующим раствором. Г. Орган, упакованный в трех стерильных пакетах, помещали в специальный холодильник-контейнер.

ножки диафрагмы. Выявление устьев левой и правой почечных вен - необходимое условие сохранения достаточного участка длины нижней полой вены в случаях трансплантации печени и почки (рис.43-А,В). Размер нижней полой вены обычно не затрудняет выполнение трансплантации печени, тогда как любое повреждение правой почечной вены может значительно усложнить пересадку почки. После рассечения диафрагмы и её ножек, выделение трансплантата печени окончено. Его изымали из брюшной полости и укладывали в

специальный стерильный полиэтиленовый пакет с охлажденным консервантом - НТК в объёме 1000-1200 мл (см. рис.43-Г). Пакет после освобождения от воздуха перевязывали и упаковывали во второй стерильный полиэтиленовый пакет с охлажденным физиологическим раствором со льдом, и помещали в третий пакет, обеспечивающий стерильность двух предыдущих, и укладывали в специальный контейнер с хладоэлементами (см.рис.43-Г).

После изъятия почек выделяли подвздошные артерии и вены, которые хранили в холодном консервирующем растворе. Эти сосуды использовали в качестве сосудистых вставок при выполнении операции у реципиентов. При атеросклерозе подвздошных артерий забирали другие сосуды среднего диаметра, такие как сонные или верхняя брыжеечная артерии.

Неиспользованные сосуды, изъятые после получения органов, хранили в холодильнике в течение 3-4 дней. При необходимости их хранили в жидком азоте более продолжительное время и применяли при реконструктивных вмешательствах на сосудах печени других реципиентов по известной методике [100].

Таким образом, разработанная технология изъятия органов с пересечением связочного аппарата печени, выделением элементов печёночно-двенадцатиперстной связки при типичной и аномальной анатомии сосудов, последовательным выделением чревного ствола и его ветвей, выявлением и выделением дополнительных и основных артерий, позволила обеспечить сохранность сосудов без ущерба для других органов, ускорить изъятия органов из брюшной полости.

4.3. Заготовка крови и получение её клеточного компонента от мультиорганных доноров.

Особо подчеркнем, что трансплантация печени выполнялась пациентам с нарушениями в системе гемостаза, что способствовало

кровоточивости тканей, на фоне имеющейся у больных анемии и тромбоцитопении. Кроме того, донорская печень являлась источником большого количества тканевого активатора плазминогена, а низкий уровень его ингибиторов способствует активации системы фибринолиза у реципиента. Эти факторы определяют возможность развития интраоперационной массивной кровопотери (от 2,0 до 12,0 л) [2,239,336.338]. По нашим данным, распределение по объему учтенной интраоперационной кровопотери при трансплантации печени среди 231 реципиентов, было следующим: до 1,0 л – 15,9%; 1,1-2,0 л – 36,5%; 2,1-3,5 л – 16,1%, 3,6 – 12,0 л у 31,5% больных. Характер и тяжесть заболевания, объем и длительность оперативного вмешательства, наркоз, степень тяжести острой кровопотери определяли необходимость проведения целенаправленной индивидуальной трансфузионной терапии [2,9,28,86].

Аппаратная реинфузия имеет определенные трудности с получением адекватного количества «клеточного компонента аутокрови» для компенсации ГО крови реципиента [2,28,29], что ограничивает возможности восполнения массивной кровопотери только с помощью аутоэритроцитсодержащих сред и требует использование компонентов крови, полученных от кадровых доноров. Но эти компоненты крови не защищают ни от сенсибилизации, ни от балластных примесей, ни от трансмиссивных инфекций реципиента после пересадки органа. Новые же антитела, выявленные при инфузии компонентов крови, в ранние сроки после трансплантации могут стать основным фактором несостоятельности трансплантата [86].

Выше приведенные данные являются обоснованием для изучения возможностей использования при трансплантации печени донороспецифических клеточных компонентов крови: эритроциты - для повышения кислородно-транспортной функции крови при острой

анемии, тромбоциты для компенсации тромбоцитопении, лейкоциты важны в условиях панцитопенического периода у реципиента после операции [2,350]. Общеизвестно, что гемотрансфузии от доноров органов или доноро-специфические гемотрансфузии дополнительно не сенсибилизируют реципиента, снижают специфический иммунный ответ и широко востребованы для реципиентов получающих разные органы [12,86,138,232,233,235,324].

В этой связи была поставлена задача – разработать собственный способ получения клеточного компонента крови от донора органов для повышения эффективности трансфузионной терапии при трансплантации печени. Основой для заготовки венозной крови и получения клеточных компонентов, включающая стволовые кроветворные клетки, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки от мультиорганного донора, явился закон Российской Федерации «О трансплантации органов и (или) тканей человека» от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 (см. с.19), позволяющий осуществлять изъятие органов и тканей (костный мозг) у пациента с установленной смертью мозга. Изъятие компонентов крови осуществляли у донора с бьющимся сердцем с установленным диагнозом смерти мозга, во время изъятия органов. Клеточный компонет крови донора органов отличается от трупной крови предложенной С.С.Юдиным, как по способу забора (кровь получают при бьющимся сердце, в которой отсутствуют изменения связанные с биологической смертью донора) так и по её использованию (клеточный компонент крови применяют только для реципиентов, нуждающихся в гемотрансфузии, которым выполняется трансплантация органа этого же донора). Клеточный компонент крови донора органов содержит в достаточном количестве стромальные и гемопоэтические клетки, поэтому эту ткань (кровь) можно рассмтривать как «разбавленный костный мозг», который

широко используется клинической практике в качестве клеточной терапии и который можно получить из циркулирующей крови донора после стимуляции).

Изъятие тканей (кровь) и органов осуществляли только при получении серонегативных результатов анализов вирусного гепатита В и С, HIV, RW.(Приказ МЗ СССР № 482 от 14.06. 1972) Групповая принадлежность крови донора по антигенам системы (А.В.0.), Резус-фактору и Келл-антигену была всегда идентична таковым у реципиента. При этом подчеркнем, что от донора органов получали не только аллогенную кровь, но *аутологичную* по антигенам системы HLA пересаженному органу (печени).

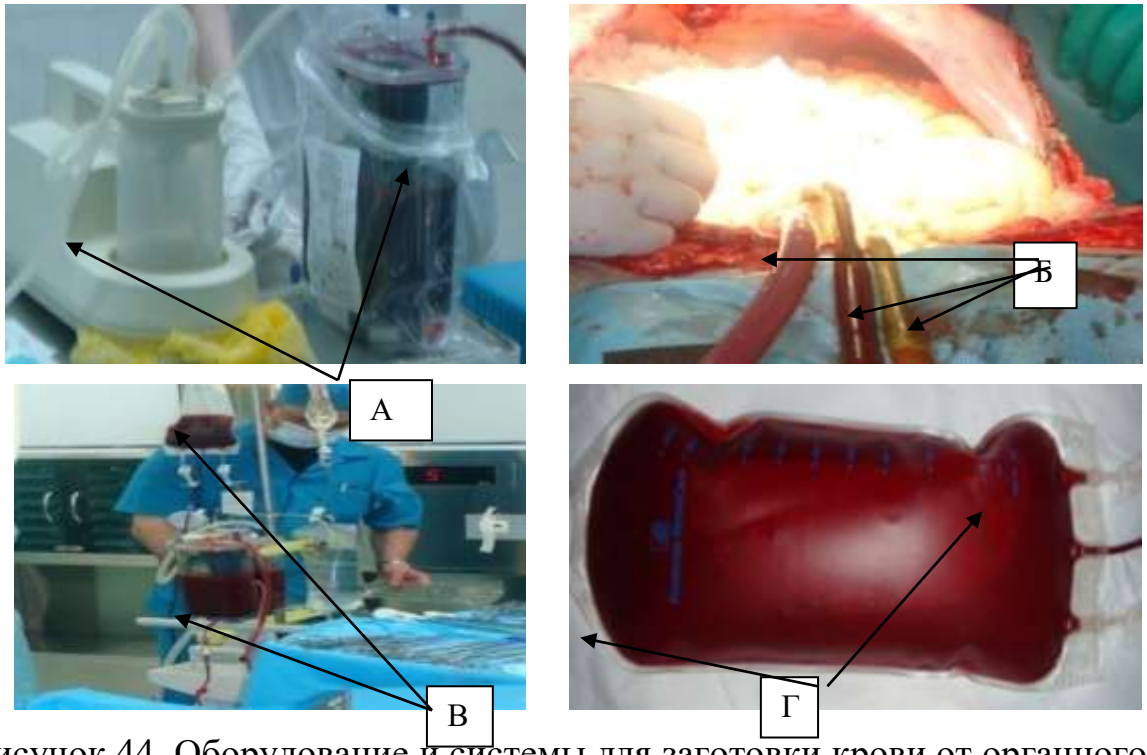


Рисунок 44. Оборудование и системы для заготовки крови от органного донора.

А. Насос со стерильной системой забора гепаринизированной трупной крови. Б. Дренажная трубка для эвакуации отработанного раствора кустодиола с кровью, канюля для забора крови из дистального русла, канюля для введения консервирующего раствора. В. «Cell-sever (CATS, Фрезениус)» для сбора крови и получения компонентов крови. Г. Клеточный компонент крови донора, используемый для трансфузии при ОТП.

Заготовку крови осуществляли от 100 доноров из системы нижней полой вены во время мультиорганного изъятия органов от донора со смертью мозга, использование которой исследовали на 80 реципиентах. Аорту канюлировали через одну из подвздошных артерий. Под инфраренальный отдел нижней полой вены заранее подводили две лигатуры и между ними сосуд надсекали (см. рис.35-Б,В,Г).

В дистальном направлении через отверстие в вену вводили канюлю для забора крови и при разрежении 5-10 мм. рт. ст., кровь поступала из дистального отдела нижней полой вены в специальный резервуар аппарата для непрерывной аутотрансфузии (см.рис.44-А,В).

В проксимальном направлении в нижнюю полу вену вводили силиконовую трубку для удаления смеси крови и консерванта (рис.45-6). При снижении систолического артериального давления (АД сист.) ниже 80 мм рт.ст. аорту перевязывали выше чревного ствола.

Через канюлю в аорту вводили консервант НТК для проведения холодовой перфузии и перевязывали другую подвздошную артерию. Венозную кровь, собранную в специальный стерильный резервуар, подвергали сепарации клеток в щадящем режиме -3 цикла отмывания при потоке эритромассы 30-70 мл/мин. Далее концентрировали клетки до гематокрита 65-75об% на аппарате «Cell Saver». (На методику получен патент – см. прил.1).

Сравнительная характеристика крови доноров органов и кадровых доноров. В венозной крови донора органов несколько снижены уровень гематокрита (29±2об%), гемоглобина (108±8 г/л), концентрация эритроцитов (3,6 $x10^{12}$ кл/л) и тромбоцитов (159±11 $x10^{9}$ кл/л) по сравнению с таковыми параметрами в консервированной крови кадровых доноров. Это связано с эффектом разведения крови за счет

Рисунок 45. Схема заготовки крови из системы нижней полой вены от донора органов.

переливания донору органов инфузионных растворов (кристаллоидов и коллоидов) для восполнения объема потери жидкости. В крови доноров органов выявлено ряд особенностей: в 20-30 раз увеличен протеолитический потенциал, обусловленный повышением активности активатора плазминогена, и, следовательно, на 40-80% снижен уровень плазминогена.

Активация фибринолитической системы приводит к выраженному повышению концентрации продуктов деградации

фибриногена (ПДФ), тогда как в крови кадровых доноров, ПДФ практически отсутствуют (см.табл.6). Введение в организм реципиента большого количества такой фибринолитически активной трансфузионной среды может существенно влиять на систему гемостаза реципиента и привести к развитию ДВС-синдрома. Следовательно, обосновано и требуется фракционирование крови доноров органов и удаление активированных компонентов фибринолиза.

Таблица 6

Сравнительная характеристика крови доноров

Исследуемые параметры		КОНСЕРВИРОВАННАЯ КРОВЬ:	
	Единицы измерения	кадровых доноров(n=42)	доноров органов (n=42)
		Пределы колебаний	
Общий белок	г/л	65-75	53-65
Фибриноген	г/л	3-4	2,3-3,0
Гематокрит	об%	37-41	21-41
Эритроциты	х1012 кл/л	4,3-5,5	2,8-4,5
Лейкоциты	х109 кл/л	6-7	5-29
Тромбоциты	х109 кл/л	250-320	67-250
Гемоглобин	г/л	125-145	84-132
Свободный гемоглобин	мг%	2-3	4-8
калий	ммол/л	4,5-5.5	5-10
Фибринолитическая активность	ФЕ/мл	0,01-0,02	0,1-0,6
Активатор плазминогена	АЕ/мл	0,6-0,7	10-25
Плазминоген	КЕ/мл	4-5	2-3
Плазмин	мПЕ/мл	0,1-0,2	100-350
Антипротеиназная активность	ИЕ/мл	87-92	112-150
а-2-макроглобулин	мЕД/мл	80-90	60-80
Д-фрагмент фибриногена	г/л	0,0	0,8-1,9
Е-фрагмент фибриногена	г/л	0,0	0,1-0,9
ПДФ-суммарно	г/л	0,0	0,9-2,8

В крови доноров органов выявлено увеличение количества лейкоцитов (11,9±1,2х10^9кл/л) несмотря на разбавление этой крови (29±2 об %). Исследование функциональной активности нейтрофилов (кислород-зависимого метаболизма) с использованием хемилюминесцентного анализа показало, что количество фагоцитирующих клеток в крови доноров органов выше, чем в донорской крови (см. табл. 6).

Удельные активности спонтанной и индуцированной хемилюминисценции крови доноров в среднем соответствуют на 40% и 37,9%, что выше, чем в полученной крови. Это обусловлено выбросом при массивной кровопотере цитокинов или других активаторов кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов. Выше приведенные данные свидетельствуют об активации кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов, что указывает на необходимость переработки крови доноров органов. Проведенный анализ морфологических, биохимических, реологических, коагуляционных и фибринолитических свойств крови доноров органов, указывает на необходимость ее целенаправленной и дифференцированной переработки для получения безопасных клеточных компонентов и использования в клинической практике. Поэтому венозную кровь донора органов подвергали процедуре плазмафереза с отмыванием клеток и их концентрированием. С этой целью использовали сепаратор крови, – аппарат для непрерывной аутотрансфузии «Cell-sever (CATS, Фрезениус)».

Характеристика клеточного компонента крови доноров органов. «Клеточный компонент крови доноров органов» представляет собой бесплазменную (общий белок менее 0,5 г/л) трансфузионную среду в виде концентрата клеток в изотоническом солевом растворе. В такой трансфузионной среде содержатся все клетки крови донора,

включая и клетки костного мозга, что послужило обоснованием к обозначению такой среды - "клеточный компонент крови донора органов” (КККДО). Подтверждением такого термина служат проведенные исследования состава клеток в этой трансфузионной среде - количество эритроцитов в среднем составляет 9,5±0,9 х 10^{12} кл/л, лейкоцитов - 11,9±1,2 х10^9 кл/л и тромбоцитов - 114±11х10^9 кл/л, стволовых кроветворных клеток - 59±6х10^6, мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток - 150±20х10^6. При этом уровень гематокрита в "КККДО" составляет (69±3 об%), что выше такового в 1,8 раза в консервированной донорской крови (39±2 об%) и в 2,4 раза больше в крови доноров органов (см.табл.7).

Естественно (учитывая процедуру концентрирования клеток) уровень гемоглобина (259±10г/л) в 1,9 раза выше, чем в консервированной крови кадровых доноров и в 2,4 раза больше, чем в крови донора органов (см.табл.7.). Процедурой аппаратного

Таблица 7

Сравнительный анализ крови донора органов и ее «клеточного компонента»

ПАРАМЕТРЫ	Венозная кровь донора органов (n=80)	Клеточный компонент крови донора органов (n=80)	Кратность изменений
	M±m	M±m	(Δ %)
Гематокрит об%	29±2	69±3	+138
Эритроциты х10^{12} кл/л	3,6±0,3	9,5±0,9	+164
Лейкоциты х10^9 кл/л	13,5±1,4	11,9±1,2	-12
Тромбоциты х10^9 кл/л	159±11	114±11	-28
Гемоглобин г/л	108±8	259±10	+140
Свободный гемоглобин г/л	5,0±0,5	0,20±0,09	-96
КАЛИЙ ммоль/л	7,6±0,7	0,6±01	-92
Общий белок г/л	58±5	0,5±0,1	-99
Фибринолитическая активность ФЕ/мл	0,30±0,03	0,	-100
Активатор плазминогена АЕ/мл	13,5±2,1	0,	-100
Плазмин мКЕ/мл	167±15	0,	-100
ПДФ суммарно г/л	2,3±0,3	0,	-100

плазмафереза удаляли 97-98% плазменных белков из крови доноров. При этом элиминировали нежелательные примеси и биологически активные факторы, в том числе ферменты протеолиза, фибринолиза и протромбинового комплекса (на 100%). Аппаратная переработка крови обеспечивала полное удаление активаторов плазминогена, плазмина, продуктов деградации фибрина, что выражалось отсутствием фибринолитической активности в "клеточном компоненте". С другой стороны, "надосадочная" жидкость такой трансфузионной среды не проявляла коагуляциионной активности, указывая на отсутствие в ней белков протромбинового комплекса, тромбина и других активированных факторов плазменного гемостаза.

Таблица 8

Сравнение функциональной полноценности эритроцитов крови доноров

Параметры и единицы измерения	*Эритроциты крови:*		
	кадровых доноров (1-3 суток хранения)	доноров органов	различие (Δ%)
2,3-ДФГ (мкмоль / 1 г Hb)	12,3±1,1	11,7±1,3	- 4,9
АТФ (мкмоль / 1 г Hb)	5,1±0,4	4,9±0,5	-3,9
Калий эритроцитов (ммоль/л)	74,6±2,5	76,1±1,6	+2,0
Натрий эритроцитов (ммоль/л)	22,0±2,7	19,9±4,0	-9,5
Внеклеточный калий (ммоль/л)	4,2±0,1	4,0±0,1	-4,8
Объем эритроцитов (мкм^3)	92±2	87±3	-5,4
Толщина эритроцитов (мкм)	2,27±0,04	2,39±0,12	+5,3
Коэффициент деформации эритроцитов	0,075±0,02	0,080±0,03	+6,6
Агрегация эритроцитов (усл.ед)	17,7±1,2	15,6±1.0	-11.9

После фракционирования крови в полученном «клеточном компоненте» гематокрит составил 69±3 об%. В получаемых объемах компонента кислородозависимый метаболизм нейтрофилов либо соответствовал физиологичным параметрам, либо существенно снижен.

В результате аппаратная дифференцированная переработка крови доноров органов в нашем исследовании привела к удалению негативных компонентов и биологически активных веществ, которые могли бы при переливании больному изменить систему его гомеостаза в неблагоприятную сторону и вызвать ятрогенные осложнения. Особо отметим, что в клеточном компоненте крови доноров органов функциональная полноценность эритроцитов соответствует таковой крови ранних сроков хранения кадровых доноров (см.табл.8,9).

Итак, «клеточный компонент крови доноров органов», - это новая клеточная трансфузионная среда, которая целенаправленно использовалась в клинической практике при трансплантации печени. Клеточный потенциал этой среды отражен в таблице 9.

Клеточный потенциал новой трансфузионной среды для проведения инфузионной терапии. Проведен анализ новой клеточной трансфузионной среды, используемой при трансплантации печени у 80 реципиентов. На основе заготовки и фракционирования крови от 100 доноров органов получали от 1500 до 3500 мл крови, из которой приготавливали 500-1500 мл клеточного компонента, в среднем 1000±200 клеточного компонента количество эритроцитов варьировало от 3,9 до12,0 $x10^{12}$ клеток, составляя в среднем, 9,5±0,9 $x10^{12}$ клеток в 1000 мл. Это были функционально полноценные отмытые эритроциты. В 1000 мл клеточного компонента крови находилось 3,2 ± 0,4 ЕД стандартных доз эритроцитов, что было эквивалентно 1600 ± 250 мл донорской крови 1-2 суток хранения. В полученных объёмах клеточного компонента количество тромбоцитов варьировало от 57 до

171 x10^9 клеток, составляя, в среднем, 114±11 x10^9 клеток в 1000 мл, что составляло 0,35±0,05 стандартной лечебной дозы тромбоконцентрата кадровых доноров. Это имело определенное значение для компенсации тромбоцитопении, развивающейся при массивной кровопотери во время трансплантации печени (см.табл. 9).

Таблица 9

Клеточный потенциал крови доноров органов (n=80)

ПАРАМЕТРЫ	Венозная кровь донора органов	Клеточный компонент крови донора органов	Клеточный компонент крови на 1 донора органов
	Пределы	Пределы	M±m
Объем (мл)	1500-3500	500-1500	1000±200
Количество эритроцитов x10^{12} кл	5,1-12,6	3,9-12,0	9,5±0,9
СДЭ* (ЕД)	1,9-5,8	1,7 – 5,4	3,2±0,4
Гемоглобин** г	127-382	101-304	200±20
Эквивалент донорской крови мл	900 – 2950	872-2667	1600±250
Количество тромбоцитов x10^9 кл	238-550	57-171	114±11
СЛДТ***(ЕД)	0,8-1,8	0,2-0,6	0,35±0,05
Количество лейкоцитов (CD_{45}+) x10^9 кл.	20-47	6,0-18	11,9±1,2
Ядросодержащие клетки x10^9 кл.	92±10		
Количество CD_{34+}±10^6кл	35-105	48-81	59±6
Количество CD_{105+}±10^6кл	60- 300	100-264	150±20

*Обозначение:*стандартная доза эритроцитов – 1 СДЭ = 513±25 мл консервированной донорской крови;** в 1 СДЭ донорской крови находится 50-60 г гемоглобина; ***Стандартная лечебная доза тромбоконцентрата–1 СЛДТ = 300 млрд клеток=300x10^9 клеток; CD_{34}+ стволовые кроветворные клетки [СКК], CD_{105}+ мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК).*

А мезенхимальные стволовые клетки, обнаруженные в КККДО, способны дифференцироваться в несколько клеточных линий, включая и повреждённые клетки трансплантата печени реципиента; могут

эффективно использоваться при РТПХ (реакция трансплантата против хозяина), а их прогениторные клетки и сами лейкоциты участвуют в формировании регуляторных клеток, демонстрируя иммуносупрессивной эффект, хотя физиология этого явления пока полностью не исследована [324,350].

Инфузионно-трансфузионая терапия (ИТТ) при трансплантации печени. Тактика ИТТ строилась на основании объема учтенной кровопотери [2,9]. Инфузионная терапия включала коллоидные и кристаллоидные среды. Утраченный глобулярный объём крови у реципиентов компенсировали в контрольной группе (ИТТ-стандартная – ИТТст.) эритроцитами крови кадровых доноров и отмытыми эритроцитами аутокрови, а в исследуемой группе из 80 реципиентов (ИТТ модифицированная – ИТТмод) - КККДО и

Таблица 10.

Сравнительный анализ двух алгоритмов интраоперационной инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) при трансплантации печени

Параметры	Соотношение компонентов интраоперационной ИТТ при трансплантации печени (в расчете на одного больного)			
	Массивная кровопотеря (2,1-3,5 л)		Смертельная кровопотеря (3,5-10 л)	
	ИТТст*	ИТТмод**	ИТТст*	ИТТмод**
Объем кровопотери, мл	2811	3271	6933	6917
Утраченный ГО, СДЭ	4,9	4,9	11,3	10,9
Объем ИТТ/ мл	4404	5020	9052	8992
Кристаллоиды /мл%	1453/33	1357/27	2974/33	2428/27
Коллоиды /мл %	925/21	955/19	1712/19	1349/15
Аллоплазма (СЗП)/мл%	881/20	1307/26	1662/18	2500/28
Аллоэритроциты кадровых доноров/ мл %	264 или0,8сдэ/6	0	1442 или4,0сдэ/16	0*
Аутоэритроциты мл/%	881	804	1262	1240

	или 2,6 сдэ/20	или2,0 сдэ/16	или3,5сдэ/14	или 4,0 сдэ/14
КККДО: мл %	0	497/10	0	1250/14
Эритроциты мл/%	0	497или1,9сдэ/10	0	250или4,4сдэ14
Тромбоциты мл/%	0	100 или 0,27СЛДТ/2	0	171или 0,51 СЛДТ/2
Возврат ГО утраченного СДЭ/%	3,4/69	3,9/79	7,5/66	8,4/77

При снижении возврата утраченного ГО до 60% в ИТТ используется 1 СДЭ эритроцитов крови кадровых доноров. ИТТст- стандартная инфузионно-трансфузионная терапия. ИТТмод**- модифицированная инфузионно-трансфузионная терапия.*

отмытыми эритроцитами аутокрови. Эффективность компенсации КККДО у реципиентов с массивной и смертельной кровопотерей при трансплантации печени представлена в таблице 10.

При массивной кровопотере компенсация ГО крови (возврат утраченного ГО крови) составляла в среднем 69-79%, что обеспечивало адекватную кислородотранспортную функцию крови реципиента. При смертельной кровопотери компенсация ГО крови (возврат утраченного ГО крови) достигалась в среднем на 66-77% и это обеспечивало адекватную кислородотранспортную функцию крови реципиента (см.табл 11). Трансфузия отмытых эритроцитов и КККДО достоверно увеличивало ОПСС, ДЗЛК, ЦВД, гемоглабин и доставку кислорода. Результаты исследования показали, что КККДО эффективно замещала потерю ГО и в сочетании с инфузионной терапией улучшали функциональное состояние оранов и тканей реципиента. Гемоглобин в отмытых эритроцитах крови доноров органов обратимо связывался с кислородом и после трансфузии реципиенту зарегистрировано восстановление кислородотранспортной функции крови. Следовательно, клеточный копонент крови доноров органов обеспечивают специфическую заместительную компенсацию кровопотери (см.табл.12).

Таблица 11.

Показатели гемодинамики, гемоглобина и доставки кислорода при трансфузии клеточного компонента крови доноров крови (КККДО).

Параметры	До трансфузии КККДО	После трансфузии КККДО		Нормальные значения
	M±δ	M±δ	Δ%	
АД ср, мм рт. ст.	70±12	75±11	+7,1	82–102
ЦВД, мм рт. ст.	6±2	9±1*	+50,0	5–12
ДЗЛК мм рт ст	8±1	12±1*	+50,0	8–14
СИ л/мин/м^2	3,1±0,6	3,2±0,5	+3,2	2,8–3,6
ОПСС дин/сек/см$^{-5}$	620±85	800±120*	+29	1200–2500
$ДО_2$ мл/мин	640±90	988±110*	+54,4	650–1100
$ИДО_2$ мл/мин·м2	250±85	420±94	+68,0	300-600
$ПО_2$ мл/мин	200±61	212±59	+6,0	200-250
$ИПО_2$ мл/мин· м2	118±52	130±54	+10,2	120-140
Гемоглобин г/л	67±7	88±6*	+31,3	120-160

*- $p< 0,05$

Примечание: АДср – Артериальное давление среднее; ЦВЛ - Центральное венозное давление; ДЗЛК- Давление заклинивания легочных капилляров;СИ - Сердечный индекс; ОПСС - Общее периферическое сопротивление сосудов; ДО2 - Доставка кислорода; ИДО2 Индекс доставки кислорода ПО2 - Потребление кислорода; ИПО2 - Индекс потребления кислорода.

Интраоперационный лабораторный мониторинг и дальнейшее наблюдение за реципиентами в раннем послеоперационном периоде свидетельствовали о том, что модифицированное ИТТ мод, включающее КККДО способствует более быстрому выведению больного из геморрагического шока. Последовательность и адекватная пропорциональность ИТТ мод позволяли восстановить объем циркулирующей крови, стабилизировать гемодинамику, купировать явления гипоксии тканей и гипоксемии и поддерживать заданный глобулярный объем, обеспечивающий адекватную

Таблица 12.

Примеры соотношения компонентов инфузионно-трансфузионной терапии у больных при ортопической трасплантации печени.

Параметры	Больной А ИТТст	Больной К ИТТст	Больной Б ИТТмод	Больной Ш ИТТмод
Объем кровопотери мл	2560	2811	2762	2694
Утраченный ГО СДЭ	4,4	4,9	4,8	4,8
Объем ИТТ мл	4232	4404	3435	4695
Кристаллоиды%	42	38	23	42
Коллоиды%	16	23	28	19
Компоненты крови кадровых доноров:				
Эритроциты %	22	5	0	0
СЗП%	20	19	17	16
Клеточный компонент ауто-крови (эритроциты) %	0	15	14	0
Клеточный компонент доно-ров органов:	0	0	18	23
Эритроциты, СДЭ	0	0	2,1	3,8
Тромбоциты, СЛДТ	0	0	0,27	0,42
Возврат утраченного ГО%	68	71	75	79

кислородтранспортную функцию крови. Основным контролирующим параметром являлась величина дефицита ГО, который не должен превышать 25-30% от должного.

Мы также исследовали влияние КККДО на способность ингибировать пролиферацию лимфоцитов в периферической крови. С этой целью проводили ежедневный иммунологический мониторинг в течение двух недель после ОТП у 48 реципиентов, который включал исследование основных популяций лимфоцитов CD3, CD4, CD8, $CD16^{+}$ $CD56^{+}$ и активированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD3CD25,

CD3HLADR в периферической крови. Все реципиенты получали иммуносупрессвную терапию, в которую входили ингибиторы кальциневрина, глюкокортикостероиды, препараты микофеноловой кислоты. Дополнительно группы реципиентов получали препараты антител (АТ) к альфа - цепи рецептора интерлейкина - 2 (CD25), экспрессирующегося на поверхности Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию антигенами.

Для оценки влияния КККДО на возможность ингибировать пролиферацию лимфоцитов и для проведения статистического анализа, полученных результатов, реципиенты были разделены на четыре группы. В 1-ю группу (n=14) включены пациенты, которым в дополнение к иммуносупрессивной терапии применяли КККДО, но без АТ к CD25, 2-ой группе (n=15) пациентов не использовали КККДО, но применяли АТ к CD25, пациенты 3-ей группы (n=11) получали и КККДО и АТ к CD25. В контрольную группу включены пациенты (n=8), которым не применяли КККДО и препараты АТ к CD25.

Анализ количества CD3 лимфоцитов у пациентов сравниваемых групп показал, что число CD3 лимфоцитов у пациентов контрольной и 2 группы составило 345 и 366,4 кл/мкл, это на 13 и 14,5% выше, чем в 1 и 3 группах, соответственно, но различия не достоверны.

Содержание CD4 лимфоцитов у пациентов контрольной и 2 группы превышали на 22,3 и 10,6% , соответственно, число CD4 лимфоцитов у пациентов 1 и 3 групп. По количеству CD8 лимфоцитов выявлены достоверные различия между пациентами контрольной группы, 1 и 2 группами ($p<0.05$). Число CD8 лимфоцитов у пациентов 1 группы составило 71,5 кл/мкл, а у пациентов 2 группе - 79 кл/мкл, что в 1,5 и 1,4 раза меньше, соответственно, чем в контрольной группе.

Наиболее выраженные различия выявлены при анализе экспрессии маркеров активации. Экспрессия CD25 достоверно меньше

регистрировалась на лимфоцитах пациентов, получавших препарат АТ к CD25 это 2 и 3 группы, число клеток с экспрессией рецептора CD25 составило 14,5 и 4,1 кл/мкл, соответственно. При этом различия по данному маркеру между 2 и 3 группами также достоверны: у пациентов 2 группы, несмотря на применение препарата АТ к CD 25, число клеток с экспрессией данного рецептора зарегистрировано в 3,5 раз больше, чем в 3 группе ($p<0,05$). Число CD3 лимфоцитов, экспрессирующих HLADR у пациентов 1 группы, составило 45,2 кл/мкл, что в 2 раза выше, чем в контрольной и 2 группах ($p<0,05$). Острый криз отторжения был диагностирован у одного пациента контрольной группы и 3 пациентов 2-й группы, в которой не использовалась КККДО, но применяли препарат АТ к CD25.

Анализируя данные, полученные при разных вариантах иммуносупрессии, можно сделать вывод, что включение в схему КККДО снижает количество CD4 и CD8 лимфоцитов и усиливает экспрессию HLADR на лимфоцитах реципиента первые 2 недели после ОТП.

Таким образом, предложенная нами методика получения органов включает забор венозной крови у донора, которая содержит большое количество фибринолически активной трансфузионной среды. Для получения клеточных компонентов безопасных для использования в клинической практике, процедурой аппаратного плазмафереза, мы выполняли фракционирование крови доноров органов и удаление активированных компонентов фибринолиза и получали функционально активный компонент крови (КККДО).

Включение клеточного компонента крови донора органа в комплексную инфузионно-трансфузионную терапию 80 реципиентам при трансплантации печени, обеспечивало десенсибилизирующий эффект, повышение кислородо-транспортной функции крови при

острой анемии, снижало тромбоцитопению, оказывало иммуномодулирующий эффект и снижало риск острого клеточного отторжения в раннем послеоперационном периоде. Иммуномодуляция с целью минимизации иммуносупрессии при трансплантации почек в настоящее время предполагает использовать инфузию стволовых клеток крови, но донор-специфические трансфузии позволяют добиться аналогичного результата и более предпочтительны из-за простоты получения крови от доноров органов, хотя сохранение устойчивой генерацией T-regs несколько снижено по сравнению с использованием стволовых клеток [324].

Глава 5.
ПОДГОТОВКА ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ ДЛЯ ИМПЛАНТАЦИИ

Подготовка трансплантата для имплантации на «**back-table»** (специально оборудованном столике) - важный раздел донорского этапа, в значительной степени предопределяет качество трансплантата и восстановление функции в раннем послеоперационном периоде [321].

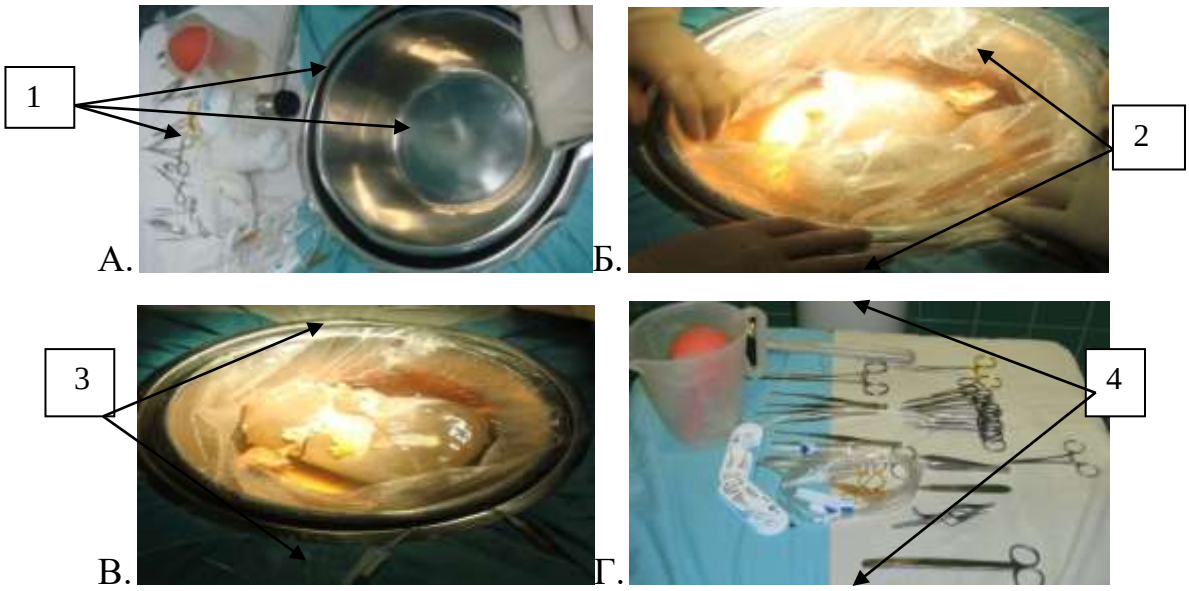


Рисунок 46. Этап подготовки к имплантации органа.
А.Специально оборудованный столик и набор инструментов для подготовки к трансплантации печени. Б.Внутренний пакет открывали и растягивали по краям тазика. В. Аллотрансплантат полностью погружали в холодный консервирующий раствор и помещали в стерильный тазик, размеры которого позволяют выполнять манипуляции на органе (между обоими тазиками загружена ледяная крошка). Г. Набор инструментов и расходного материала для выполнения операции на трансплантате печени:
1- Специально оборудованный столик с инструментами и двумя тазиками,
2- Внутренний пакет открывали и натягивали на края тазика,
3- между внутренним и наружным тазиком укладывали ледяную крошку.

Бригада хирургов на специально оборудованном столике выполняла все манипуляции по подготовки органа к имплантации, включающие в себя:

- выявление хирургических повреждений;

- иссечение остатков мышечной ткани диафрагмы и соединительной ткани;
- определение сосудистой анатомии;
- выполнение реконструктивных вмешательств перед имплантацией.

С этой целью пластиковый пакет с печенью извлекали из двух других и открывали внутренний пакет, который растягивали по краям таза. Трансплантат печени, погружённый в холодный консервирующий раствор в стерильном тазике, укладывали в другой тазик большего размера с ледяной крошкой, поддерживающей температурный режим до +4°С.

После детального осмотра поверхности печени её сосудов, используя микрососудистый хирургический набор, расходный материал и оптику, готовили трансплантат печени к имплантации (см. рис. 46-Г).

5.1.Подготовка печени донора к имплантации по классической методике и методике Бильгити (кава-кавальный анастомоз)

В воротную вену вводили через канюлю консервирующий раствор, обеспечивая дальнейшее охлаждение и отмывание трансплантата от воспалительных маркеров, недоокисленных продуктов метаболизма, хемокинов и молекул адгезии, дефекты воротной вены ушивали и перевязывали.

1.Выделение артерий печени из окружающих тканей начинали с чревного ствола. С этой целью аортальную площадку прошивали и нити использовали как держалки (рис.47-А,В).

2.Удаляли соединительную и лимфатическую ткани, и выделяли устье левой желудочной и диафрагмальных артерий, которые пересекали и перевязывали на протяжении. При выявлении устья

других артерий их сохраняли, прослеживая их направления в печёночно-двенадцатиперстную связку и печень. Это исключало повреждение артерий при раннем делении общей печеночной артерии на правую и левую артерию печени.

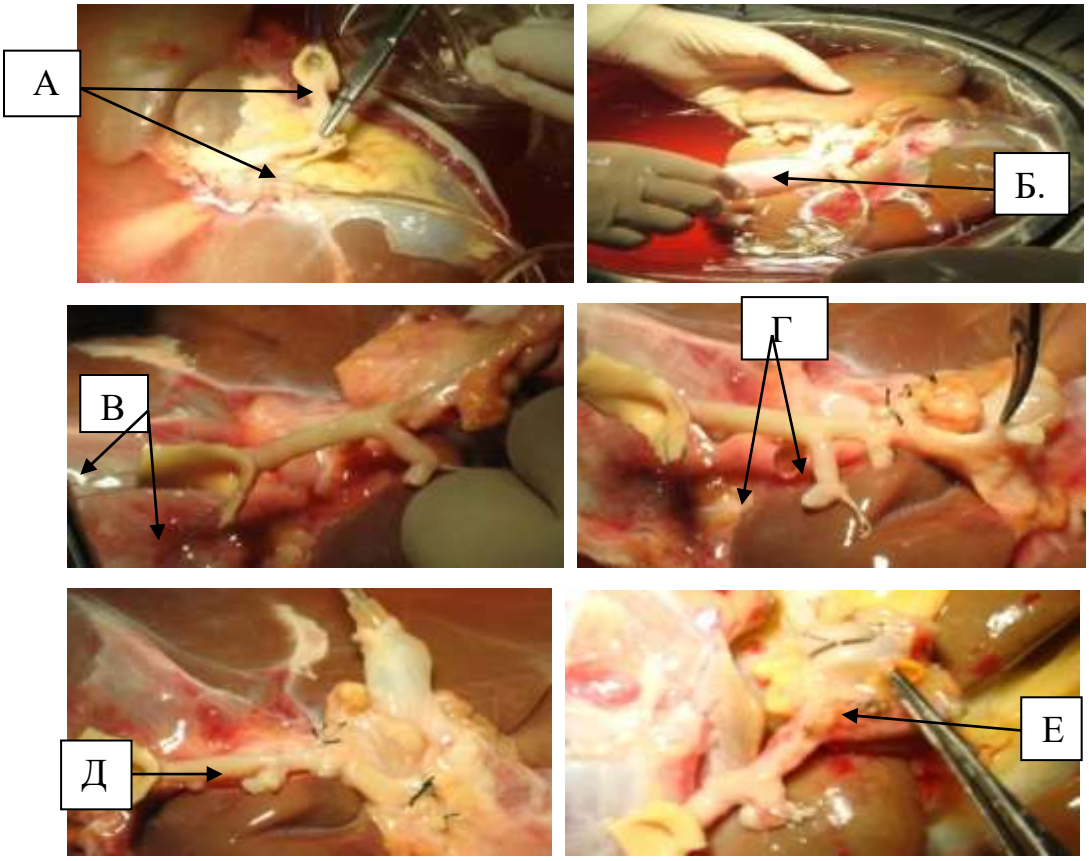


Рисунок 47. Подготовка трансплантата печени к имплантации по классической методике. *А. Упаковочный пакет с консервирующим раствором и печенью, растягивали по краям тазика, окружённого ледяной крошкой. Иссекали неиспользуемые ткани покрывающие печень (мышцы диафрагма, соединительную, нервную и лимфатическую ткань покрывающие сосуды.) Б. Через капельницу 5-литровый контейнер с охлажденным консервантом присоединяли к воротной вене и продолжали перфузия трансплантата печени. В. Из соединительной ткани чревного сплетения и общей печёночной артерии выделяли аортальную площадку вместе с чревным стволом. Г. Перевязывали левую желудочную, селезёночную и мелкие ветви и дополнительно прошивали и перевязывали желудочно-двенадцатиперстную артерию. Д. Выделение артерий выше желудочно-двенадцатиперстной артерии не выполняли. Е. Желчный проток периодически повторно промывали охлаждённым физиологическим раствором.*

3.Проксимальнее селезёночной артерии перевязывали лимфатические сосуды, сопровождающие общую печёночную артерию.

Собственную печёночную артерию не выделяли, сохраняя кровоснабжение желчного протока.

4.В чревный ствол вводили с помощью резиновой груши холодный раствор консерванта для определения целости стенок отходящих артерий. Мелкие артериальные ветви, включая и диафрагмальные артерии, пересекали и перевязывали, при выявлении аберрантных артерий, их восстанавливали.

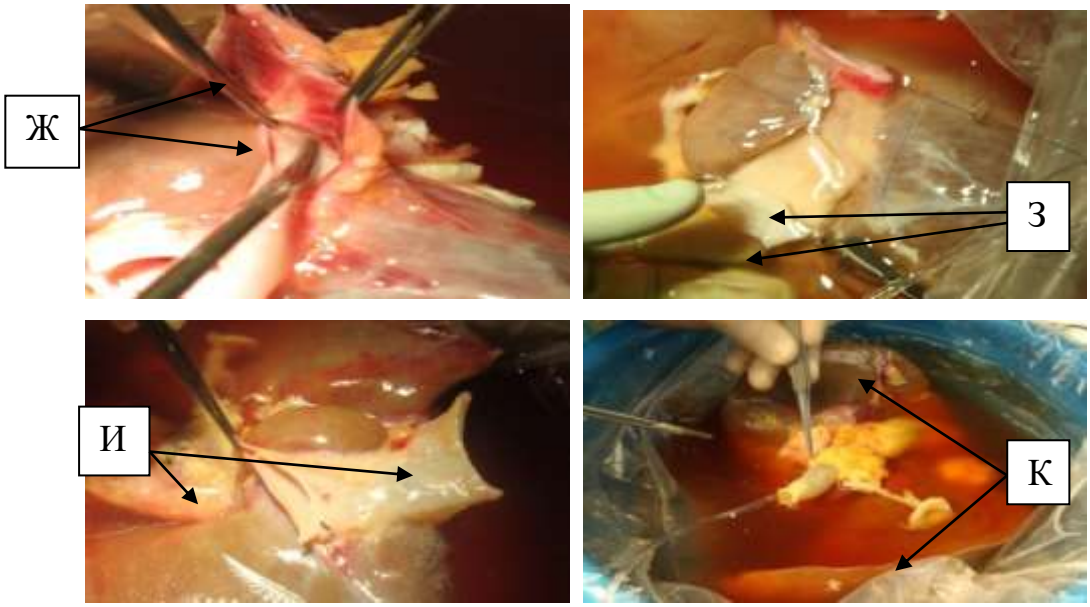


Рисунок 48. Этапы классической методики

Ж.Отделяли ретрокавальное пространство печени от соединительной ткани. З. Перевязки надпочечниковой вены и других коротких ветвей полой вены и проверка на герметичность с помощью перекрытия над- и подпечёночного отдела полой вены. И. Трансплантат подготовлен для имплантации печени по классическому типу. К. Трансплантат погружён в консервирующий раствор и готов к использованию.

5.Удаляли остатки диафрагмы и освобождали от излишней соединительной ткани надпечёночный отдел нижней полой вены (см. рис.48-Ж).

6.Выделяли ретропечёночный отдел нижней полой вены по задней поверхности снизу вверх, устье правой надпочечниковой вены перевязывали и прошивали. Жировую клетчатку на поверхности нижней полой вены удаляли, мелкие короткие ветви и дефекты стенки, диафрагмальные вены перевязывали и ушивали.

7.После пережатия верхнего и нижнего конца нижней полой вены, целость её проверяли введением консервирующего раствора через воротную вену. Обнаруженные повреждения стенок вены устраняли и после контроля на герметичность трансплантат имплантировали по классической методике.

Если использовали технику имплантации печени, предложенную Belghiti J. (1992), работу на «**back-table**» продолжали [153].

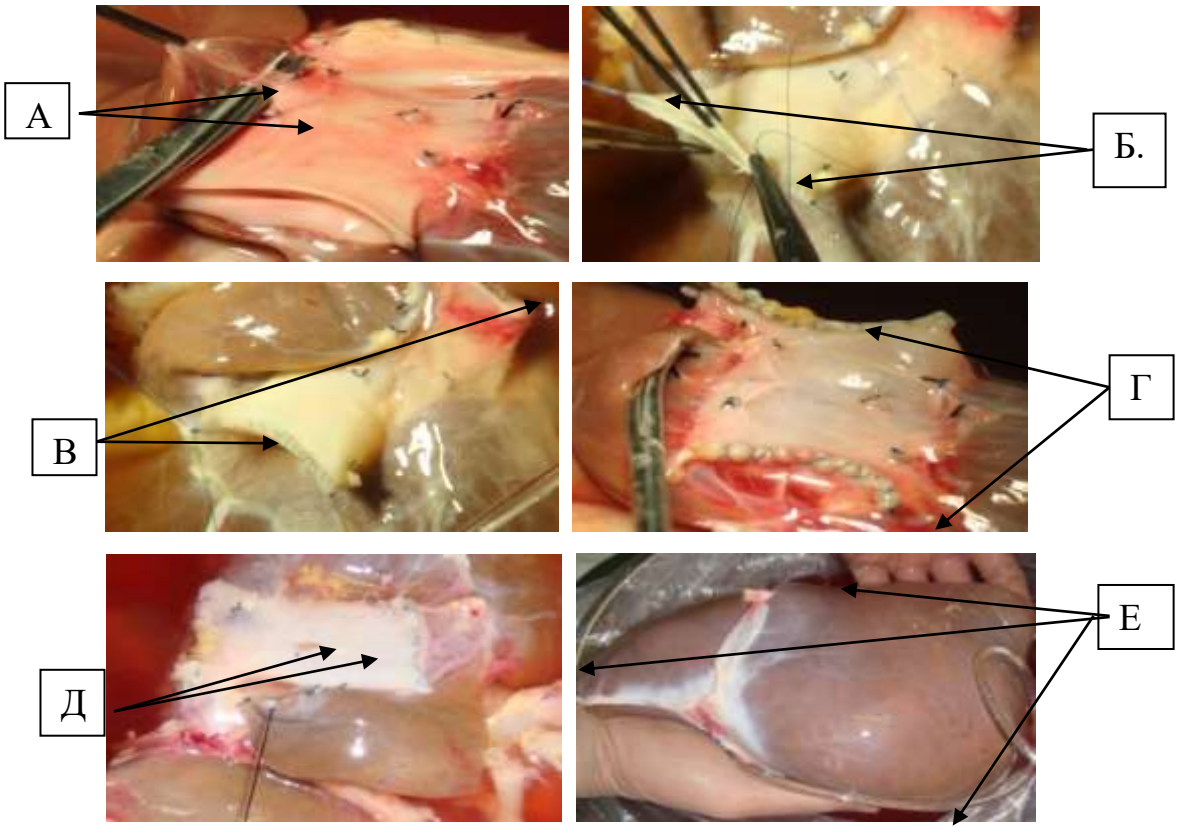


Рисунок 49. Подготовка трансплантат печени к имплантации по методике кава-кавального анастомоза, предложенного J.Belghiti (2001). *А.Отделяли первый сегмет печени от полой вены с пересечением и перевязкой вен отходящих от паренхимы. Б,В. Прошивали двухрядным обвивным сосудистым швом подпечёночный и надпеченочный отдел полой вены. Г. Проверяли целостность стенок полой вены, прошивали и перевязывали коллатерали и дефекты стенки. Д.По середине полой вены выполняли продолную венотомию для оттока скопившиеся жидкости и подготовки к имплантации. Е. Трансплантат подготовлен для имплонтации.*

8. С этой целью первый сегмет отделяли, пересекая и перевязывая вены отходящие от его паренхимы (см. рис.49-А).

Дистальный и проксимальный концы полой вены прошивали двухрядным швом, проверяли целость и герметичность швов (рис.49-Б.В.Г).

9. Выполняли продольную венотомию, продолжая разрез дистально и проксимально, обеспечивая прямой отток крови из собственных печёночных вен трансплантата в полую вену реципиента (рис.49-Г,Д,Е).

Таким образом, подготовка трансплантата к имплантации по классической методике и по методике Бильгити имеют определённые различия. Во втором случае ушивали оба конца полой вены, освобождали заднюю её стенку от первого сегмента и после проверки её целости выполняли отверстие для кава-кавального анастомоза так, чтобы кровь без турбуленции из трансплантата попадала в полую вену реципиента.

5.2. Артериальные анатомические варианты и реконструктивные вмешательства на сосудах трансплантатов печени

Цель артериальной реконструкции состоит в создании одного артериального ствола из двух, трех или даже четырёх артерий печени [141]. Использовали микрососудистые инструменты, оптику и не рассасывающийся шовный материал 7-0 и 8-0. Наиболее частые реконструкции на сосудах выполняли при выявлении правой аберрантной печеночной артерии (рис. 50-Г.).

Порядок выполнения манипуляций представлен ниже. Отсекали аберрантную правую печёночную артерию вместе с устьем и площадкой вокруг неё из верхней брыжеечной артерии.

Сначала приготовленную площадку вшивали в укороченную культю селезёночной артерии (рис.50–В,Ж). Если диаметр устья чревного ствола превышал диаметр устья верхней брыжеечной

артерии, чревный ствол пересекали и вшивали в культю верхней брыжеечной артерии (рис.50-Б, 51-Ж).

При наличии левой аберрантной артерии печени сохраняли окружающие её ткани, что улучшало функционирование (рис.50-В,51-И). Также при наличии левой аберрантной желудочной артерии, отходящей от аорты и правой аберрантной артерии от верхней брыжеечной артерии, устье правой вшивали в культю селезёночной артерии, а устье левой желудочной артерии вшивали стенку чревного ствола.

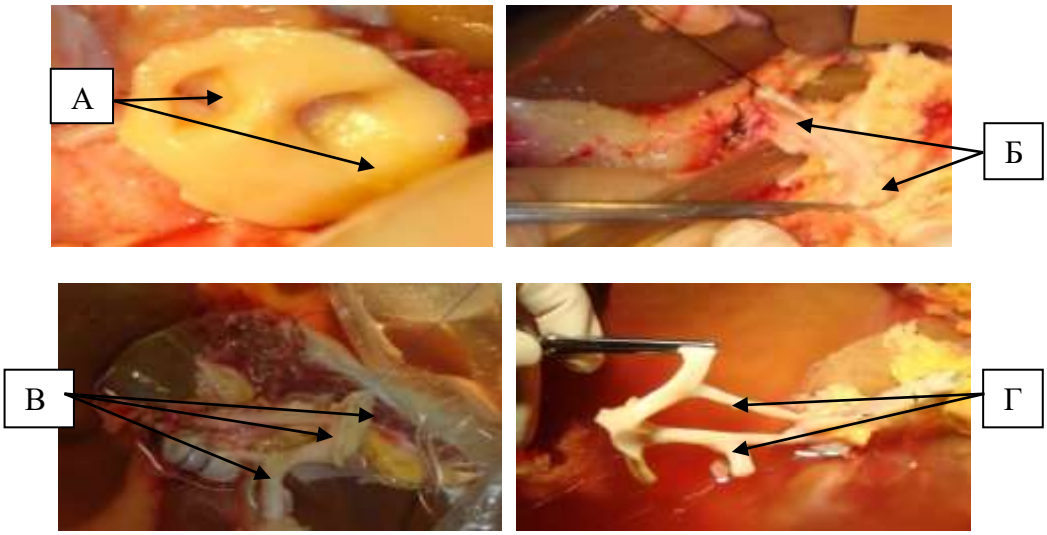


Рисунок 50. Особенности выполнения операций при вариационном строении сосудов трансплантата печени. *А. Устье чревного ствола и верхней брыжеечной артерии изымали вместе при аномальной анатомии кровоснабжения печени. Б.Перед выделением сосудов, кровоснабжающих трансплантат, перевязанную культю селезёночной артерии использовали для удобства выполняемых манипуляций. В.Аортальная площадка с устьем чревного ствола и левой желудочной артерией, с отходящей аберрантной левой печёночной артерией. Г. Самый распространённый тип аномалии артериального ветвления: от верхней брыжеечной артерии отходит аберрантная правая печёночная артерия.*

При этом если левая аберрантная артерия печени отходила от диафрагмальной артерии, её устье вшивали в культю левой

желудочной артерии. И в том, и другом случае использовали площадки Карреля (рис.51Д,Г).

При формировании анастомоза, сшиваемые участки артерий сопоставляли, избегая перекоса по оси. С этой целью использовали «гидравлическую пульсовую волну», создаваемую резиновой грушей, наполненной охлаждённым раствором. Пульсирующий поток раствора позволял обнаружить ротацию сшиваемых участков сосудов относительно друг друга. Выявляемое до выполнения анастомоза перекручивание по оси позволяло избежать его перекоса, дефекты и повреждения стенки артерии ушивали одиночными или П-образными швами в поперечном направлении, исключая их сужение.

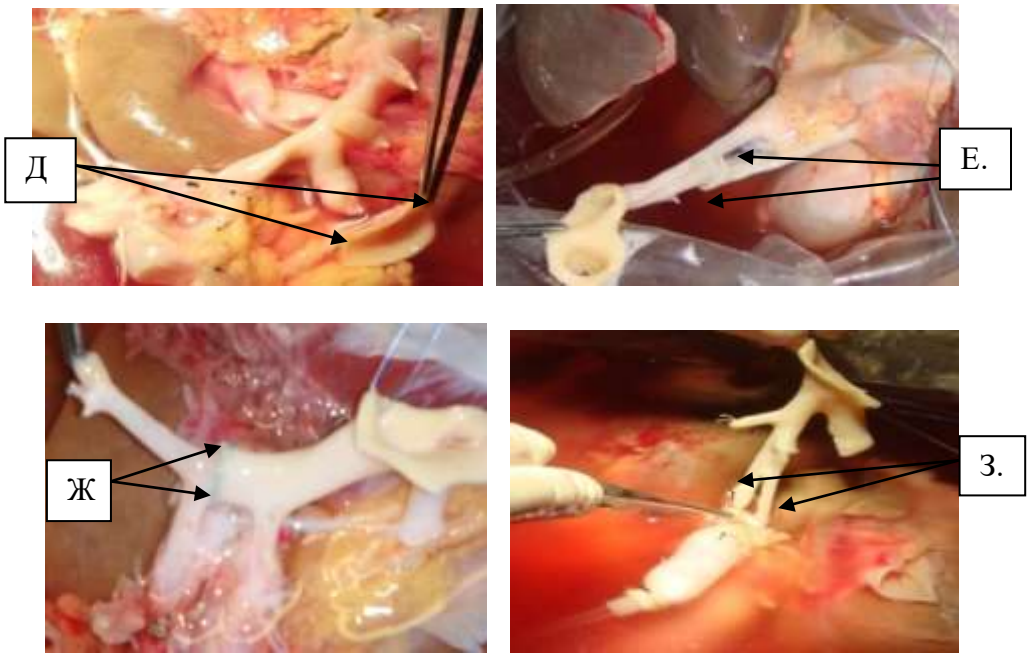


Рисунок 51. Формирование анастомоза. *Д. Из верхней брыжеечной артерии выкраивали площадку в виде круга, устье добавочной печёночной артерии располагали в центре. Е. Приготовленную таким образом площадку вшивали в укороченную культю селезёночной артерии, сопоставляли сшиваемые сосудистые фрагменты так чтобы избежать перекручивания вокруг оси, который может быть обнаружен только после включения трансплантат в кровоток. Ж. Диаметр устья чревного ствола в два раза меньше устья верхней брыжеечной артерии, поэтому чревный ствол пересечён и вшит в культю верхней брыжеечной артерии. З. Деление артерии на правую и левую печёночную артерию начинается сразу после отхождения селезёночной артерии.*

При большом диаметре верхней брыжеечной артерии или атеросклеротическом повреждении устья чревного ствола, отсекали чревный ствол до селезёночной артерии, а образовавшуюся площадку, состоящей из селезёночной и общей печёночной артерии, вшивали в конец верхней брыжеечной артерии (см.рис.51-Ж).

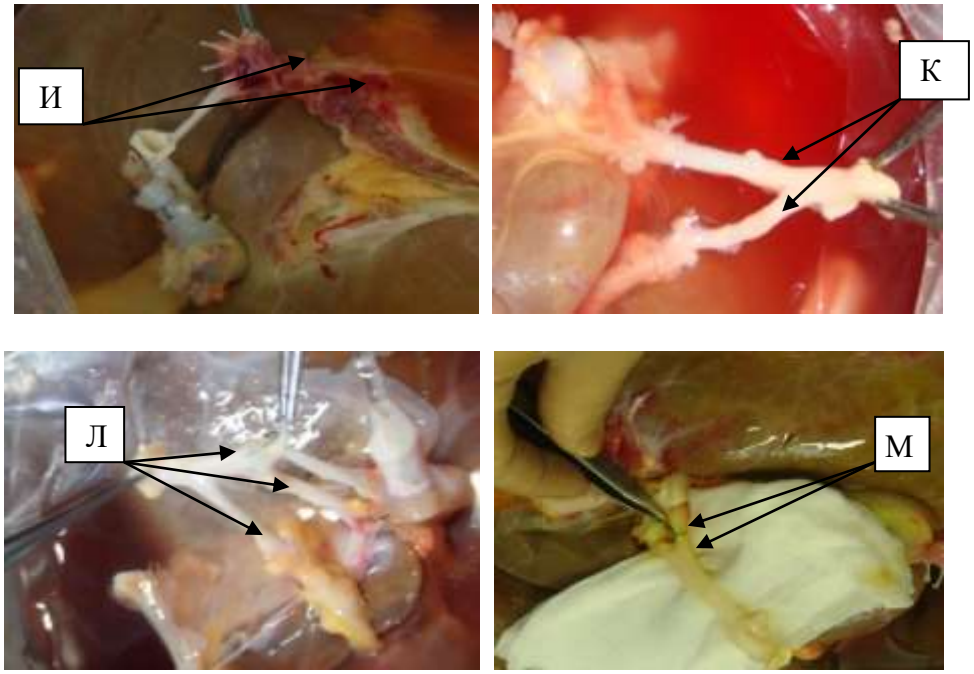


Рисунок 52. Анастомозы между культёй желудочнодвенадцатиперстной артерии и добавочной правой печёночной артерией. *И. Левая добавочная печёночная артерия отходит от левой желудочной артерии, ветви чревного ствола. Для лучшего функционирования сохраняли её адвентицию с участком окружающей ткани. К. Правая и левая печёночная артерия делятся в области селезёночной артерии и кровоснабжают правую и левую доли печени и проходят через печёночно-двенадцатиперстную связку и через малый сальник (идеальная анатомия для разделения печени на два трансплантата). Л. Левая добавочная печёночная артерия отходит от левой желудочной артерии, левая печёночная от чревного ствола и правая печеночная артерия, отходящая от верхней брыжеечной артерии анастомозирована с культёй селезёночной артерии. М. Правую добавочную артерию вшивали в культю желудочно-двенадцатиперстной артерии.*

Анастомозы между культёй желудочно-двенадцатиперстной артерии и добавочной правой печёночной артерией были выполнены только в двух наблюдениях (см.рис.52-М). Эта методика чаще всего использовалась при повреждении правой или левой аберрантных

артерий или для устранения их избытка, который может ухудшить кровоснабжение печени (см.рис.53).

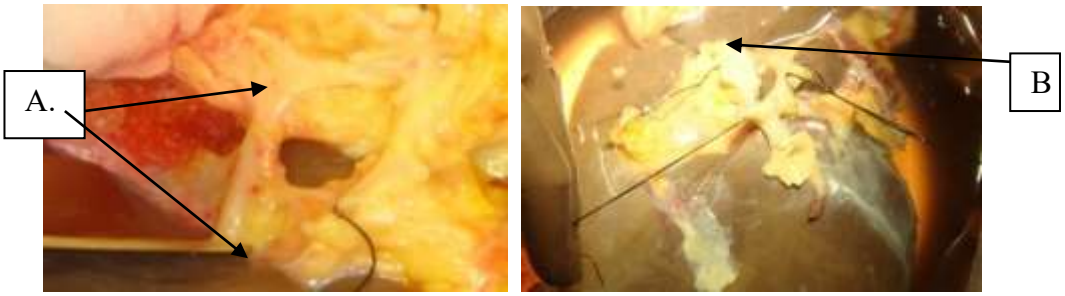


Рисунок 53. Особенности подготовка левой аберрантной артерии трансплантата печени.
А.Аберрантная левая печёночная артерия, отходящая от левой желудочной артерии и чревного ствола. Б.Ветви левой желудочной артерии перевязывали, сохраняя соединительную ткань на добавочной левой печёночной артерии.

Артериальное кровоснабжение печени из трёх источников отмечено в 3 наблюдениях: аберрантная левая печёночная артерия отходила от левой желудочной артерии, устье которой определялось на аорте, выше чревного ствола или рядом с ним. Дополнительная левая печёночная артерия отходила от диафрагмальной артерии, устье которой было выше чревного ствола в 2-х наблюдениях (см. рис.54А.В). Во всех представленных случаях определяли правые аберрантные печёночные артерии, отходящие от верхней брыжеечной артерии или аорты (рис. 54А.В).

Культю селезёночной артерии реконструировали с площадкой, выкроенной из верхней брыжеечной артерии с устьем аберрантной правой печёночной артерии, а устье дополнительной левой печёночной артерии с площадкой из аорты вшивали в первом случае в бок чревного ствола, а во втором - в устье левой желудочной артерии (см.рис.49-Г,Д).

Аберрантную левую печёночную артерию, отходящую от левой желудочной артерии и чревного ствола, сохраняли в окружающей ткани и перевязывали ветви левой желудочной артерии,

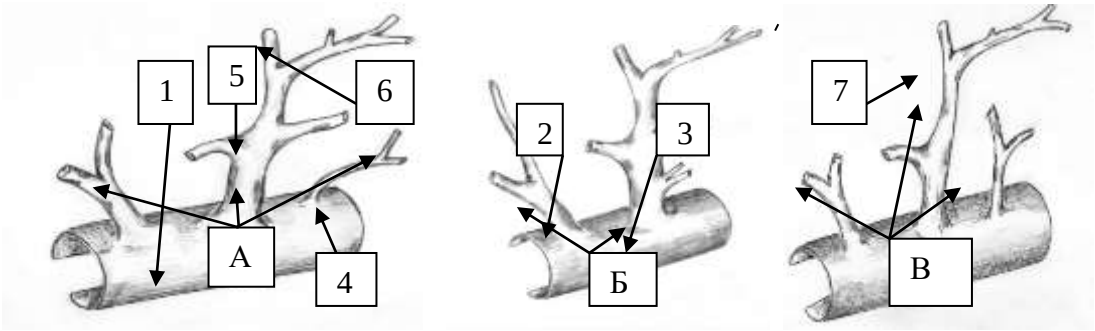


Рисунок 54. Схема вариантов строения артерий, кровоснабжающих печень, нуждающихся в реконструктивных операциях

Условные обозначения: 1-аорта, 2-устье верхней брыжеечной артерии,3-устье чревного ствола, 4-устье диафрагмальных артерий и левой добавочной печёночной артерии, 5- культя селезёночной артерии, 6- культя желудочно-двенадцатиперстной артерии, 7- общая печёночная артерия и её ветви.

А – Печень получала кровоснабжение от трёх источников исходящих от аорты: от чревного ствола, от правой добавочной артерии, отходящей от верхней брыжеечной артерии от левой добавочной артерии, отходящей от диафрагмальной артерии. Б. Печень кровоснабжается от чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. В. Печень получала кровоснабжение также от трёх источников исходящих от аорты: от чревного ствола, от правой добавочной артерии, отходящей от верхней брыжеечной артерии от левой добавочной артерии, отходящей от левой желудочной артерии, устье которой располагалось в аорте выше чревного ствола.

кровоснабжавших малую кривизну желудка и пищевода (рис.48-Б). Низкое деление общей артерии на правую и левую печёночные артерии, и единственная общая печёночная или обе печёночные артерии, отходящие от верхней брыжеечной артерии, также не нуждались в реконструктивных вмешательствах на сосудах (см. рис.47-Б).

Реконструктивные операции на артериях печени до имплантации были выполнены в 32 наблюдениях (13,3%). Из них 29 пациентам реконструктивное вмешательство выполнено на одной артерии и у 3 было восстановление двух аберрантных артерий (см.рис.56).

Площадку, выкроенную из верхней брыжеечной артерии с устьем аберрантной правой печёночной артерией, реконструировали с селезёночной артерией, а устье дополнительной левой печёночной

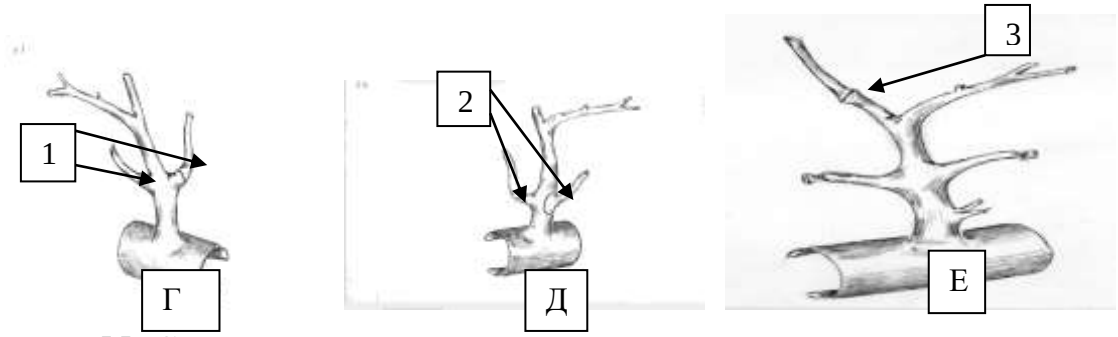


Рисунок 55. Схемы реконструктивных операции на артериях.
Г(1) Правая и левая аберрантные артерии вшиты в культю селезёночной артерии и левой желудочной артерии. Д(2) Правая и левая аберрантные артерии вшиты в культю селезёночной артерии и в стенку чревного ствола с использованием площадки Карреля. Е(3) Правая аберрантная артерия вшита в культю желудочно-двенадцатиперстной артерии.

артерии с площадкой из аорты вшивали в первом случае в бок чревного ствола, а во втором - в устье левой желудочной артерии.

Рисунок 56.Схемы реконструктивных операции при различных вариантах строения артерий, кровоснабжающих печень.
Ж.(1) Реконструктивная операция: площадку, полученную из стенки верхней брыжеечной артерии, вшивали в культю селезёночной артерии. З.(2) Реконструктивная операция: Чревный ствол со своими ветвями вшивали в культю верхней брыжеечной артерии выше отхождения правой добавочной печёночной артерии.

Таким образом, реконструктивные вмешательства чаще выполняли на одном сосуде и только в 3-х случаях восстановили две аберрантные артерии (см.рис.54-Б,В).

5.3. Особенности операции на «back-table» при подготовке к имплантации двух фрагментов печени и печени при одновременном изъятии с поджелудочной железой.

Работа с фрагментами печени, полученными при её разделении «Split liver transplantation» на «back-table» имеет свои особенности, связанные с изменением длины сосудов, желчных протоков и культи паренхимы.

Поскольку трансплантаты освобождены от соединительной ткани и диафрагмы во время их получения, а строение сосудов исследовано на этапе изъятия из брюшной полости, основное внимание уделяли лигированию пересечённых трубчатых структур. Эти дефекты определяли после инфузии консервирующего раствора через воротную вену, желчный проток и артерии фрагментов печени (см.рис.57-А,Б). Левую печёночную вену оставляли с двумя сегментами печени, устье средней печёночной вены ушивали так, чтобы не вызвать стеноза у сосуда оставшегося фрагмента трансплантата.

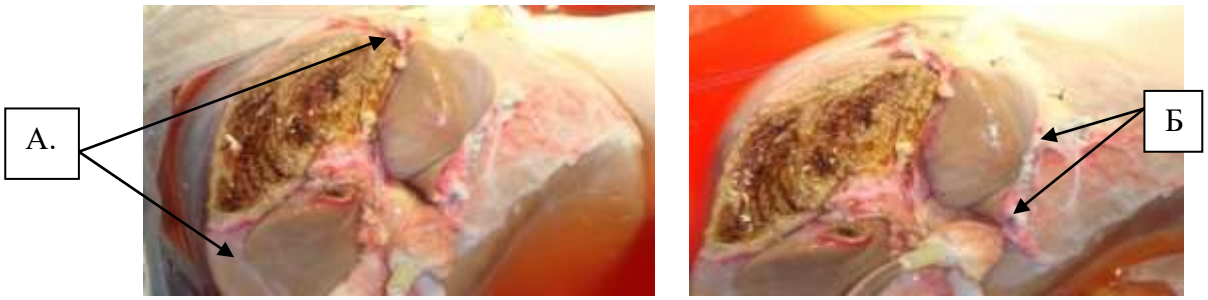


Рисунок 57. Подготовка фрагмента трансплантата печени для имплантации.
А.Ревизия культи трансплантата печени на герметичность билиарного и сосудистого русла. Б. Ушивание надпечёночного отдела полой вены выполняли с учётом отсутствия левой печёночной вены.

Подготовка трансплантата печени при одновременном получении поджелудочной железы от донора также имеет свои особенности. При отсутствии излишка воротной вены, с целью её сохранения при

инфузии, канюлю для продолжения отмывания печени консервирующим раствором фиксировали кисетным швом (см.рис 58А,Б).

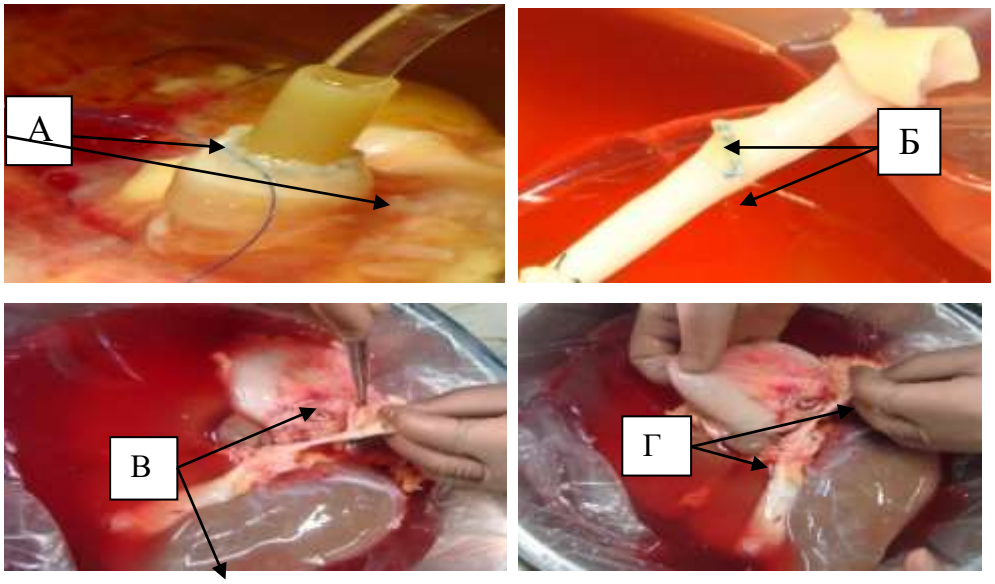


Рисунок 58. Особенности подготовки трансплантата печени к имплантации от донора, от которого была получена и поджелудочная железа. *А. С целью максимального сохранения остатка воротной вены для имплантации использовали краевой, кисетный шов. Б. Устье селезёночной артерии ушито двухрядным швом в поперечном направлении, что снижает возможность образования стеноза и тромбообразования в этом месте. В. Комплекс органов, состоящий из печени и поджелудочной железы. Г. Выделение артерий панкреато-дуоденальной области – позволяло разделить комплекс на два органа.*

Помимо воротной вены для успешного функционирования железы сохраняли всю селезёночную артерию, которую отсекали у устья. Устье артерии ушивали, используя поперечные швы, чтобы избежать стеноза после восстановления кровообращения в трансплантате.

Таким образом, подготовка органа к имплантации включает: использование дополнительно охлаждённого раствора, которое позволяло избежать теплового повреждения органа, удалить недоокисленные продукты метаболизма, стресорные и воспалительных

белки, хемокины и молекулы адгезии, обнаружить дефекты сосудистой стенки и быстро их устранить. Применение лигатур – держалок значительно облегчала выделение сосудистых структур, обнаружение устьев основных ветвей и выявление скрытых аномалий. Последовательность представленных манипуляций позволяла выявить повреждения стенки сосудов и успешно их устранить. Пульсирующий поток охлажденной жидкости помогал не только обнаружить скрытые дефекты стенки сосуда и анастомоза устранить их, но и обеспечивал возможность адекватного сопоставления концевых сосудистых участков, устраняя перекручивание сосудов по оси, обеспечивая ламинарный кровоток при функционировании.

Глава 6.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ

Многолетний совместный опыт работы 1999-2012 гг. отделений трансплантации печени и отделения патологической анатомии НИИСП им Н.В. Склифосовского показал, что весьма важным является исследование биопсии до трансплантации «0-биопсия» и после реперфузии органа «1-биопсия». Сравнительный анализ 0-биопсии и 1-биопсии после реперфузии позволяет дать оценку подготовки донорского органа к трансплантации. Но именно биопсия трансплантата после реперфузии является «стартовой» для представления о структурном состоянии трансплантата, как на первых этапах его функции, так и после операции [5,17].

Чтобы выявить взаимосвязь между морфологическими и реперфузионными повреждениями и прогнозировать послеоперационное восстановление функции трансплантата, провели сравнительный анализ морфологических и функциональных параметров трансплантатов печени, полученных от стандартных доноров и доноров с расширенными критериями оценки во время изъятия органа и после включения в кровоток.

6.1. Морфологические изменения и ишемические, реперфузионные повреждения

Было обследовано 80 трансплантатов печени. Из них 44 (55%) получены от стандартных и 36 (45%) от нестандартных доноров. Средний возраст доноров составил 37±8 лет. Любые осложнения: тромбозы печеночной артерии или вены были зарегистрированы как

потенциальные факторы паренхиматозных повреждений и были исключены из исследования.

Степень тяжести реперфузионных повреждений определяли по пикам концентрации ферментов цитолиза АЛТ и АСТ в течение 72 часов. Морфологические исследования трансплантата проводили дважды: во время изъятия органа (0-биопсия) и после включения печени в кровоток в конце операции (1-биопсия).

Степень повреждения гепатоцитов оценивали по выраженности баллонной и жировой дистрофии (мелкокапельной или крупнокапельной). Степени повреждений были классифицированы как 0 (отсутствуют признаки поражения гепатоцитов), 1- повреждена меньше чем одна треть гепатоцитов, 2- одна треть к двум третям гепатоцитов и 3-больше, чем две трети гепатоцитов (см. рис. 59).

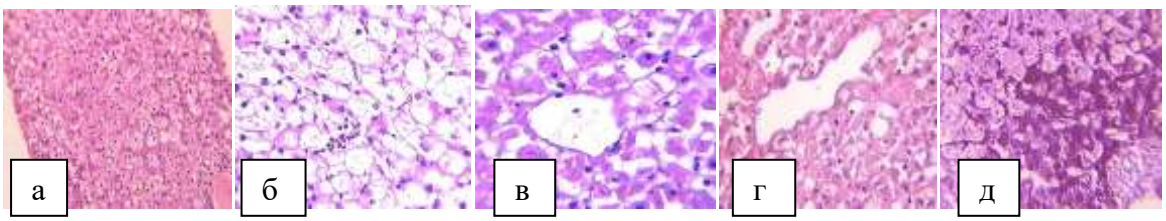


Рисунок 59. Морфологические изменения в печени в I- биопсии:

а) - очаговая вакуольная дистрофия гепатоцитов; б) - баллонная дистрофия гепатоцитов; в) - некроз гепатоцитов III зоны, г) - коагуляционные некрозы гепатоцитов, - Х 200 (окраска гематоксилин и эозин). д) - неравномерное распределение гликогена Х 200 (Шик реакция).

Некроз гепатоцитов был классифицирован: 0-отсутствующий, 1-отдельные моноцеллюлярные или группы гепатоцитов, 2 - мелкие очаговые некрозы гепатоцитов, и 3 - крупные очаговые коагуляционные некрозы гепатоцитов (центролобулярные, мостовидные некрозы).

Провели сравнительный анализ между гистологическими признаками трансплантатов печени реципиентов, получивших органы

от стандартных и не стандартных доноров. Статистическое значение было определено как P≤ 0.05.

Результаты исследования биопсийного материала от 44 стандартных доноров до и после включения трансплантата в кровоток приведены в таблице 13. Однако «ишемические повреждения» печени не всегда были отражены в гистодиагнозе. В биоптатах 0 и 1 были отмечены изменения гистоструктуры печени, дистрофические изменения гепатоцитов (вакуольная, баллонная, жировая), содержание гликогена в гепатоцитах (см. рис. 59).

Таблица 13

Сравнительная морфологическая оценка трансплантата печени до и после включения ее в кровоток, полученная от 44 стандартных доноров

Морфологические параметры трансплантата печени. (%) Гистодиагноз:	До реперфузии		После реперфузии		Δ%
	Абс.	% M±m	Абс.	% M±m	
Ишемические повреждения	17	38,6±1,1	44	100±0,0	+159*
Наличие гликогена в в гепатоцитах	41	93,2±0,6	5	11,4 ±0,7	-87,8*
Некрозы гепатоцитов	10	22,7±1,0	37	84,1±0,7	+270*
Повреждения гистоструктуры печени	15	34,1±1,1	26	59,1 ±1,1	+73,3*
Ккс (крупнокапельный стеатоз.)	7	15,9±0,8	8	18,21±0,9	+13,8*
Мкс (мелкокапельный стеатоз)	18	40,9±1,1	21	47,7±1,2	+14,2*
Смешанный стеатоз	7	15,9±0,8	11	25,0±1,0	+57,2*
Холестаз	6	13,6±0,3	6	13,6±0,3	0
Инфильтраты портальных трактов и долек	16	36,4±1,1	23	52,2±1,2	+43,7*
Фиброз	29	65,9±1,0	28	63,6±1,1	-3,4

*P≥0,05.

В 0-биоптатах отмечали изменения печени ишемического характера, увеличение числа гепатоцитов в состоянии вакуольной и

баллонной дистрофии. Они носили как очаговый, так и диффузный характер. Но после включения в кровоток трансплантатов печени во всех наблюдениях было обнаружено очаговое или тотальное исчезновение гликогена из цитоплазмы гепатоцитов, до реперфузии содержание гликогена в гепатоцитах было значительно выше.

После реперфузии часто выявляли нарушения гистоархитектоники печени с дискомплексацией трабекул, деструкцией синусоидов (+73,3%) прогрессирование дистрофических процессов в клетктах и коагуляционные некрозы гепатоцитов (+270%) (см.табл.13). Коагуляционные некрозы гепатоцитов были как моноцелюлярные, так и групповые с инфильтрацией гранулоцитами.

В то же время дискомплексация трабекул и единичные коагуляционные некрозы встречались и в первичных биоптатах, но значительно реже и менее выражены. Мононуклеарные инфильтраты портальных трактов были отмечены в (36,4%) до подключения печени в кровоток. После реперфузии наблюдалось увеличение интенсивности инфильтрации портальных трактов на (52,2%) за счёт появления в инфильтрате гранулоцитов. Снижение степени фиброза (-3,4%) можно объяснить особенностью инцизионных биоптатов, полученных при 0-биопсии с признаками субкапсулярного фиброза и пунктата после реперфузии взятого из более глубоких слоёв органа.

Распределение трансплантатов печени по степени тяжести реперфузионных повреждений в этой группе представлены на рисунке 60. Тяжёлые и критические реперфузионные повреждения отмечены у 20,4% реципиентов.

Результаты исследования биоптатов печени, полученных от нестандартных доноров до и после включения печени в кровоток, представлены в таблице 14.

Ишемические повреждения гепатоцитов в форме вакуолизации, отёка, баллонной дистрофии отмечены в (41,7%) первичных биоптатах, а во всех 36 наблюдениях (100%) появились после реперфузии. Гликоген в гепатоцитах был обнаружен в 33 трансплантатах печени (91,7%), после реперфузии - только в (8,3%), а в остальных трансплантатах он не определялся.

Таблица 14

Сравнительная морфологическая оценка печени до и после включения ее в кровоток, полученной от 36 нестандартных доноров

Морфологические параметры трансплантата печени (%) (Гистодиагноз):	До реперфузии		После реперфузии		Δ%
	Абс.	% M±m	Абс.	% M±m	
Ишемические повреждения	15	41,7±1,4	36	100±0,2	+140*
Наличие гликогена в гепатоцитах	33	91,7±0,8	3	8,3±0,7	-90,9*
Некрозы	12	33,3±1,3	20	55,5±1,4	+66,7*
Повреждения гисто-структуры печени	13	36,1±1,3	25	69,4±1,3	+92,2*
Ккс (крупнокапельный стеатоз.)	9	25±1,4	12	33,3±1,3	+33,2*
Мкс (мелкокапельный стеатоз)	17	47,2±1,4	23	63,8±1,3	+35,2*
Смешанный стеатоз	6	16,7±1,0	7	19,4±1,1	+16,2*
Холестаз	2	5,5±0,3	2	5,5±0,3	0
Инфильтраты портальных трактов и долек	14	38,9±1,4	18	50±1,4	+28,5*
Фиброз	19	52,7±1,4	17	47,2±1,4	-10,4

*P≥0,05.

Некрозы гепатоцитов, как проявление нарастания ишемических повреждений печени в разной степени отмечены у (55,5%) трансплантатов после подключения печени в кровоток, что составило увеличение на (+66,7%). Признаки холестаза были обнаружены в 2 наблюдениях (5,5%) 0 и 1 биоптатах. Инфильтраты портальных трактов до реперфузионных повреждений отмечены у 38,9% трансплантатов

печени, а после реперфузии отмечено увеличение на 28,5%, за счёт появления гранулоцитов.

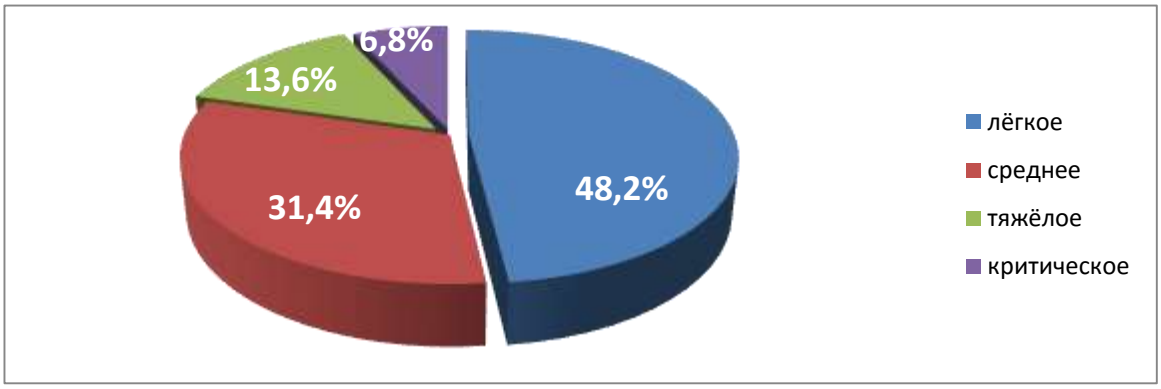


Рисунок 60. Распределение реципиентов по степени тяжести реперфузионных повреждений, получивших орган от стандартных доноров (n=44) .

У двадцати девяти реципиентов (36,2%), получивших органы от доноров со стандартными и нестандартными показателями после реперфузии морфологические изменения были минимальные. Возможно, это обусловлено коротким промежутком времени холодовой ишемии в данных наблюдениях. Тяжёлые, а также критические реперфузионные повреждения среди реципиентов, получивших орган от доноров с расширенными критериями оценки и стандартных доноров, составили 16,6%, и 20,4% соответственно.

Разница между двумя группами была отмечена в пределах статистической погрешности (см.рис.60,61). При тяжёлых и критических реперфузионных повреждениях морфологические показатели представлены центролобулярными и мостовидными коагуляционными некрозами гепатоцитов и кровоизлияниями в 3 зоне.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что крупнокапельный стеатоз в биоптатах перед получением органа,

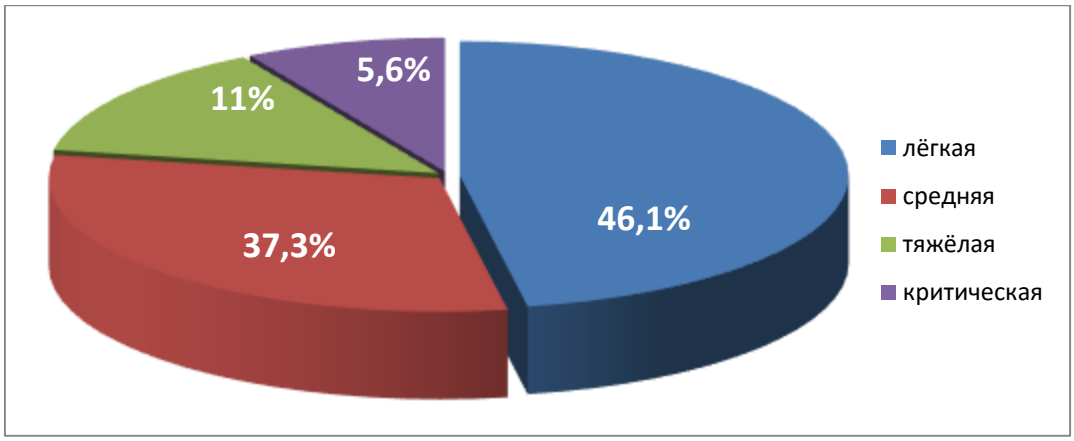


Рисунок 61. Распределение реципиентов по степени тяжести реперфузионных повреждений, получивших печень от нестандартных доноров (n= 36).

предрасполагает к ИРП, но не всегда включается в спектр изменений свойственных этому повреждению. Трансплантат с крупнокапельным стеатозом даже ≤ 30% и вакуолизацией гепатоцитов может благополучно пережить последствия РПТ, не требуя никакой специфической терапии. Но трансплантат с центолобулярным некрозом на этапе первичной биопсии должен быть отклонён. Это может быть полезным показателем оценки жизнеспособности трансплантата, но у относительно сохранного реципиента печень получает дополнительный потенциал для восстановления ишемического повреждения, что было подтверждено на основании гистологической оценке после реперфузии и другими исследователями. Степень ишемических/реперфузионных повреждений печени у реципиентов, получивших орган от доноров со стандартными и нестандартными показателями не зависела от выраженности стеатоза обнаруженного в (0-биоптатах).

6.2.Сравнительная оценка клинико-лабораторных показателей функции трансплантата печени, полученного от донора со стандартными и расширенными критериями оценки в раннем послеоперационном периоде

Наиболее сложны методы, позволяющие оценить функциональные резервы восстановления печени после трансплантации [305], особенно при использовании органов, полученных от доноров с расширенными критериями оценки. Как указывалось выше, в зависимости от качества используемого донорского пула, вся популяция реципиентов была разделена на две группы: группа **А** представлена 102 наблюдениям (44,2%) и группа **Б** из 129 реципиентов (55,8%), получивших орган от стандартных и не стандартных доноров соответственно (см.табл.1стр.60). От 8 реципиентов в послеоперационном периоде не были получены функциональные показатели в полной мере, и они были исключены из исследования. Средний возраст, пол и степень тяжести заболевания, оцениваемые по MELD, значимо не отличались друг от друга.

Следует отметить, что в группы **А** и **Б** вошли реципиенты с циррозом-раком печени, которым независимо от других показателей выставляли 24 балла по MELD. С целью ускоренного выполнения трансплантации печени их ставили в группу повышенного риска, чтобы упредить развитие опухоли до того, когда последующая операция станет весьма сомнительна. Степень ишемических /реперфузионных повреждений печени группы **А** представлена в таблице 15**.**

У 4,9% реципиентов тяжесть заболевания превышала 24 балла. Почти половина из них имела лёгкую степень повреждений. Экстремальная степень цитолиза отмечена у 8 реципиентов (7,8%),

Таблица 15

Распределение реципиентов по тяжести состояния и по клинико-лабораторным показателям, в ближайшем послеоперационном периоде, после трансплантации от стандартных доноров (Группа А) (п=102).

MELD (n=102)	**АЛТ и АСТ (мах) (ед/л)**								**МНО**				**Общий билирубин (мкмоль/л)**					
	Лег.		**Сред.**		**Тяж.**		**Крит.**		**≥ 4**		**≤ 4**		**7**		**14**		**≤21**	
	≤600		**≥600-2000**		**≤5000**		**≥5000**		**норма**		**наруш**		**хорошая**		**удовлет**		**неудов**	
	Аб	**%**	**Аб**	**%**	**Аб**	**%**	**Аб**	**%**	**Аб**	**%**	**Аб**	**%**	**Аб**	**%**	**Аб**	**%**	**Аб**	**%**
1.MELD < 12 [n=37(36,3%)]	**17**	**16,7**	**16**	**15,7**	**2**	**1,96**	**2**	**1,96**	**31**	**20,4**	**6**	**5,9**	**22**	**21,6**	**8**	**7,8**	**7**	**6,9**
2.MELD12-24 [n= 60(58,8%)]	**30**	**29,4**	**22**	**21,6**	**4**	**3,9**	**4**	**3,9**	**50**	**49**	**10**	**9,8**	**22**	**21,6**	**20**	**19,6**	**18**	**17,6**
3.MELD >24 [n=5(4,9%)]	**2**	**1,96**	**-**	**-**	**1**	**0,98**	**2**	**1,96**	**4**	**3,9**	**1**	**0,98**	**1**	**0,98**	**2**	**1,96**	**2**	**1,96**
∑=102 (100%)	**49**	**48**	**38**	**37,3**	**7**	**16,9**	**8**	**7,8**	**85**	**83,3**	**17**	**16,7**	**45**	**44,1**	**30**	**29,4**	**27**	**26,5**

Условные обозначения: MELD реципиентов перед операцией (до 12 баллов, 12-24 балла, более 24 – соответствует лёгкой средней и тяжелой степени заболевания печени). Концентрация АЛТ и АСТ (цитолитические ферменты) - характеризующие степень постишемических и реперфузионных повреждений в ближайшие 72 часа после трансплантации по пиковой величине. Легкая , средняя, тяжёлая и критическая - соответствуют пикам концентрации ферментам цитолиза. МНО- международное нормализированное соотношение представляет совокупную величину нескольких показателей свертывания крови, синтезирующих печенью, характеризуют восстановление синтетической функции трансплантата до 4 дней и больше. Билирубин, (7,14,21 дней и более)- продолжительность восстановление желчевыделительной функции до нормы.

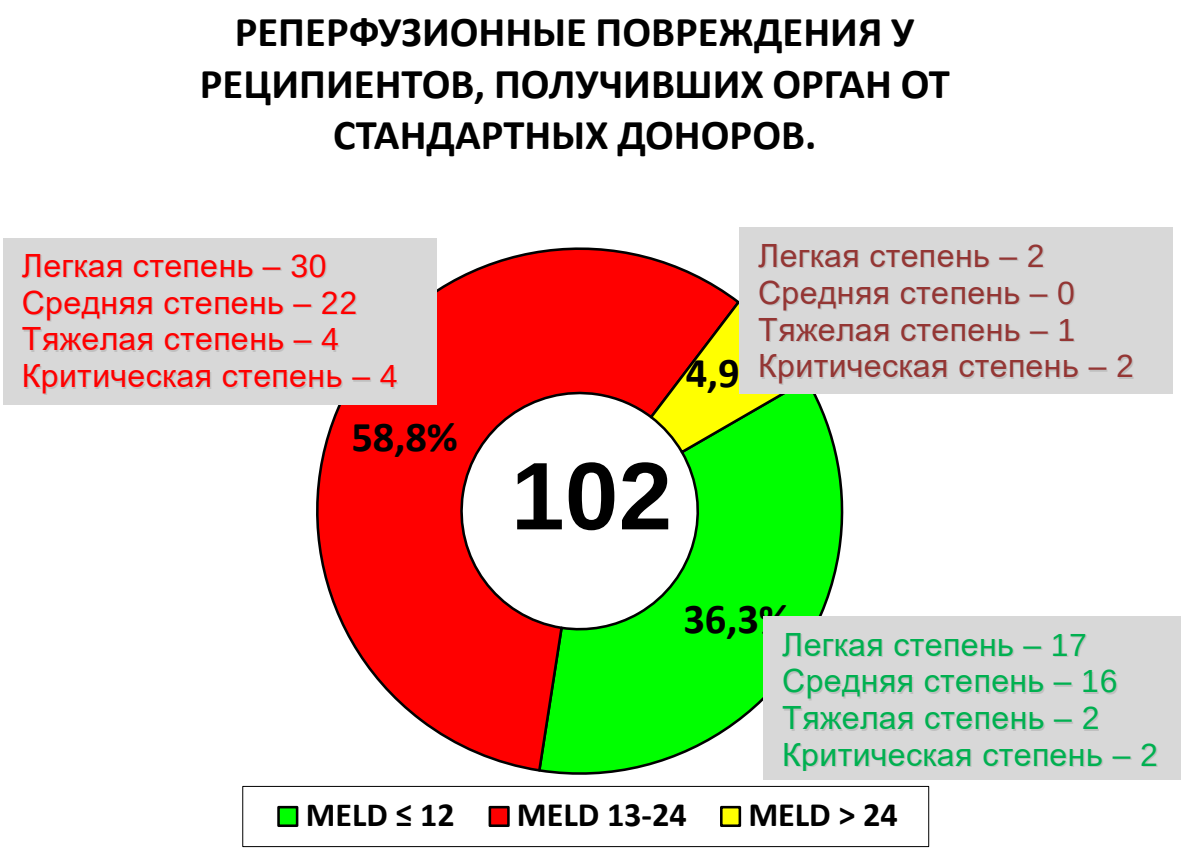


Рисунок 62. Количество и степень реперфузионных повреждений у реципиентов, получивших орган от доноров группы А.

которые равномерно распределились по всей группы А. Определяемые по пику концентраций цитолитические ферменты АЛТ и АСТ в ближайшем послеоперационном периоде в лёгкой или средней степени, отмечены у 85,3% реципиентов (см.рис. 62).

В группе **Б** показатели цитолиза в лёгкой и средней степени отмечали у 82,9% реципиентов (см.табл.13,рис.63). Как и в первой группе, у 6 реципиентов отмечен критический пик цитолиза. У 86% отмечено восстановление синтетической функции до нормы. Нормализация желчевыделительной функции, определяемая по показателю общего билирубина в сыворотки крови до 14 дней, отмечена у 59,7% реципиентов (см.рис.63).

Количество реципиентов с тяжелыми и критическими ишемическими и реперфузионными повреждениями составило 17,1%.

Таблица 16

Распределение реципиентов по тяжести состояния и по клинико-лабораторным показателям, в ближайшем послеоперационном периоде, после трансплантации от нестандартных доноров (Группа Б) . (n=129)

MELD (n=129)	**АЛТ и АСТ (мах) (ед/л)**								**МНО**				**Общий билирубин (мкмоль/л)**					
	Лег.		**Средн.**		**Тяж**		**Крит**		**≥ 4**		**≤ 4**		**7**		**14**		**≤21**	
	Абс	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**
1.MELD <12 [n=33(25,6.%)]	**13**	**10,1**	**11**	**8,5**	**6**	**4,7**	**3**	**2,3**	**28**	**21,7**	**5**	**3,9**	**17**	**13,2**	**6**	**4,7**	**10**	**7,8**
2.MELD = (12-24) [n=74 (57,4.%)]	**28**	**21,7**	**38**	**29,5**	**7**	**5,4**	**1**	**0,8**	**67**	**51,9**	**7**	**5,4**	**33**	**25,6**	**16**	**12,4**	**25**	**19,4**
3.MELD>24 [n=22(17 %)]	**7**	**5,4**	**10**	**7,8**	**3**	**2,3**	**2**	**1,6**	**16**	**12,4**	**6**	**4,6**	**3**	**2,3**	**2**	**1,6**	**17**	**13,2**
∑=129(100%)	**48**	**37,2**	**59**	**45,7**	**16**	**12,4**	**6**	**4,7**	**111**	**86**	**18**	**14**	**53**	**41,1**	**24**	**18,6**	**52**	**40,3**

Условные обозначения: MELD реципиентов перед операцией (до 12 баллов, 12-24 балла, более 24 – соответствует лёгкой средней и тяжелой степени заболевания печени). Концентрация АЛТ и АСТ (цитолитические ферменты) - характеризующие степень постишемических и реперфузионных повреждений в ближайшие 72 часа после трансплантации по пиковой величине. Легкая , средняя, тяжёлая и критическая - соответствуют пикам концентрации ферментам цитолиза. МНО- международное нормализированное соотношение представляет совокупную величину нескольких показателей свертывания крови, синтезирующих печенью, характеризуют восстановление синтетической функции трансплантата до 4 дней и больше. Билирубин, (7,14,21 дней и более)- продолжительность восстановление желчевыделительной функции до нормы.

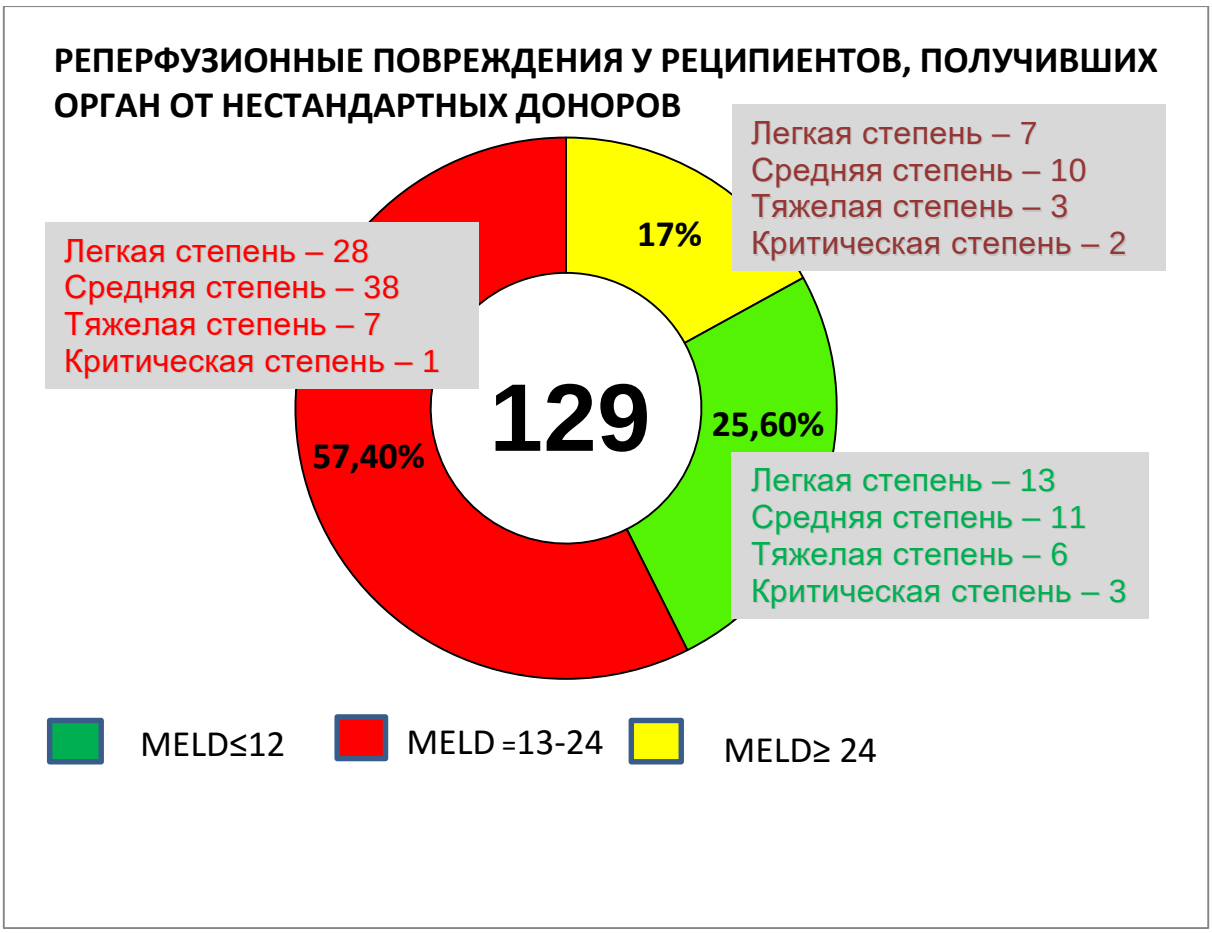


Рисунок 63. Количество и степень реперфузионных повреждений у реципиентов, получивших орган от доноров группы Б

Среди исследуемой популяции реципиентов отмечено восстановление синтетической функции и снижение ферментов цитолиза в ближайшем послеоперационном периоде, однако желчевыделительная функция восстанавливалась позднее в обеих подгруппах, но в группе **А** таких пациентов было 26,5%, а в группе **Б** - 40,3%. Возможно это обусловлено тем, что количество реципиентов, тяжесть состояния которых превышала 24 балла в группе **Б** было 17%, по сравнению с 4,9% группы **А** (таблица 15,16).

Таким образом, не смотря на использование органов от маргинальных доноров, мы не нашли увеличения тяжёлых реперфузионных повреждений и снижения восстановления синтетической функции в этой группе реципиентов. Статистически

достоверных различий между группами не выявлено ($p \leq 0,001$). Реципиенты, получившие органы от стандартных и нестандартных доноров в ближайшие 72 часа - ишемические/реперфузионные повреждения в лёгкой и средней степени отмечены у 85,3% и 82,9% и восстановление синтетической функции 85% и 86% соответственно.

6.3. Влияние интраоперационных показателей на первичную функцию трансплантата в раннем послеоперационном периоде у реципиентов, получивших орган от доноров со стандартными и расширенными показателями

Влияние продолжительности холодовой и тепловой ишемии и объёма кровопотери на частоту развития первичной дисфункции трансплантата отмечены во многих исследованиях [185,301]. Эти показатели зависят от организации работы в операционной, которая может быть изменена во время выполнения операции, что особенно важно при использовании органа от маргинального донора. Наши исследования показали - влияние продолжительности холодовой ишемии, агепатического периода и объёма кровопотери на степень реперфузионных повреждений, восстановление синтетической и желчевыделительной функции у реципиентов группа **А** и **В**. Продолжительность холодовой ишемии определяли от начала проведения холодовой консервации печени у донора до включения её в кровоток у реципиента. Кровопотерю до 1 литра крови считали лёгкой, до 3литров - средней и свыше 3 - тяжёлой (см.табл.17 и 18).

При холодовой ишемии более 6 часов в группе **А** отмечено 4-х кратное увеличение реципиентов во второй и третей подгруппе с тяжелыми и критическими реперфузионными повреждениями, по сравнению с теми, у которых этот временной интервал не превышал 6 часов (11,6% и 2,8% соответственно) (таблица 19).

Таблица 17

Распределение реципиентов по степени реперфузионных повреждений, и времени нормализации синтетической и желчевыделительной функции с учётом продолжительности холодовой ишемии, агепатического периода и потери крови в ближайшем послеоперационном периоде после трансплантации печени от 102 доноров группы А

Интраоперационные показатели			**АЛТ и АСТ (мах) (ед/л)**								**МНО**				**Общий билирубин (мкмоль/л**					
			≥600		**600-2000**		**2000-5000**		**≥5000**		**≤4**		**>4**		**7**		**14**		**≥21**	
			Легкая		**Средняя**		**Тяжёла**		**критич**		**норма**		**пролонг**		**отлично**		**хорошо**		**неудов**	
			Абс	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**
Холодовая ишемия.	**1**	**≤6ч. n=26.(25,5%)**	**13**	**12,7**	**10**	**9,8**	**2**	**1,9**	**1**	**0,9**	**22**	**21,6**	**4**	**3,9**	**16**	**15,7**	**6**	**5,9**	**4**	**3,9**
	2	**6-8ч.n=48.(47,0%)**	**27**	**26,5**	**15**	**14,7**	**2**	**1,9**	**4**	**3,9**	**39**	**38,2**	**9**	**8,8**	**15**	**14,7**	**16**	**15,7**	**17**	**16,7**
	3	**≥8 ч.n=28.(27,5%)**	**9**	**8,8**	**13**	**12,7**	**3**	**2,9**	**3**	**2,9**	**24**	**21,9**	**4**	**3,9**	**14**	**13,7**	**8**	**7,8**	**6**	**5,9**
Агепатический период.	**1**	**≥ 60 мин. n=44.**	**24**	**21,9**	**15**	**13,3**	**3**	**1,9**	**2**	**1,9**	**36**	**35,3**	**8**	**7,8**	**14**	**13,7**	**21**	**20,6**	**9**	**8,8**
	2	**60-80 мин. n=30.**	**15**	**14,7**	**11**	**10,8**	**2**	**1,9**	**2**	**1,9**	**28**	**27,5**	**2**	**1,9**	**18**	**17,6**	**5**	**4,9**	**7**	**6,8**
	3	**≤80 мин. n=28.**	**10**	**9,8**	**12**	**11,8**	**2**	**1,9**	**4**	**3,9**	**21**	**20,6**	**7**	**6,8**	**13**	**12,7**	**4**	**3,9**	**11**	**10,8**
V-обём крови (литр)	**1**	**≥1л. n=18.**	**11**	**10,8**	**5**	**4,9**	**1**	**0,9**	**1**	**0,9**	**14**	**13,7**	**4**	**3,9**	**8**	**7,8**	**4**	**3,9**	**6**	**5,9**
	2	**1-3л. n=50.**	**26**	**25,5**	**18**	**17,6**	**3**	**2,9**	**3**	**2,9**	**47**	**46,1**	**3**	**2,9**	**30**	**29,4**	**12**	**11,8**	**8**	**7,8**
	3	**≤ 3л. n=34.**	**12**	**11,8**	**15**	**13.3**	**3**	**2,9**	**4**	**3,9**	**24**	**21,9**	**10**	**9,8**	**7**	**6,8**	**14**	**13,7**	**13**	**12,7**
		∑=102 (100%)	**49**	**48**	**38**	**36,2**	**7**	**6,7**	**8**	**7,8**	**85**	**83,3**	**17**	**16,7**	**45**	**46,1**	**30**	**29,4**	**27**	**26,5**

Условные обозначения: холодовая ишемия – время от начала проведения холодовой консервации у донора при изъятии органа до включения органа в кровоток у реципиента. Агепатический период, время от пережатия воротной вены при выполнении гепатэктомии у реципиента до включения в кровоток донорского органа. V – объём кровопотери во время выполнения операции.

Таблица 18

Распределение реципиентов по пику концентрации АЛТ и АСТ, и времени нормализации синтетической и желчевыделительной функции с учётом продолжительности холодовой ишемии, агепатического периода и объёма потери крови в ближайшем послеоперационном периоде после трансплантации печени от 129 доноров группы Б

Интраоперационные показатели.			**АЛТ и АСТ (мах) (ед/л)**								**МНО**				**Общий билирубин (мкмоль/л)**					
			≥600		**600-2000**		**2000-5000**		**≥5000**		**≤4**		**>4**		**7**		**14**		**≥21 .**	
			Легкая		**Средняя**		**Тяжёлая**		**критическ**		**норма**		**пролонг**		**отлично**		**хорошо**		**неудов**	
			Абс	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**	**Абс**	**%**
Холодовая ишемия.	**1**	**≤6ч. n=43.(33,3%)**	**15**	**11,6**	**20**	**15,5**	**4**	**3,1**	**4**	**3,1**	**36**	**27,9**	**7**	**5,4**	**14**	**10,9**	**10**	**7,8**	**19**	**14,7**
	2	**6-8ч.n=57.(44,2%)**	**23**	**18,6**	**26**	**19,4**	**6**	**4,7**	**2**	**1,6**	**50**	**38,8**	**7**	**5,4**	**27**	**20,9**	**11**	**8,5**	**19**	**14,7**
	3	**≥8 ч.n=29.(22,5%)**	**10**	**7,8**	**13**	**10,1**	**6**	**4,7**	**-**	**-**	**25**	**18,4**	**4**	**3,1**	**12**	**9,3**	**3**	**2,3**	**14**	**10,9**
Агепатический период.	**1**	**≥ 60 мин. n=43.**	**19**	**14,7**	**15**	**11,6**	**8**	**6,2**	**1**	**0,8**	**42**	**32,6**	**1**	**0,8**	**15**	**11,6**	**10**	**7,8**	**18**	**14**
	2	**60-80 мин. n=44.**	**17**	**13,2**	**24**	**18,6**	**2**	**1,6**	**1**	**0,8**	**36**	**27,9**	**8**	**6,2**	**20**	**15,5**	**8**	**6,2**	**16**	**12,3**
	3	**≤80 мин.n=42.**	**12**	**9,3**	**20**	**15,5**	**6**	**4,7**	**4**	**3,1**	**33**	**25,6**	**9**	**7**	**18**	**13,2**	**6**	**4,7**	**18**	**14**
V-обём крови (литр)	**1**	**≥1л. n=20.**	**11**	**8,5**	**8**	**6,2**	**0**	**-**	**1**	**0,8**	**20**	**15,5**	**-**	**-**	**7**	**6,2**	**5**	**3,9**	**8**	**6,2**
	2	**1-3л. n=67.**	**23**	**17,8**	**34**	**26,3**	**7**	**5,4**	**3**	**2,3**	**54**	**41,9**	**13**	**10,1**	**32**	**26,4**	**12**	**8,5**	**23**	**17,1**
	3	**≤ 3л. n=42.**	**14**	**10,9**	**17**	**13,2**	**9**	**7**	**2**	**1,6**	**37**	**28,7**	**5**	**3,9**	**14**	**11,6**	**7**	**5,4**	**21**	**15,5**
		∑=129(100%)	**48**	**37,2**	**59**	**45,7**	**16**	**12,4**	**6**	**4,7**	**111**	**86**	**18**	**14**	**53**	**41,1**	**24**	**18,6**	**52**	**40,3**

Условные обозначения: холодовая ишемия – время от начала проведения холодовой консервации у донора при изъятии органа до включения органа в кровоток у реципиента. Агепатический период, время от пережатия воротной вены при выполнении гепатэктомии у реципиента до включения в кровоток донорского органа. V – объём кровопотери во время выполнения операции.

Таблица 19

Сравнительные показатели тяжёлых и критических реперфузионных повреждений, отсроченной синтетической и желчевыделительной функции реципиентов группы А и Б, получивших органы от стандартных и нестандартных доноров

Показатели, характеризующие, состояние функции трансплантата.	Группа А (стандартные доноры)					
	Холодовая ишемия		Агепатический период.		Кровопотеря.	
	≤6ч	≥6ч	≤60мин	≥60мин	≤1000	≥1000
	% M± m	% M± m	% M±m	% M±m	% M± m	% M± m
Реперфузионные повреждения (тяжелые и критические)	2,8±1,7	11,6±3,2	4,9±2,2	9,8±3	1,8±1,4	12,7±3,3
Синтетическая функция.(≥4 дня)	3,9±1,9	12,7±3,3	7,8±2,7	8,8±2,8	3,9±1,9	12,7±3,3
Желчевыделительная функция(≥21д)	3,9±1,9	22,5±4,1	8,8±2,8	17,6±3,8	5,9±2,3	20,5±4
Группа Б (нестандартные доноры)						
Реперфузионные повреждения(тяжелые и критические).	6,2±2,1	10,9±2,7	7±2,3	10,7±2,7	0,8±0,8	16,3±3,4
Синтетическая функция.(≥4 дня)	5,4±2	8,5±2,6	0,8±0,8	13,2±3	0	14±3,1
Желчевыделительная функция.(≥21д)	14,7±3,1	25,6±3,8	14±3,1	26,3±3,9	6,2±2,1	33,3±4,2

Условные обозначения: Реперфуз. (тяжелые и критические) – тяжелые и критические реперфузионные повреждения пик ферментов цитолиза ≥2000 ед., синтетическая функция(≥4 дня)- нормализация показателей МНО более 4 дней, желчевыделительная функция(.≥21д) нормализация показателей билирубина ≥ 21 дня.

Увеличение случаев с более пролонгированным периодом восстановления синтетической функции, также отмечено у реципиентов второй и третей подгруппе - до 12,7%, по сравнению с первой, где число таких случаев было 3,9% (p<0,01).Такая же тенденция сохраняется и при восстановлении желчевыделительной функции. Во второй и третей подгруппе число реципиентов с отсроченной нормализацией желчеотделения увеличилось на 22,5% по сравнению с 3,9% первой p<0,01.

При холодовой ишемии более 6 часов в группе **Б**, тяжёлые и критические реперфузионные повреждения отмечены во второй и третей подгруппе реципиентов в 10,9% случаях, по сравнению с 6,2% первой ($p<0,05$). Более продолжительный период восстановления синтетической функции определяли у 8,5% реципиентов второй и третей подгруппы, по сравнению с 5,4% наблюдений первой подгруппы ($p>0,05$). Отсроченная нормализация желчевыделительной функции отмечена у 14,7% реципиентов первой подгруппы, а во 2-ой и 3-ей в 25,6% случаях ($p<0,05$) (см. табл. 19). Влияние продолжительности агепатического периода на снижение функции также отмечены у реципиентов обеих групп (таблицы 17,18,19).

При кровопотере ≤1000мл у реципиентов группы **А** реперфузионные повреждения в тяжелой и критической степени отмечены в 1,8% наблюдений, и в 12,7% реципиентов, где потеря крови во время операции составила ≥1000мл ($p<0,05$). Пролонгированное восстановление синтетической функции трансплантата также была отмечена у 12,7% реципиентов при объёме кровопотери ≥1000мл, по сравнению с 3,9% наблюдений, где она составила ≤1000мл ($p<0,05$). Число реципиентов с более продолжительным периодом нормализации желчевыделительной функции, также было увеличено в группе пациентов с кровопотерей больше 1 литра и составило 20,6% по сравнению с 5,9%, у которых этот показатель был ≤1000мл ($p<0,05$) (см. табл. 19).

Таким образом, проведённый сравнительный анализ лабораторных, клинических и морфологических показателей реципиентов показал, что снижение времени холодовой ишемии, агепатического периода и кровопотери во время выполнения операции уменьшает число реципиентов с ишемическими и реперфузионными повреждениями, улучшает потенциал восстановления синтетической и

желчевыделительной функции среди реципиентов обеих групп. Но у реципиентов, получивших орган от нестандартных доноров при увеличении времени холодовой, тепловой ишемии и кровопотери превышающей 1000мл, восстановление функциональных резервов снижено (см.табл.19).

6.4. Влияние этиологии цирроза печени, тяжести состояния реципиента перед пересадкой органа на функцию трансплантата печени.

Существует ли кумулятивное влияние факторов этиологии заболевания печени и использования доноров с расширенными критериями оценки на послеоперационное течение реципиентов? В исследуемой популяции цирроз, индуцированный вирусным гепатитом С и В в группе **А** отмечен почти в половине случаев (48%) (см.табл. 20). У 12 реципиентов (11,7%) диагностировали цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, что было основанием для включения в группу нуждающихся в неотложной трансплантации печени. Только в двух случаях показатель MELD превышал 24 балла. У 6,9% реципиентов отмечены тяжёлые и критические реперфузионные повреждения. Нарушение синтетической и желчевыделительной функции отмечено у (9,8%) и (11,8%) реципиентов соответственно.

Двадцати трём реципиентам была выполнена трансплантация печени при алкогольном циррозе, болезни Вильсона - Коновалова, других заболеваний печени (см.табл. 20) и повторные операции.

Количество реципиентов, состояния которых было ≥ 24 балла по MELD, составило 13 наблюдений. Тяжёлые и критические реперфузионные повреждения отмечены у 4 реципиентов.

Таблица 20

Распределение пика концентраций АЛТ и АСТ, показателей синтетической и желчевыделительной функции в ближайшем послеоперационном периоде у реципиентов с циррозом печени, получивших орган от стандартных доноров (Субпопуляция А) n=102

Нозологическая форма цирроза печени.		MELD	АЛТ и АСТ (мах) (ед/л)								МНО				Билирубин (мкмоль/л)					
			легкая		средняя		тяжёлая		критич		норма		Пролог.		отлично		хорошо		удовлетвор	
			≤ 600		600- 2000		2001- 50		≥5001		≤4		≥4		≤7		≤14		≥21	
			Аб	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
ГепатитС. n= 34(33,3%)	1	MELD>12. [n=14(13,7%)]	6	5,9	6	5,9	-	-	2	1,9	10	9,8	4	3,9	7	6,9	4	3,9	3	2,9
	2	MELD=[12-24].[n=19 (18,6%)]	8	7,8	9	8,8	1	0,9	1	0,9	16	15,7	3	2,9	10	9,8	6	5,9	3	2,9
	3	MELD<24.[n=1 (0,9%)]				-	1	0,9	-	-	-	-	1	0,9	-	-	-	-	1	0,9
ГепатитВ. n= 15(14,7%)	1	MELD >12.[n=4 (3,9%)]	2	1,9	2	1,9	-	-	-	-	3	2,9	1	0,9	3	3,9	-	-	1	0,9
	2	MELD=[12-24][n=10 (9,8%)]	8	7,8	-	-	2	1,9	-	-	9	8,8	1	0,9	5	4,9	2	2,9	3	2,9
	3	MELD<24.[n=1(0,9%)]	1	0,9	-	-	-	-	-	-	1	0,9	-	-	-	-	-	-	1	0,9
Первичный билиарный цирроз. n=12 (11,8%)	1	MELD >12. [n=4(3,9%)]	2	1,9	2	1,9	-	-	-	-	3	2,9	1	0,9	3	2,9	1	0,9		
	2	MELD=[12-24][n=8(6,9%)]	5	4,9	2	1,9	-	-	1	0,9	7	6,9	1	0,9	1	0,9	4	3,9	3	2,9
Первичный склерозиру-ющий холангит. n=8 (7,8%)	1	MELD >12[n=4(3,9%)]	2	1,9	2	1,9	-	-	-	-	4	3,9	-	-	3	2,9	1	0,9	-	-
	2	MELD=[12-24] [n=4(3,9%)]	2	1,9	1	0,9	-		1	0,9	4	3,9	-	-	-	-	1	0,9	3	2,9
Аутоиммунный цирроз	1	MELD >12[n=3(2,9%)]	2	1,9	1	0,9	-	-	-	-	3	2,9	-	-	2	2,9	1	0,9	-	-
Цирроз.n=6 (5,8%)	2	MELD=[12-24] [n=3(2,9%)]	-	-	2	1,9	-	-	1	0,9	3	2,9	-	-	1	0,0	1	0,9	1	0,9

Таблица 20 (продолжение)

Нозологическая форма цирроза печени.	MELD		АЛТ и АСТ (мах) (ед/л)									МНО				Билирубин (мкмоль/л)					
			легкая		средняя		тяжёлая		критич			норма		Пролог.		отлично		хорошо		удовлетвор	
			≤ 600		600- 2000		2001- 50		≥5001			≤4		≥4		≤7		≤14		≥21	
			Аб	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%		Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Криптогенный цирроз n=4 (3, 9%)	2	MELD=[12-24][n=4(3,9%)]	1	0,9	2	1.9	1	0,9	-	-	1	0,9	3	2.9	-	-	3	2,9		1	0,9
Алкогольный цирроз n=14 (13,7%)	1	MELD>12[n=4 (3, 9%)]	3	2.9	1	0,9	-	-	-	-	4	3,9	-	-	1	0,9	2	2,9		1	0,9
	2	MELD=[12-24][n=10(9,8%)]	5	4,9	5	4,9	-	-	-	-	10	9,8	-	-	4	3,9	2	2,9		4	3,9
Болезнь Вильсона-Конова. n=3 (2,9%)	1	MELD>12 [n=2(1,9%)]	-	-	1	0,9	-	-	1	0,	1	0,9	1	0,9	1	0,9	-	-		1	0,9
	3	MELD<24[n=1 (2,9%)]	-	-	-	-	1	0,9	-	-	1	0,9	-	-	-	-	1	0,9		-	-
Другие формы заболевания печени n=3 (2,9%)	1	MELD>12 [n=2(2,9%)]	1	0,9	1	0,9	-	-	-	-	2	1,9	-	-	1	0,9	1	0,9		-	-
	3	MELD<24[n=1(1,9%)]	-	-	-	-	-	-	1	0,	-	-	1	0,9	-	-	-	-		1	0,9
Ретрансплантация. n=3 (2,9%)	1	MELD=[12-24] ([n=2(1,9%)]	1	0,9	-	-	1	0,9	-	-	2	1,9	-	-	2	1,9	-	-		-	-
	3	MELD<24 [n=1 (0,9%)]	-	-	1	0,9	-	-	-	-	1	0,9	-	-	1	0,9	-	-		-	-
		∑=102 (100%)	49	48	38	36,2	7	6,7	8	7, 8	85	83,3	17	16,7	45	46,1	30	29,4		27	26,5

Условные обозначения: другие формы заболевания 2-фульминантная печёночная недостаточность, порок развития воротной вены, альвеококкоз.

Восстановление синтетической и желчевыделительной функции в пролонгированном периоде выявлено у 1,9% и 6,9% соответственно.

У реципиентов группы **Б** цирроз, индуцированный вирусным гепатитом С и В отмечен в 51,2% наблюдений (таблица 21.), в 25 из них диагностировали сочетание цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. У 10,1% реципиентов MELD – превышала 24 балла, а у 7% в ближайшем послеоперационном периоде отмечены тяжёлые и критические реперфузионные повреждения. Нарушение синтетической и желчевыделительной функции отмечено у 3,9% и 22,5% реципиентов соответственно (см. табл. 21).

Первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный и криптогенный цирроз диагностировали у 38 реципиентов (29,5%) (см.табл.21). У реципиентов с криптогенным циррозом в трёх случаях выявлен цирроз-рак. У 6,2% отмечены тяжелые и критические реперфузионные повреждения в ближайшем послеоперационном периоде. Отсроченное восстановление синтетической и желчевыделительной функции у 4% и 11% реципиентов соответственно (табл.21). При алкогольном циррозе, болезни Вильсон-Коновалова, других заболеваний печени и повторные трансплантации были выполнены 25 реципиентам (19,4%). Количество реципиентов, состояние которых ≥ 24 балла по MELD составило 9,3%. Тяжёлые и критические реперфузионные повреждения отмечены у 3% реципиентов. Восстановление синтетической и желчевыделительной функции в пролонгированном периоде имело место у 6,4% и 7,9% соответственно (см.табл. 21).

Таким образом, сравнительная оценка функционального состояния трансплантата печени показала, что статистически достоверных отличий по количеству реципиентов с тяжёлыми, критическими реперфузионными повреждениями, и срокам нормализации

Таблица 21

Распределение пика концентраций АЛТ и АСТ, показателей синтетической и желчевыделительной функции в ближайшем послеоперационном периоде у реципиентов с циррозом печени, получивших орган от доноров из группы Б (n=129)

Нозологическая форма цирроза печени.	MELD		АЛТ и АСТ (мах) (ед/л)								МНО				Билирубин (мкмоль/л)					
			легкая		средняя		тяжёла		критич		норма		пролонг		отличне		хорошо		удовлетв	
			≤ 600		600- 2000		2001-5000		≥5001		≤4		≥4		≤7		≤14		≥21	
			Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Гепатит С	1	MELD >12[n=9(7%)]	3	2,3	5	3,9	1	0,8			9	7	-	-	3	2,3	1	0,8	5	3,9
n=48(37,3%).	2	MELD=[12-24][n=30 (23,3%)]	12	7,8	17	13,2	1	0,8	-	-	29	22,5	1	0,8	11	8,5	5	3,9	14	10,1
	3	MELD<24[n=9(7%)]	2	1,6	3	2,3	3	2,3	1	0,8	8	6,2	1	0,8	1	0,8	3	2,3	5	3,9
Гепатит В.	1	MELD>12[n=6 (4,7%)]	2	1,6	4	3,2	-	-	-	-	6	4,7	-	-	5	3,9	-	-	1	0,8
n=18(14%).	2	MELD=[12-24][n=8 (6,2%)]	5	3,9	3	2,3	-	-	-	-	7	5,4	1	0,8	4	3,2	3	2,3	1	0,8
	3	MELD<24[n=4 (3,1%)]	1	0,8			1	0,8	2	1,6	2	1,6	2	1,6	-	-	1	0,8	3	2,3
Первичный билиарный цирроз. n=16(12, 4%).	1	MELD >12 [n=8(6,2%)]	3	2,3	3	2,3	2	1,6	-	-	8	6,2	-	-	3	2,3	1	0,8	4	3,2
	2	MELD=[12-24] [n=6 (4,7%)]	1	0,8	4	3,2	1	0,8	-	-	6	4,7	-	-	1	0,8	3	2,3	2	1,6
	3	MELD<24[n=2(1,6%)]	-	-	1	0,8	1	0,8	-	-	1	0,8	1	0,8	-	-	1	0,8	1	0,8
Первичный склерозирующий холангит. n=6(4,7%).	1	MELD >12[n=3(2,3%)]	1	0,8	2	1,6			-	-	3	2,3	-	-	-	-	1	0,8	2	1,6
	2	MELD=[12-24][n=2 (1,6%)]	1	0,8	-	-	1	0,8	-	-	1	0,8	1	0,8	2	1,6	-	-	-	-
	3	MELD<24[n=1 (0,8%)]					1	0,8	-	-			1	0,8	-	-	-	-	1	0,8
Аутоиммунный	1	MELD >12[n=3(2,3%)]	2	1,6	1	0,8	-	-	-	-	3	2,3	-	-	3	2,3	-	-	-	-
цирроз n=7(5,4%).	2	MELD=[12-24] [n=4 (3,1%)]	2	1,6	1	0,8	1	0,8	-	-	3	2,3	1	0,8	2	1,7	1	0,8	1	0,8

Таблица 21 (продолжение)

Нозологическая форма цирроза печени.		MELD	АЛТ и АСТ (мах) (ед/л)								МНО				Билирубин (мкмоль/л)					
			легкая		средняя		тяжёлая		критич		норма		пролонг		отличне		хорошо		удовлетв	
			≤ 600		600- 2000		2001-5000		≥5001		≤4		≥4		≤7		≤14		≥21	
			Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Криптогенный цирроз. n=9(7%).	2	MELD=[12-24] [n=7(5,4%)]	2	1,6	4	3,2	-	-	1	0,8	6	4,7	1	0,8	4	3,1	1	0,8	2	1,6
	3	MELD<24. [n=2(1,6%)]	-	-	2	1,6	-	-	-	-	2	1,6	-	-	2	1,6	-	-	-	-
Алкогольный цирроз. n=9(7%) .	1	MELD >12 [n=3(2,3%)]	3	2,3	-	-	-	-	-	-	3	2,3	-	-	3	2,3	-	-	-	-
	2	MELD=[12-24] [n=4(3,2%)]	2	1,6	2	1,6	-	-	-	-	3	2,3	1	0,8	2	1,6	1	0,8	1	0,8
	3	MELD<24 [n=2 (1,5%)]	1	0,8	1	0,8	-	-	-	-	1	0,8	1	0,8	1	0,8	-	-	1	0,8
Болезнь Вильсона-Коновалова n=10(7,8%).	1	MELD >12 [n=2(1,6%)]	1	0,8	-	-	1	0,8	-	-	2	1,6	-	-	1	0,8	-	-	1	0,8
	2	MELD=[12-24] [n=2 (1,6%)]	1	0,8	1	0,8	-	-	-		1	0,8	1	0,8	1	0,8	1	0,8	-	-
	3	MELD<24 [n=6(4,6%)]	2	1,6	3	2,3	-	-	1	0,8	3	2,3	3	2,3	1	0,8	-	-	5	3,9
Другие формы заболевания печени n=4(3,1%).	2	MELD=[12-24] [n=2 (1,6%)]	1	0,8	1	0,8	-	-	-	-	2	1,6	-	-	1	0,8	1	0,8	-	-
	3	MELD<24 [n=2 (1,6%)]	-	-	1	0,8	1	0,8	-	-	2	1,6	-	-	2	1,6	-	-	-	-
Ретрансплантация. n=2(1,6%).	3	MELD<24[n=2 (1,6%)]					1	0,8	1	0,8	-	-	2	1,6	-	-	-	-	2	1,6
		∑=129(100%)	48	37,2	59	45,7	16	2,4	6	4,7	111	86	18	14	53	41,1	24	18,6	52	40,3

Условные обозначения: другие формы заболевания 2- фульминантная печёночная недостаточность(после резекции опухоли, гепатит В фульминантного течения) и 2 гепатоцеллюлярная карцинома.

Таблица 22

Распределение тяжелых и критических ишемических и реперфузионных повреждений, с отсроченной синтетической и желчевыделительной функции среди реципиентов, получивших орган от 105 стандартных и 129 нестандартных доноров.

Нозологическая форма цирроза печени.	**Тяжёлые и критические повреждения (мах) (ед/л)**			**МНО**			**Билирубин(мкмоль/л)**		
	Стандарт (%)	**Нестанд (%)**	**t**	**Стандарт (%)**	**Нестанд (%)**	**t**	**Стандарт (%)**	**Нестанд (%)**	**t**
	≥3дня			**≥4дня**			**≥21день**		
ГепатитС.	**4,9±2,1%**	**4,7±1,8%**	**0,07**	**7,8±2,6%**	**1,6±1,1%**	**2,2**	**6,9±2,5%**	**18,6±3,4%**	**2,8**
Гепатит В.	**1,9±1,3%**	**2,3±1,3%**	**0,2**	**1,9±1,3%**	**2,3±1,3%**	**0,22**	**4,9±2,1%**	**3,9±1,7%**	**0,37**
Первичный билиарный цирроз.	**0,98±0,9%**	**3,1±1,5%**	**1,3**	**1,9±1,3%**	**0,8 ±0,8%**	**0,72**	**2,9±1,7%**	**5,4±2%**	**0,95**
Первичный склерозирующий холангит.	**0,98±0,9%**	**1,6±1,1%**	**0,64**	**-**	**1,6 ±1,1%**	**-**	**2,9±1,7%**	**3,2±1,5%**	**0,13**
Аутоиммунный цирроз	**0,98±0,9%**	**0,8±0,8%**	**0,12**	**-**	**0,8±0,8%**	**-**	**0,98±0,9%**	**0,8±0,8%**	**0,43**
Криптогенный цирроз.	**0,98±0,9%**	**0,8±0,8%**	**0,12**	**2,9±1,7%**	**0,8±0,8%**	**2,2**	**0,98±0,9%**	**1,6±1,1%**	**0,65**
Алкогольный цирроз.	**-**	**-**		**-**	**1,6±1,1%**	**-**	**4,9±2,1%**	**1,6±1,1%**	**1,4**
Болезнь Вильсона-Коновалова	**1,9±1,3%**	**1,6±1,1**	**0,6**	**0,98±0,9%**	**3,2±1,5%**	**1,8**	**0,98±0,9%**	**4,7±1,8%**	**1,86**
Другие формы заболевания печени	**0,98±0,9%**	**0,8±0,8%**	**0,12**	**0,98±0,9%**	**-**	**-**	**0,98±0,9%**	**-**	**-**
Ретрансплантация.	**0,98±0,9%**	**1,6±1,1**	**0,4**	**-**	**1,6±1,1%**	**-**	**-**	**1,6±1,1%**	**-**

Условные обозначения: стандарт- реципиенты получившие орган от стандартных доноров, нестанд- реципиенты, получившие орган от нестандартных доноров. билирубин –восстановления нормальных показателей билирубина.

синтетической функции не выявлено у реципиентов получивших орган от оптимальных доноров и доноров с расширенными критериями оценки. Результаты сравнения реципиентов разных нозологических групп также не установили статистически значимых отличий (P>0.05) (см.табл.22), но желчевыделительная функция у реципиентов получавших субоптимальные органы была снижена (p<0,001).

Сочетание факторов риска, обусловленных тяжестью состояния реципиента и органа полученного от маргинального донора, приводит к снижению возможности восстановления желчевыделительной функции в ближайшем послеоперационном периоде. Использование органов от субоптимальных доноров для реципиентов с высоким риском увеличивает количество осложнений.

Глава 7.
ПОСТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ

С улучшением исхода операций, увеличивается возраст реципиентов и количество донорских органов, пригодных для трансплантации, однако и увеличивается риск осложнений. Эта проблема остаётся наиболее актуальной в связи с использованием органов полученных от маргинальных доноров. В изученном контингенте реципиентов среди посттрансплантационных осложнений наблюдались тромбоз печёночных артерий и воротной вены, билиарные осложнения, а также инфекционно-септические состояния.

7.1. Тромбоз печёночных артерий и воротной вены в ближайшем послеоперационном периоде

У тринадцати реципиентов (5,4%) в ближайшем послеоперационном периоде диагносцирована окклюзия сосудов печени: у 6(2,5%) тромбоз печёночных артерий и у 7 (2,9%) тромбоз воротной вены. Средний возраст реципиентов 45±7 лет, а средний возраст доноров составил 39±5 лет. Установившаяся практика лигирования *a. gastroduodenais* во время выполнения артериального анастомоза важна для предотвращения обкрадывание кровотока у трансплантата и нами выполнена в 98,0% наблюдений.

Показанием для операции в одном случае послужила печёночная недостаточность, после расширенной резекции печени по поводу метастатического её поражения. Цирроз, индуцированный вирусом гепатита С - в 8-х наблюдениях; аутоиммунный, первичный билиарный цирроз, и 2-е реципиентов с болезнью Вильсона-Коновалова составили ещё 4-е наблюдения. Степень тяжести заболевания реципиентов только в двух случаях по MELD была выше 24 балла (см.табл.23). Гепаторенальный синдром отмечен в 4 наблюдениях, объём кровопотери во время операций составлял от 800 до 3300 мл.

Диагноз тромбоза сосудов печени был выялен в ближайшем послеоперационном периоде только у 10 реципиентов. В четырёх случаях диагностирован пристеночный тромбоз воротной вены, который не вызывал критических нарушений кровоснабжения печени и консервативная терапия была успешной.

Таблица 23

Распределение случаев тромбоза артерии и воротной вены среди реципиентов, получивших орган от стандартных и нестандартных доноров (n=13).

Параметры		Стандартный донор(n=6)	Нестандартный донор(n=7)
Состояние реципиента	1.MELD < 12	1	1
	2. MELD12-24	3	5
	3.MELD >24	2	1
Функция трансплантата печени	Реперфузионные повреждения (АЛТили АСТ)	у 2- х (>5000ед/л)	у 2- х (>5000ед/л)
		у 1 (<5000ед/л)	у 3- х (<5000ед/л)
		у1 (<2000 ед/л)	у 2- х (<2000)ед/л
		у2-х (<600 ед/л)	-
	Синтетическая функция (МНО)	1(+)	4(+)
		5(-)	3(-)
	Желчевыделительная функция билирубин (мкмоль/л)	0	4(+)
		6(-)	3(-)
Повторные операции		3(+)	3(+)
		3(-)	4 (-)
Летальность		3(+)	4(+)
		3(-)	3(-)

Обозначения:(-)нет функции. (+)есть функция.

В трёх наблюдениях тромб перекрывал полностью воротную вену. У одного с помощью операции кровоток был восстановлен, но пациент умер от печёночной недостаточности, а двум другим по тяжести состояния операции не выполняли, и они умерли в ближайшем послеоперационном периоде от печёночной

недостаточности, сепсиса и тотального некроза гепатоцитов (см.рис. 64 В.Г).

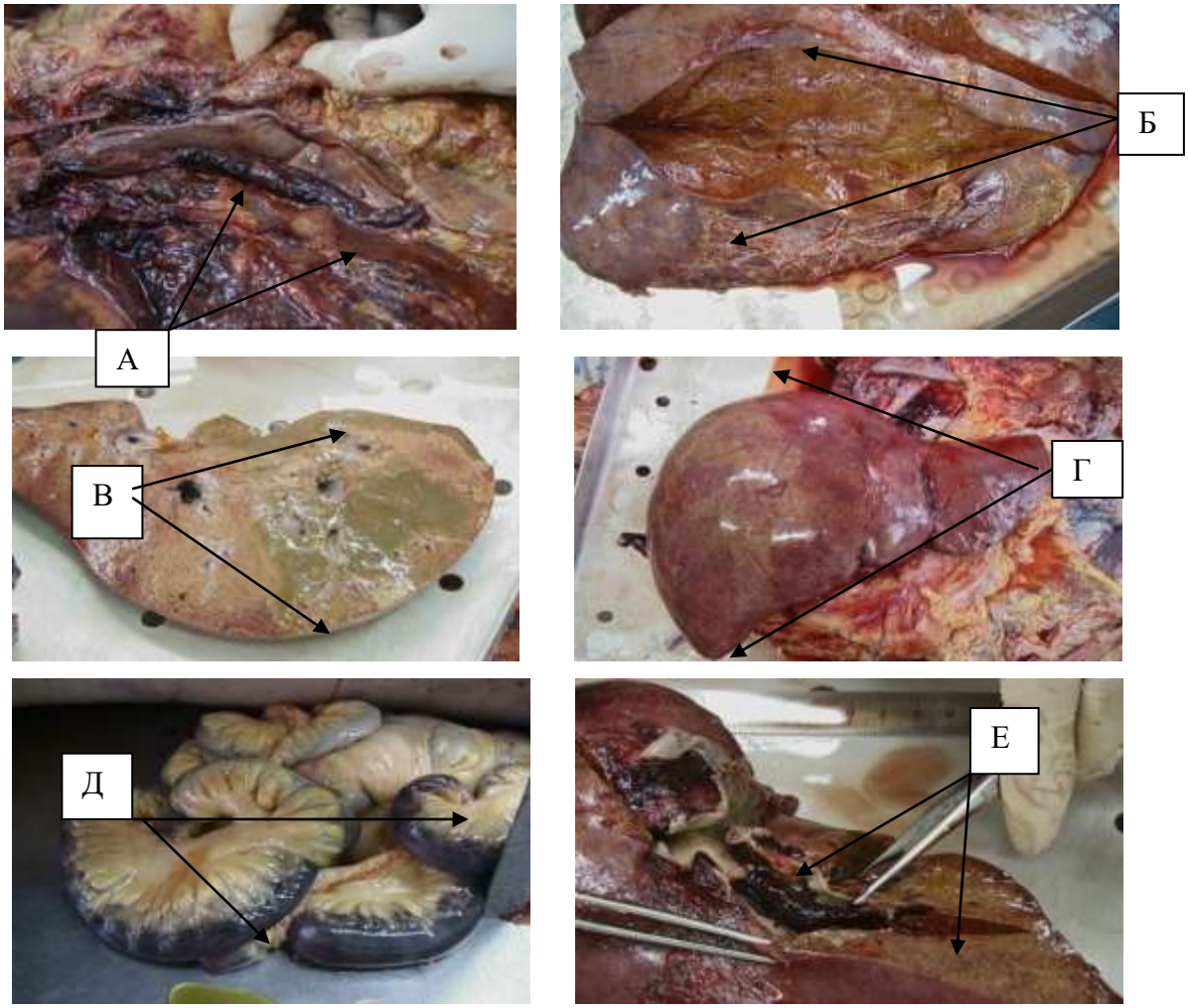


Рисунок 64. Тромбоз воротной вены (секционный материал). *А.Тромбоз воротной вены (тромб в просвете сосуда). Б. Вид печени на секции через 15 дней после операции (не отмечено разграничения участков некроза) В.Очаг некроза вокруг воротной вены. Г. Тотальный некроз печени (изменён цвет правой и левой доли). Д Застойное венозное кровенаполнение тонкой кишки, вызванное тромбозом воротной вены. Д. Тромбоз левой воротной вены.*

Тромбоз печёночных артерий в 3-х случаях выявлен в ближайшем послеоперационном периоде, а в одном через 1,5 месяца. В двух случаях тромбоз артерии был диагностирован только на секции (см.рис.65.А.В). Двум было выполнено реваскуляризация артерий, и одному консервативная терапия, которые оказались успешными и одному выполненная повторная пересадка печени, которая эффекта не дала.

Технические ошибки при выполнении артериального анастомоза (отслоение интимы, избыточная длинна реконструированной артерии печени, стеноз анастомоза, обкрадывание кровотока у трансплантата) - привели к тромбозу в четырёх наблюдениях.

Ранняя диагностика тромбоза артерий печени и реваскуляризация обеспечивали адекватное кровоснабжение и разрешали ситуацию. Поэтому ангиография, выполненная в трёх наблюдениях, обеспечила не только достоверность диагноза, но и ускорило устранение окклюзии и является «золотым стандартом» диагностики.

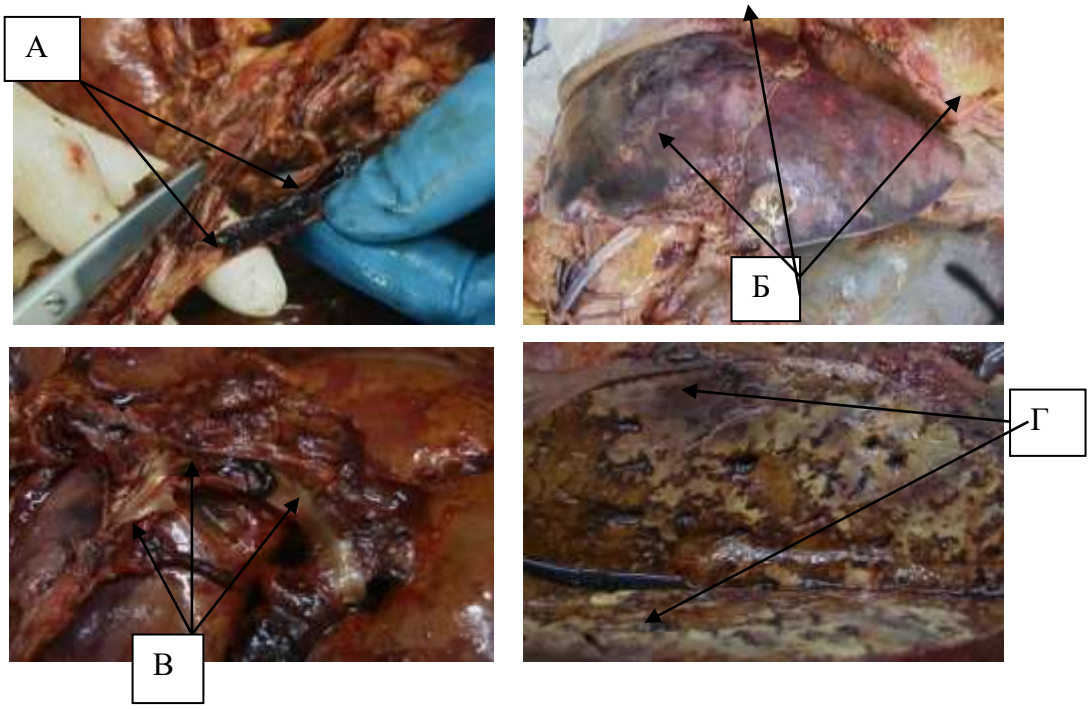


Рисунок 65. Тромбоз печёночной артерии. *А. Тромб в просвете левой печёночной артерий. Б. Обширные зоны некроза трансплантата печени (последствие тромбоза артерии). В. Тромбоз воротной вены. Г. Обширные зоны некроза после тромбоза печёночной артерии, которые распространяются на всю толщу трансплантат печени (последствие тромбоза воротной вены).*

Тяжёлые и критические реперфузионные повреждения выявлены у 7 реципиентов, у которых также были снижены показатели восстановления синтетической и желчевыделительной функции (см.табл.23). Тромбоз воротной вены снижал выживание

реципиентов, но ретрансплантацию не выполняли из-за отсутствия органа. Дефицит донорских органов не позволяет надеяться на быстрые повторные операции, а выполненные их в более позднее время сопровождалось сепсисом, который не оставлял шансов на выживание пациентов.

Таким образом, тромбоз печёночных артерий и воротной вены, является грозным осложнением, требующих срочных мер для восстановления проходимости сосудов. У тринадцати реципиентов в ближайшем послеоперационном периоде выявлена окклюзия сосудов печени. В данную категорию вошли реципиенты, которые получили органы, как от стандартных, так и нестандартных доноров. Не отмечено влияния факторов риска донора, как на увеличение послеоперационных осложнений, так и на количество умерших реципиентов. Интра- и пострансплантационный контроль проходимости сосудов позволял заблаговременно выявлять и устранять дефекты сосудистой техники, обеспечить восстановление кровотока и снизить количество тяжёлых осложнений в раннем послеоперационном периоде. Как показано в таблице 23, летальность в ближайшем послеоперационном периоде, составила при тромбозе печёночных сосудов 7 случаев 2,9%. При тромбозе артерии 1,7% и 1,3% при тромбозе воротной вены (4 и 3 из 231 соотвественно).

7.2. Билиарные осложнения в ближайшем послеоперационном периоде

Среди исследуемой популяции, состоящей из 231 реципиента, билиарные осложнения выявлены в 44 наблюдениях (19%). Средний возраст пациентов составил 44,2 ± 11,9 лет, а средний возраст доноров 40,4 ± 11,7 лет. Для билиарной реконструкции использовали ББА (билиобилиарный анастомоз) конец – в – конец 196 (84,8%), или ГЕА (

(гепатоеюноанастомоз) на петле тонкой кишки, изолированной по Ру – 35(15,2%). Первые 6 ББА формировали на Т-дренаже, в последующем его не применяли. Желчеотводящий анастомоз выполняли рассасывающейся мононитью диаметром 5/0 или 6/0. При этом в 64 наблюдениях билио-билиарые соустья формировали непрерывным швом, в 126 - узловым, и в 6 – комбинированным, что в процентном соотношении составило 32,7%, 64,3% и 3% соответственно от всех выполненных ББА. Следует отметить, что с декабря 2009 при формировании ББА непрерывным швом, мы используем наружный обвивной шов, техника выполнения которого, аналогична методике сосудистого шва. ГЕА чаще формировали узловым швом (30 из 35), и значительно реже – непрерывным (3 из 35). В процентном соотношении данные показатели для ГЕА составили 91,4% и 8,6% соответственно. Показанием к формированию ГЕА служили значительное несоответствие диаметров анастомозируемых донорского и реципиентского участков холедоха, наличие в анамнезе первичного склерозирующего холангита, а также желчеотведение при ретрансплантации печени. Ближайшие результаты оценивали по числу и характеру осложнений, развившихся в послеоперационном периоде, используя для диагностики УЗИ, МРТ, динамическую гепатобилисцинтиграфию, фистулохолангиографию и лабораторный мониторинг.

Несостоятельность билиарных анастомозов выявлена у 11 больных (4,8%). Как показал ретроспективный анализ, ББА оказались несостоятельны в 8 наблюдениях, что составило 3,5 % всех желчеотводящих соустий. В общей популяции ББА процент их несостоятельности оказался равен 4,1% (8 из 196). Из 8 случаев несостоятельности ББА, 7 анастомозов были сформированы узловым швом, 1 – комбинированным (см.табл.24).

Таблица 24

Частота возникновения несостоятельности билиарных анастомозов при различном типе желчеотведения

Вид желчеотводящего анастомоза.	Всего		Несостоятельность			
			Нет		Есть	
	абс	%	абс	%	абс	%
ББА	196	100	188	95,9	8	4,1
БДА	35	100	32	91,4	3	8,6

Частота несостоятельности ББА в каждой группе (в зависимости от техники шва) составила: 5,6% (7 из 126) - для узлового шва и 16,7% (1 из 6) – для комбинированного метода. Следует отметить, что случаев несостоятельности ББА, сформированных наружным обвивным швом в наших наблюдениях не отмечено.

Билиодигестивные анастомозы (БДА) оказались несостоятельны в 3 случаях, что составило 1,4 % от всех анастомозов или 8,6% от всех БДА (3 из 35). Статистически достоверных различий в частоте несостоятельности билиарных соустий в двух группах не выявлено при p=0,13 (см.табл.24).

Среднее время наступления несостоятельности составило 14±7,8 дней. Примечательно, что лишь в 3 из 11 наблюдений данного осложнения, клинические проявления желчеистечения развились в течение первой недели послеоперационного периода. В остальных случаях несостоятельность желчеотводящих анастомозов выявлялась в более поздние сроки (максимально – на 30 сутки после операции). В 7 из 11 наблюдений клиническая картина несостоятельности характеризовалась формированием наружного желчного свища, средний суточный дебит желчи составил 622 ± 112,7мл.

Таблица 25

Частота возникновения стриктур желчных протоков
при различном типе желчеотведения

Вид желчеотводящего анастомоза	Всего		Стриктура желчных протоков			
			Нет		Есть	
	абс	%	абс	%	абс	%
ББА	196	100	171	87,2	25	12,8
БДА	35	100	27	77,1	8	22,9

Стриктуры желчных протоков развились у 33 пациентов (14,3%): стриктуры ББА составили 12,8% (25 из 196), стриктуры БДА – 22,9% (8 из 35) всех желчеотводящих анастомозов. Ориентируясь на мировой опыт, мы классифицировали стриктуры по двум основным признакам: по виду облитерированного соустья (ББА или БДА) и по характеру стриктуры: анастомотические или неанастомотические (см.табл.26).

Ретроспективный анализ показал, что в группе пациентов с БДА стриктуры встречались чаще, чем в группе ББА (12,8% и 22,9% соответственно) p= 0,18.

Таблица 26

Несостоятельность и стриктуры ББА и БДА после ОТП

Несостоятельность		Без стриктуры	Анастомотическая стриктура	Диффузный тип	Всего
ББА	Нет	171	15	2	188
	Есть	1	7	0	8
	Итого	**171**	**23**	**2**	**196**
БДА	Нет	24	4	4	32
	Есть	3	0	0	3
	Итого	**27**	**4**	**4**	**35**

Изучая влияние техники шва ББА на частоту возникновения стриктур, установлено, что в 6 случаях анастомоз был сформирован

непрерывным швом, в 12 - узловым, в 1- комбинированным. Различия в группах были статистически недостоверны (p= 0,5).

В 7 (63,6%) из 11 наблюдений несостоятельности желчеотводящих соустий в последующем отмечен стеноз зоны анастомоза, при этом все 7 указанных случаев стеноза относились к группе пациентов с ББА.

Таким образом, частота возникновения анастомотических стриктур после перенесенной несостоятельности ББА составила 87,5% или 7 из 8 (p= 0,0001, таблица 26). В группе пациентов с БДА подобной закономерности выявлено не было (p= 0,56, см. табл. 24). По характеру и локализации все посттрансплантационные стриктуры желчных протоков распределялись на анастомотические и неанастомотические. Так, в 27 из 33 наблюдений (81,8%) стеноз локализовался в области желчеотводящего анастомоза, в 6 случаях (18,2%) стриктуры носили диффузный характер, поражая вне- и внутрипеченочный отдел желчного дерева. Доля диффузных стриктур у пациентов со стенозами ББА составила 8% (2 из 25), в то время как в группе пациентов со стриктурами БДА этот показатель равнялся 50% (4 из 8), p=0,003.

В трех наблюдениях стриктуры желчных протоков развились на фоне нарушения артериальной гемодинамики трансплантата, при этом в одном случае тромбоз печёночной артерии развился в ближайшем послеоперационном периоде, в двух других - спустя три месяца после операции. В первом наблюдении стриктура классифицировалась как локальная (группа ББА), в остальных - стриктуры были диффузными (группа пациентов с БДА). Факторы донора, его возраст, пролонгированное время холодовой ишемии, тяжесть реперфузионного повреждения трансплантата не оказали

статистически достоверного влияния на частоту возникновения стриктур желчных протоков (см.табл. 27).

Таблица 27

Распределение билиарных стриктур в зависимости от представленных показателей

Исследуемый параметр	Билиарные стриктуры		Значение p
	нет	есть	
Возраст донора < 50 лет	176	24	0,68
Возраст донора ≥ 50 лет	55	9	
Доноры со стандартными показателями.	102	13	0,07
Доноры с нестандартными показателями.	129	20	
Ишемические и реперфузионные повреждения в лёгкой степени	97	14	0,9
Ишемические и реперфузионные повреждения в средней степени	97	14	
Ишемические и реперфузионные повреждения в тяжёлой и критической степени	37	5	
Время холодовой ишемии < 8 ч.	174	23	0,58
Время холодовой ишемии ≥ 8 ч.	57	10	

Летальность, индуцированная билиарными осложнениями, составила 5,2% (12 из 231). Три пациента погибли при явлениях несостоятельности желчеотводящего анастомоза, трое больных - в результате билиарного сепсиса на фоне анастомотической стриктуры. Еще шесть пациентов умерли в результате билиарного сепсиса и печеночной недостаточности на фоне диффузного поражения желчных протоков.

Таким образом, частота билиарных осложнений после ОТП равна 19%, то есть каждая пятая операция сопровождается тем или иным осложнением со стороны желчных путей. В нашем опыте показатели

гемодинамики донора, возраст донора, время холодовой ишемии, тяжесть реперфузионного повреждения не влияли на частоту возникновения билиарных осложнений. В группе пациентов с БДА билиарные осложнения возникали в два раза чаще. Однако, необходимо учесть, что в трех наблюдениях стриктуры желчных протоков были обусловлены нарушением артериальной гемодинамики в трансплантате, при этом у двух пациентов желчеотводящий анастомоз был представлен билиодигестивным соустьем. Несостоятельность желчеотводящего соустья является фактором риска возникновения стриктуры билиобилиарного анстомоза. В то же время мы не имели ни одного случая несостоятельности ББА при формировании его обвивным наружным швом, и только в 1,5% наблюдений стриктуры ББА в раннем послеоперационном периоде, что значительно реже, чем при формировании анастомоза узловым швом, где этот показатель составил 4,8%.

7.3. Инфекционные осложнения после трансплантации печени

Нами накоплен определенный опыт по лечению инфекционных осложнений раннего послеоперационного периода. Перитонит диагностировали при определении микроорганизмов в аспирированной жидкости из брюшной полости, или при содержании в асцитической жидкости полиморфонуклеарных клеток больше чем 250 кл/мл, в сочетании с гипертермией определяли и другие клинические признаки характерные для этого заболевания. Билирубинемию при критическом стенозе билиарного анастомоза и субфебрильной температуре рассматривали как гнойный холангит. Лёгочный инфильтрат и лихорадка с кашлем или гипоксией, а в плевральной жидкости, в бронхоальвеолярном лаваже или в гемокультуре выявляли наличие болезнетворных микроорганизмов - определяли как пневмонию.

Эритему или гнойное отделяемое из послеоперационной раны при необходимом хирургическом вмешательстве и проведении антибактериальной терапии, диагностировали как раневую инфекцию. Сепсис рассматривали как системное воспаление с функциональным изменениями органов и тканей, с некупируемой интоксикацей и наличием очагов инфекции. При этом поражался эндотелий, снижалась органная перфузия и доставка кислорода к пересаженному органу, вызывая гипоксемию и вторичное его повреждение. Инфекционное осложнение у реципиента считали значимым, если оно сопровождалось лихорадкой, ознобом, не купирующейся гипотонией, связанной с известным источником.

Исследованы 225 реципиентов, у 92 (40,3%) из них в раннем послеоперационном периоде были выявлены инфекционные осложнения. Вся популяция реципиентов разделена на две группы: (группа I – с инфекционными осложнениями, и для сравнения группа II – без инфекционных осложнений). Основным показанием для выполнения операции у реципиентов обеих групп служили циррозы вирусного гепатита С и В.

Наиболее распространенным осложнением были лёгочная инфекция: пневмония 44,5% наблюдений, билиарная инфекция – холангит - 20,7% случаев, абдоминальная инфекция - перитонит 17,4% наблюдений, энтероколит и раневая инфекция 3,3%, 5,4% случаев соответсвенно. Герпес обнаружен у 6,5 % и кандидоз в 2,2% реципиентов (см.табл.28). Следует отметить, что среди реципиентов, у которых первично определяли только одну форму инфекционного осложнения, в дальнейшем в 29,3% выявляли два или более очага инфекции, например: перитонит и пневмонию, холангит и раневую инфекцию.

Таблица 28

Характеристика инфекционных осложнений

Инфекционные осложнения	Источник первичной инфекции N=92 (100%)		Сочетание нескольких источников инфекции N=27 (29,3%)		Сепсис N=28 (30,4)	
	Абс	% M± m	Абс	% M± m	Абс	% M± m
Перитонит	16	17,4±2,4	9	56,2±5,8	9	56,2±5,8
Холангит	19	20,7±2,2	9	47,4± 5,8	5	26,3±8,1
Энтероколит	3	3,3±6,9	1	33,3±20,5	0	-
Пневмония	41	44,5±1,2	6	15±6,5	15	37,5±3,3
Ран. инфек.	5	5,4±4,8	2	40±34,6	0	-
Герпес.	6	6,5±4,6	0	-	0	-
Кандидоз.	2	2,2±2,1	0	-	0	-

Самое тяжёлое осложнение - сепсис был выявлен у 28 реципиентов (30,4%). Заболевание проявлялось лихорадкой, лейкоцитозом, некупирующиеся гипогликемией, лактатемией, выраженным ацидозом, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью и сопровождалось индуцированной дисфункцией трансплантата. В ближайшие 72 часа отмечали высокие показатели ферментов цитолиза, нарушение синтетической и желче - и мочевыделительной функции и в половине наблюдений развитие полиорганной недостаточности.

В таблицах 29 и 30, последовательно приведены данные ретроспективного анализа встречаемости различных факторов, влияющих на развитие этих осложнений. В исследуемой популяции

Таблица 29

Демографические показатели доноров и реципиентов исследуемой популяции - 225 наблюдений

Исследуемые показатели	Реципиенты с инфекционными осложнениями N=92		Реципиенты без инфекционных осложнений N=133		**t**	**P**
	Абс	M± m %	Абс	M± m %		
Средний возраст реципиентов (max-min)	41,6±11,7 (16 -62)		42,3±10,7 (18-67)			
Средний возраст доноров (max-min)	38,6±10,7 (19-60)		39±11,1 (21-67)			
Количество мужчин среди реципиентов	50	54,3±1	77	57,9±0,6	3	≤0,001
Количество мужчин среди доноров	63	68,5±0,7	95	71,4±0,5	3,2	≤0,001
Несовместимость по полу - пар донора и реципиента	43	46,7±1,2	60	43,6±0,9	2,1	≥0,055
Несовместимость по группе крови – пар донора и реципиента	3	3,3±6,9	2	1,5±9,8	0,08	≥0,1
Количество используемых доноров с расширенными критериями оценки	45	48,9±1	57	42,9±0,9	4	≤0,001

инфекционные осложнения в раннем послеоперационном периоде не зависели от возраста доноров и реципиентов (см.табл.29).Соотношение мужчин и женщин среди реципиентов и доноров с инфекционными осложнениями и без них, также не влияло на частоту этого осложнения (p≤0,001). Инфекционные осложнения чаще отмечены у пар донор-реципиент с несовместимостью по полу (p≥0,055). Учитывая незначительное количество наблюдений пары донор – реципиент несовместимых по группе крови, делать какой-либо вывод невозможно, - необходимы дальнейшие исследования. Количество трансплантатов полученных от доноров с расширенными критериями оценки среди реципиентов с инфекционными осложнениями и без них также значимо не отличалось в обеих группах p≤0,001 (см. табл. 29).

Таблица 30

Распределение инфекционных осложнений среди 225 реципиентов после трансплантации печени в зависимости от этиологии цирроза печени

Показания для выполнения операций	Реципиенты с инфекционными осложнениями N=92		Реципиенты без инфекционных осложнений N=133		**t**	**P**
	Абс	M± m %	Абс	M± m %		
Цирроз индуцированный вирусом гепатита С + НСС	11		16			
Цирроз индуцированный вирусом гепатита С.	37	40,2 ±1,3	41	30,8±1,1	5,5	≤0,001
Цирроз индуцированный вирусом гепатита В+ НСС.	2		5			
Цирроз индуцированный вирусом гепатита В+D.	8		5			
Цирроз индуцированный вирусом гепатита В+D+С.	0		4			
Цирроз индуцированный вирусом гепатита В	16	17,4±2,4	20	15±2,4	0,6	≥0,1
Критогенный цирроз +НСС.	0		3			
Критогенный цирроз	3	3,3±6,9	10	7,5±2,8	0,12	≥ 0,1
Первичный билиарный цирроз	10	10,9±3,2	21	15,8±1,8	1,32	≥0,1
Первичный склерозирующий холангит	7	7,6±4,2	7	5,3±3,3	0,42	≥0,1
Аутоимунный цирроз	5	5,4±4,9	8	6±4,3	0,092	≥0,1
Алкогольный цирроз+ НСС	0		1			
Алкогольный цирроз	6	6,5±4,7	17	12,8±2,03	2,45	≥0,05
Болезнь Вильсона-Коновалова	7	7,6±4,1	4	3,0±4,9	0,75	≥0,1
Болезнь Бадди - Киари	1	1,1	0	0	0	-
Другие формы заболевания	0	0	5	3,8±4,3		-

Отмечена тенденция к увеличению инфекционных осложнений у 57,6% реципиентов в ближайшем послеоперационном периоде, цирроз которых обусловлен вирусным гепатитом С и В (p≤0,05). При других формах цирроза не отмечено значимого различия между группами сравнения (см.табл.30). Для выполнения операций у всех было больше чем одно показание. Реципиенты, тяжесть состояния которых оценивалась по MELD от 13 до 24 баллов, с предшествующими

операциями на брюшной полости, с кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода, с выраженной билирубинемией, - чаще страдали инфекционными осложнениями (р ≤0,001) (см. табл. 30) .

Таблица 31

Распределение инфекционных осложнений среди 225 реципиентов после трансплантации печени в зависимости от состояния реципиента и интраоперационных осложнений

Наименование	Реципиенты с инфекционными осложнениями N=92			Реципиенты без инфекционных осложнений N=133		
Тяжесть состояния реципиентов оцениваемая в MELD в баллах [0-40]						
MELD ≤ 12	39	42,4±1,3	31	26,3 ±0,93	0,67	≥0,1
MELD = (13-24)	43	46,7±1,2	87	65,4±0,7	4,96	≤0,001
MELD ≥24	10	10,9±3,2	15	11,3±3	0,95	≥0,1
Сопутствующие заболевания у реципиентов до выполнения трансплантации						
Сахарный диабет	19	20,7±2,2	14	10,5±2,3	3,2	≤0,001
Гепаторенальный синдром	18	19,6±2,3	24	18±1,6	0,57	≥0,1
Асцит	21	22,8±2	19	14,3±1,9	3	≤0,001
Предшествующие операции на брюшной полости	16	17,4±2,4	9	6,8±3	2,7	≤0,001
Кровотечение из вен пищевода	16	17,4±2,4	8	6±3,1	2,8	≤0,001
Малегнизация.	13	14,1±2,7	25	18,8±1,6	1,4	≥0,1
Тромбоз воротной вены.	7	7,6±4,1	6	4,5±3,9	0,53	≥0,1
Билирубинемия ≥100.	34	36,9±1,3	56	42,1±0,9	3,2	≤0,001

Тромбоз воротной вены, злокачественные новообразования и даже гепаторенальный синдром не влияли на увеличение этих осложнений (см.табл.31). Сопутствующие заболевания сахарный диабет, использование заместительной почечной терапии после

трансплантации, предшествующие операции на брюшной полости и применение антибиотиков перед трансплантацией, проводимая терапия при отторжении также увеличивали риск инфекционных осложнений. Из таблицы 31 видно, что сахарный диабет, асцит и предшествующие операции на брюшной полости, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, диализ до и после

Таблица 32

Распределение инфекционных осложнений среди реципиентов в зависимости сложности выполняемой операции и осложнений в раннем послеоперационном периоде

Наименование	Реципиенты				**P**
	с инфекционными осложнениями (n=92)		без инфекционных осложнений (n=133)		
	Абс	% M± m	Абс	%M±m	
Время холодовой ишемии трансплантата ≤ 8 часов	33	35,9±1,4	39	29,3±1,2	≤ 0,001
Время агепатического периода ≤80 мин.	37	40,2±1,34	51	38,3±1,3	≥ 0, 1
Кровопотеря ≤ 4000мл во время операции.	26	28,3±1,7	16	12±1	≤0,001
Тяжелые и критические реперфузионные повреждения в раннем п\о периоде	25	27,2±1,8	14	10,5±2,3	≤ 0,001
Релапоротомия	26	28,3±1,8	5	3,8±4,38	≤0,001
Активные методы детоксикации	47	51,1±1,1	13	9,8±2,4	≤0,001
Пульсотерапия	21	22,8±2,1	9	6,8±3	≤0,001
Отторжение в раннем п\о периоде	12	13±2,9	6	4,5±3,9	≥ 0, 1
Билиодигистивный анастомоз	19	20,7±2,4	12	9±2,2	≤0,001

трансплантации, кровопотеря во время операции ≤4 литров, билиодигестивный анастомоз увеличивали частоту инфекционных осложнений (p≤ 0.001).

Не отмечено какой-либо связи между этими осложнениями и проводимыми режимами иммуносупрессии, включая и продолжительность использования стероидов (см.табл.32). Время

агепатического периода не влияла на увеличение осложнений у реципиентов, но при продолжительной холодовой ишемии они встречались чаще (p≤0.001) в послеоперационном периоде (см.табл.32).

Распределение факторов риска среди разных форм инфекционных осложнений представлено в таблице 33. Так повторные

Таблица 33

Распределение факторов, влияющих на инфекционные осложнения у больных после трансплантации печени

Инфек. осл.	Кол-во. N=92	Релап. N=27	Зам .п\тер N=48	Пульсот. N=20	Диабет N=19	Кровоп N= 26
Перитонит	16 (17,4%)	12(75%)	13(81,2%)	5(31,3%)	2(12,5%)	5(31,3%)
Холангит	19 (20,7%)	9(47,4%)	7(36,8%)	4(21,1%)	4(21,1%)	5(26,2%)
Энтероколит	3 (3,3%)	0	1(33,3%)	1(33,3%)	0	0
Пневмония	40 (43,5%)	6(15%)	25(62,5%)	5(12,5%)	11(27,5%)	16(40%)
Ран. инфек.	5 (5,4%)	0	0	4(75%)	1(25%)	0
Герпес	6(6,5%)	0	2(33,3%)	0	0	0
Кандидоз	2(2,2%)	0	0	1	1	0

Обозначения: Релап- повторная операция на брюшной полости после выполнения трансплантации печени. Зам. п\тер.- заместительная почечная терапия. Пульсо- т. – болюсное внутривенное введение кортикостероидов при остром отторжении или при подозрении на отторжение. Диабет- сахарный диабет как сопутствующее заболевание реципиента. Кровоп – объём кровопотери превышающий 4000 мл во время выполнения операции.

операции на брюшной полости были выполнены 75% реципиентам с перитонитом, 47,4% - с холангитом и 15% - с пневмонией. Активные методы детоксикации проводились 81,2%, 36,8,% и 62,5% реципиентам соответственно. Пульсотерапию, по поводу отторжения в раннем послеоперационном периоде, выполняли 31,3% реципиентам при перитоните (5 из 16), 21,1% при холангите (4 из 19), в 12,5% при пневмонии (5 из 40) и раневой инфекции в 80 % случаях (4 из 5) (см.табл.33). Из-за малого количества реципиентов с энтероколитом,

исследовать факторы, влияющие на частоту этого заболевания, не представилось возможным.

Кровопотеря ≤ 4000 мл во всех трёх группах отличалась не значительно, хотя сопутствующее заболевание – сахарный диабет чаще наблюдали в группе реципиентов с абдоминальными инфекциями (холангитом и перитонитом). Пульсотерапия при выявлении признаков отторжения выполнялась также чаще этим пациентам.

Тип и характеристика инфекции полученной из образцов реципиентов с инфекционными осложнениями. Среднее время для развития инфекции после пересадки органа составляло от 7 до 15.6 дней. Из 92 случаев инфекционных осложнений, у 15 (16,3%) реципиентов получены мономикробные инфекции, и у 44(47,8%) были полимикробные штаммы, и у 33(35,8%) получить микроорганизмы не представилось возможным. Наиболее часто встречаемые микроорганизмы были*: Enterococcus faecalis, Klebsiella Pneumoniae, Staphylococcus aureus, Candida albicans* (см.табл.34). Из всех 190 инфекций, 142 (74,7%) полученных из брюшной полости, высеянных из мокроты или бронхоальвеолярного лаважа и послеоперационной раны, были устойчивы ко многим лекарственным препаратам, в том числе к ванкомицину и митициллину, тиенаму, ципрофлоксацину. Резистентность к антибиотикам менялась. До 2003 года *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenus, Enterococcus faecalis Kl. Pneumoniae, Entero-bacteraceae* - высевали у большинства реципиентов.

С 2006 года микрофлора изменилась и высевали *Pseudomonas aeruginosa. Staphylo-coccus spp,* а с 2010 года *Acinetobacter spp, Staph.coag(-).* Следует отметить, что почти в (80%) случаях дополнительно определяли грибы рода Candida. Подобная же тенденция наблюдалась и у реципиентов выживших после

инфекционных осложнений. У многих реципиентов не было традиционных признаков или симптомов инфекции. Но лейкоцитоз

Таблица 34

Виды микроорганизмов полученных из брюшной полости, интраоперационной раны, дыхательных и мочеполовых путей и подключичного катетера

Микроорганизмы:	Количество	
	n=142	100%
Kl. Pneumoniae.	17	11,9
Streptococcus	15	10,6
Enterobacter sup.	7	4,9
Lactococcus spp	3	2,1
Acinetobacter spp.	9	6,3
Staph.coag(-)	8	5,6
Staphylococcus aureus	16	11,2
Staphylococcus spp –	5	3,5
Pseudomonas aeruginosa-	4	2,8
Enterococcus faecalis -	23	16,2
E.Coli-	11	7,7
Candida albicans	5	3,5
НГОБ	2	1,8
Enterococcus aerogenes	17	11,9

был самым распространенным клиническим показателем. Больше чем у половины реципиентов не выявлено определенного антибиотического режима, лихорадку определяли только у 72 % реципиентов. У 31,5% пациентов была выраженная бактериемия и сепсис. Инфекционные осложнения: перитонит, холангит и энтероколит, среди реципиентов составили 41,3%, пневмонию 43,3 %, и остальные: герпес, раневая инфекция и кандидоз. Первично выявленный холангит, перитонит или пневмония в последующем осложнялись сочетанием этих осложнений, что способствовало развитию полиорганной недостаточности, сепсису и дисфункции трансплантата.

Причиной смерти неинфецированных реципиентов стали тромбоз воротной вены, артерии, инфаркт миокарда,

диссеминированная коагулопатия и первичное нефункционирование трансплантата. У пациентов с инфекционными осложнениями уровень летальности составил 23,9%, половина из них погибли в первые 2 недели, а остальные в последующие дни (см.табл. 35).

Таблица 35

Локализация и исход инфекционных осложнений у реципиентов после трансплантации печени

Инфекционные осложнения	Всего	Летальность (сутки)						Выживае-мость	
		≤ 15		≤30		≤90			
		Кол.	%	Кол.	%	Кол.	%	Кол	%
Абдоминальная инфекция	38 (41,3%)	4	10,5	1	2,6	3	7,9	30	79,8
Пневмония	40 (43,5%)	7	17,5	3	7,5	4	10	26	65
Раневая инфекция	5 (5,4%)	0	0	0	0	0	0	5	5,4
Герпес	6 (6,5%)	0	0	0	0	0	0	6	6,5
Кандидоз	2 (2,2%)	0	0	0	0	0	0	3	2,2
Итого	92	11		4		7		70	76,1

Таким образом, наибольший уровень смертности приходился на первые две недели послеоперационного периода. У реципиентов, погибших в течение 14 дней, источником инфекции в 50% случаев были лёгкие и брюшная полость. Сепсис-индуцированную дисфункция трансплантата по типу септического шока отмечали у всех этих реципиентов. Более чем половине из них отмечались тяжёлые и критические реперфузионные повреждения, которые в последующем снижались, но восстановление синтетической и желчевыделительной функции не отмечали. Ранние инфекционные осложнения в течение 30 дней значимо влияли на смертность, тогда как от 30 до 60 дней прогноз на выживание у реципиентов был лучше, но хуже по сравнению с пациентами контрольной группы (P <0.001). Сахарный диабет, асцит и предшествующие операции на органах брюшной

полости, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, диализ до и после трансплантации, кровопотеря во время операции более 4 литров, билиодигестивный анастомоз, антибактериальная терапия до операции влияли на увеличение инфекционных осложнений.

Инфекционные осложнения в значительной степени способствовали развитию вторичной дисфункции или не функционированию трансплантата. Это ещё более увеличивало послеоперационную летальность. Но использование доноров с расширенными критериями оценки не является фактором риска послеоперационных осложнений и не влияет на их увеличение.

Заключение

Очень немного найдётся областей медицины, которые за короткий промежуток времени получили столь широкое и успешное развитие как трансплантация печени. И как каждое успешное начинание - это привело к значительному увеличению операций, которое очень скоро столкнулось с острым дефицитом доступных органов. Несмотря на удвоение выполненных трансплантаций печени в последнее десятилетие в мировой практике, сохраняется высокий уровень летальности реципиентов ожидающих орган. Летальность среди реципиентов, ожидающих пересадку печени в России, составляет 57,4% [6].

Единственным стабильным источником органов остаётся использование маргинальных, субоптимальных или нестандартых доноров. Естественно, обращение к этой категории доноров не является альтернативой использования стандартных доноров, но они несомненно представляют важный дополнительный ресурс для получения органов, и их использование во многом определит будущее развитие трансплантологии.

Но использование таких доноров без учёта их особенностей может негативно повлиять на исход операции и значительно ухудшить результаты. Развитие программы трансплантации печени в НИИ СП им.Н.В. Склифосовского дало уникальную возможность провести методологические параллели при лечении пациентов, получивших органы от стандартных и маргинальных доноров. Для повышения эффективности трансплантации печени были использованы новые методологические подходы, повышающие потенциальные возможности восстановления органов. Исследование функции трансплантатов печени у реципиентов, получивших органы от

стандартных и маргинальных доноров, а также их восстановление, осложнения или их отсутствие в раннем послеоперационном периоде у реципиентов представляются весьма актуальным и перспективным.

С сентября 2000 по декабрь 2012 года было обследовано 302 донора, от которых получили 239 трансплантатов печени пересаженных 231 реципиенту. В изученном контингенте ста девяносто донорам (80%) были выполнены операции по поводу основного заболевания в нейрохирургическом отделении, и 49 (20%) из-за тяжести и бесперспективности оперативного вмешательства операции не выполняли. Среднее время от начала заболевания и до констатации смерти доноров составило (4 ± 3,5дней).

После выполнения «разъединительного теста» шестичасовой период ведения потенциального донора очень важен, так как позволял определить возможности использования органов, проводить взвешенную и активную терапевтическую поддержку с учётом его состояния. Состояние донора оценивали на основании данных истории болезни, медицинского и социального анамнеза. Отмечали возраст, вес, рост, пол, группу крови, продолжительность пребывания в реанимационном отделении, количество используемых вазопрессоров и других лекарственных средств для стабилизации гемодинамических показателей, применявшихся в реанимационном отделении. Отмечали изменения переменных показателей: дозу вазопрессорной поддержки, концентрацию натрия, ферментемию и т.д. . Полиурию, вызванную несахарным диабетом, - как следствие синдрома недостаточности секреции антидиуретического гормона и гиперосмолярности, гипотонию, нарушение электролитного баланса - отмечали у 80 % доноров.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости у донора выполняли в 56 случаев (25%). Это позволило определить

возможные патологические признаки печени и других органов, размеры селезёнки, печени, диаметры воротной и полой вен и т.д.

В зависимости от показателей характеризующих признаки донорского пула и качества полученных органов, вся донорская популяция была разделена на стандартных и нестандартных доноров. В нестандартную группу вошли доноры с расширенными критериями оценки, у которых эти показатели превышали допустимые.

Своевременное обеспечение адекватной интенсивной и корригирующей терапии направленной на коррекцию гемодинамики и системы гомеостаза у потенциальных доноров печени позволили значительно улучшить показатели донорского пула за счёт нормализации переменных показателей стандартных и нестандартных доноров.

Таким образом, предложенный комплекс организационных и реанимационных мероприятий: своевременное оповещение о наличии потенциального донора, участие реаниматолога лечебно-профилактического учреждения во время диагностики и его ведение и активно проводимая интенсивная и корригирующая терапия ,позволили увеличить прибавку пула стандартных доноров на 200% и значительно улучшить показатели нестандартных доноров.

Обеспечение безопасности реципиента и прогнозирование приемлемой функции трансплантата после использования печени от доноров с «расширенными критериями», требует тщательного контроля со стороны хирургов-трансплантологов. Печень оценивали по цвету, размеру, эластичности, блеску, плотности, типу кровообращения, наличию или отсутствию атеросклеротических бляшек в артерии и признакам стеатоза, качеству паренхимы, консистенции, признакам ишемии и краям долей печени. Мы учитывали весь комплекс изменений и с их учётом определяли

окончательный вывод о пригодности трансплантата. При выявлении отёчности во время изъятия органов по согласованию с кардиологами, нефрологами, использовали мочегонные препараты, которые позволяют достаточно быстро уменьшить отёк и улучшить визуальную характеристику трансплантата.

Для визуальной характеристики органа использовали 12 параметров, с помощью которых оценивали качество печени как стандартного, так и донора с расширенными критериями. Нами предложена бальная система визуальной оценки качества печени. Каждый из перечисленных факторов соответствовал 0,5 балла. Обнаружение их во время получения трансплантата снижало оценку органа, так при выявлении 2 или 3 признаков она снижалась до 4 или 3,5 баллов соответственно. Органы с количеством баллов 0-1 получали оценку отлично, от 1,5-2 балла - хорошо, и от 2,5-3 – удовлетворительно.

После проведения экспертной оценки, визуальную оценку «отлично» имели 108 трансплантат (45,2%), 103 «хорошо» (43,1%) и «удовлетворительно» 28 донорских органов (11,7%). Так как решался самый главный вопрос, может ли этот орган, с учётом полученных данных, обеспечить метаболические потребности потенциального реципиента, для которого он забирается, то визуальная экспертная оценка позволяла выявить повреждения и отказаться от использования такого органа, не дожидаясь результатов биопсии. Будет ли трансплантат функционально состоятелен после имплантации? При положительном ответе, бригада трансплантологов работающая с реципиентом подаёт его в операционную на трансплантацию. В сомнительных случаях выполняли биопсию, и микроскопическое исследование позволило получить морфологическую оценку трансплантата.

Самой частой и нежелательной патологией донорской печени является жировая дистрофия, выявляемая более чем в 60%, клинически она характеризуется прогрессивным повышением АЛТ и АСТ, лактатом, аммиаком при увеличении степени стеатоза после подключения трансплантата в кровоток [88,208,240]. Около 50 % хирургов-трансплантологов из Великобритании никогда не используют гистологическую оценку как основную в процессе принятия своих решений о пригодности трансплантата [158,159]. Следует иметь в виду, что изменчивость гистологической оценки на разных участках органа, затрудняет стандартизацию биопсии. Согласно данным UNOS в США, использование срочной биопсии проводиться только в 27,8% случаев [53], что позволяет сделать предположение, что трансплантат печени, обследованный хирургами визуально, в большинстве случаев используется без контрольной биопсии.

Наши исследования показали, что экспертная оценка, основанная на визуальном осмотре, довольно надежна при определении тяжёлой степени стеатоза, но часто не в состоянии обнаружить умеренную или среднюю формы жировой дистрофии. Точность экспертной оценки трансплантата печени, по данным ряда авторов, составляет 71 % для выраженного, 46 % для среднего и только 17 % для умеренного стеатоза [102]. В наших наблюдениях эффективность визуальной оценки составила 65,6% при выраженном крупнокапельном стеатозе.

При этом очаговый мелкокапельный стеатоз (Мкс) визуально определить достаточно сложно. Даже при тотальном и субтотальном Мкс отсутствует и характерный желтоватый оттенок, и закругленные края при нормальных или незначительно увеличенных размерах печени. Многие трансплантологи считают, что трансплантаты с

мелкокапельным стеатозом (Мкс) меньше подвержены ишемическим/реперфузионным повреждениям, а также лучше функционируют, чем с крупнокапельным стеатозом (Ккс) [108,342,356]. Однако существует и другая точка зрения на Мкс, как на тяжёлый патологический процесс - митохондриальную цитопатию, возникающую под воздействием ишемических и токсических факторов [6,32,72].

По результатам нашего исследования биопсия позволила получить морфологическую оценку трансплантата. Но методика окрашивания депарафинированных срезов гематоксилином и эозином очень часто приводила к высокому уровню ложноположительных результатов из-за невозможности идентификации вакуолей в цитоплазме гепатоцитов [110,159,246]. Хотя окрашивание гематоксилином и эозином имеет низкую чувствительность по сравнению со специальными красителями на липиды, но именно она чаще всего используется во всем мире [355]. Используемая нами методика окраски замороженных срезов на липиды красным жирным «О» является наиболее информативной и даёт точное представление о масштабе и характере жировой дистрофии печени [5,14].

Мы считаем, что биопсия важна для выявления любой формы стеатоза. При средней и умеренной степени она аргументировано дает возможность не отказываться от органа, тем самым увеличить донорский пул. В спорных случаях, когда на основании визуального осмотра не удается решить вопрос о качестве органа, выполнение срочного гистологического исследования печени донора позволяет хирургу принимать правильное решение. Она реально увеличивала количество органов из той категории трансплантатов, которые при визуальной оценке хирургами «выбраковывались». Но морфологическое исследование необходимо выполнять в кратчайшие

сроки, поскольку снижение времени холодовой ишемии при стеатозе, является предпосылкой снижения частоты первичной дисфункции трансплантата.

Таким образом, биопсия печени донора, демонстрируя неизменённую гистологию или крупнокапельный жировой стеатоз до 50%, прогнозировала хорошую послеоперационную функцию трансплантата. Печень с выраженным жировым стеатозом больше 50% или отёчной дистрофией со сниженной функцией должна использоваться с большой осторожностью. Сравнительно небольшое количество трансплантатов с выраженным крупнокапельным стеатозом 3,4%, используемых в нашем исследовании не показало значительных изменений в увеличении ферментов цитолиза, как и в ухудшении восстановления синтетической и желчевыделительной функции. Однако выводы об использовании трансплантатов печени с выраженным крупнокапельным стеатозом делать пока рано.

Предложенная нами комплексная система оценки качества органа при трансплантации печени апробирована и позволила увеличить донорский пул на 9,4%. Поэтому биопсия должна выполняться, как обязательная процедура, даже если она занимает время и может продлить холодовую ишемию.

Традиционная методика, используемая у гемодинамически стабильного донора со стандартной анатомией сосудов печени, обеспечивает качественное получение всех органов. Но критерии оценки донора постоянно расширяются. Состояние гемодинамики донора может измениться в реанимационном отделении, при транспортировке или во время выполнения операции. Для спасения органов от тепловой ишемии необходимо совершенствовать технические возможности, приспосабливая их к специфике состояния донора и его анатомическим особенностям, которые могут быть

критическими: аневризма, выраженный атеросклероз, атипичное ветвление артерий гепатопанкреато-дуоденальной области, неконтролируемая остановка сердца и т. д. . [319,360,362].

Если принять во внимание, что аномальное кровоснабжение печени отмечено у каждого третьего донора [141,172]: добавочная правая печёночная артерия выявляется до 10 – 17% наблюдений, у 1% доноров кровоснабжение печени осуществляется только от верхней брыжеечной артерии [140], - то вероятность хирургической ошибки при изъятии органов возрастает, особенно при нестабильной гемодинамике или остановке сердца. Аномальное кровоснабжение печени в нашей исследованной популяции было отмечено у 89 доноров (37,2%).

В отличие от методик, предложенных R. Busuttil и G. Klintmalm (2005г.) и A. Baransky (2009г.) [73,93], перед изъятием мы определяли тип кровообращения печени. С учётом анатомических ориентиров, выделяли элементы печёночно-двенадцатиперстной связки, чревного ствола или верхней брыжеечной артерии. Анатомические ориентиры помогали быстрее выявить особенности ветвления артерий, которые позволили выстроить последовательность манипуляций при выделении сосудов гепатопанкреато-дуоденальной области, перестроиться даже при нарушении гемодинамических показателей, что исключало повреждение аберрантных ветвей печени даже в исключительных случаях.

Следует отметить, что доноры, имеющие аберрантную левую печёночную артерию, отходящую от левой желудочной артерии, составили 36 наблюдений (15,1%). Достаточно легко определяли эту артерию, проходящую через малый сальник, в одном наблюдении их дыло две, их сохраняли. Чаще всего отмечали аберрантную левую печёночную артерию, отходящую от левой желудочной артерии, от

диафрагмальной артерии (n=1) , от чревного ствола (n=4) и от аорты (n=2). У 29 доноров (12,1%), это была левая добавочная печёночная артерия, а в 7 случаях (3%) - основная левая печёночная артерия. Сочетание левой и правой добавочной артерии встречали в 12,1% наблюдений.

При выделении левой аберрантной печёночной артерии сохраняли её устье, расположенное на левой желудочной артерии, на диафрагмальной артерии или на аорте. Их выделяли вместе с чревным стволом до аорты, и после отсекали на единой аортальной площадке.

Артериальное кровоснабжение печени только от верхней брыжеечной артерии отмечено у 8 доноров (3,3%). Некоторые из них проходили через головку поджелудочной железы, что представляло определённые трудности при получении этого органа для трансплантации. Низкое деление общей печёночной артерии на правую и левую отметили у 12 доноров (5,7%), желудочно-двенадцатиперстная артерия отходила от левой печёночной артерии.

Отсутствие общей печёночной артерии в типичном месте и формирование воротной вены выше головки поджелудочной железы позволяло предположить, что единственным источником артериального кровоснабжения печени в данном случае является верхняя брыжеечная артерия. Её определяли рядом с верхней брыжеечной веной и выше головки поджелудочной железы, где формировалась воротная вена.

Правую аберрантную артерию печени или другое сосудистое ветвление панкреатодуоденальной области при нестабильных показателях артериального давления или остановке сердца пальпаторно определить не возможно [73]. Выделение аберрантной правой печёночной артерии, отходящей от верхней брыжеечной

артерии, может значительно осложнить получение трансплантата поджелудочной железы и в этом случае, особенно при наличии общего русла аберрантной печёночной артерии с нижней передней или нижней задней поджелудочно-двенадцатиперстными артериями. Поэтому необходимо обсудить возможные варианты операции с хирургами, ответственными за изъятие поджелудочной железы и определить пути получения обоих органов, включая и изъятие обеих органов «en blok», что позволяет лучше сохранить сосуды необходимые при имплантации реципиентам.

Два источника артериального кровоснабжения печени встречали значительно реже и составили 26 случаев (10,9%). Почти все аберрантные правые печеночные артерии отходили от верхней брыжеечной артерии – 24 наблюдения (10,1%), от селезёночной артерии и самостоятельно от аорты (0,8%). У одного аберрантная правая печёночная артерия отходила от аорты, а её устье располагалось между чревным стволом и верхней брыжеечной артерией.

Три источника артериального кровоснабжения печени определили у трёх реципиентов, что составило 1,3% наблюдений. В трёх случаях печень получала артериальное кровоснабжение от чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. И дополнительно, у одного донора от диафрагмальной артерии, у второго и третьего от левой желудочной артерии, устья которых располагались выше чревного ствола.

Быстрое получение органов от донора без хирургических повреждений – главное требование к хирургам, изымающих органы. Четыре условия помогают избежать повреждения органов: анатомические ориентиры гепатопанкреато-дуоденальной области, последовательное выделение печёночно-двенадцатиперстной связки и

ретропортального пространства, техника выделения органов и сосудов и хорошее знание анатомии человека.

Разработанная методика обеспечивала оптимальные возможности для получения органов брюшной полости. Использование ориентиров анатомии сосудов и последовательность манипуляций их выделения позволили стандартизовать этапы операции, что значительно сокращало время получения органа, увеличивая резервы восстановления органов полученных от маргинальных доноров, минимизировало хирургические ошибки. Если выделение сосудов представляло опасность повреждения других органов или отмечали кровотечение из повреждённого крупного сосуда, манипуляции останавливали и быстро выполняли холодовую перфузию, а после продолжали операцию уже на бескровном операционном поле.

Недостаток донорских органов особенно ощутим в детской возрастной группе. Сложное кровоснабжение печени и вариационное строение желчных протоков требует различных технических решений при разделении печени на два полноценных трансплантата [27,352]. Мы имеем сравнительно небольшой опыт по получению двух трансплантатов печени от одного донора. Нами выполнено три таких операции, что составило 1,3% от всей используемой популяции доноров. Возраст используемых доноров не превышал 35 лет, причем все другие показатели оставались стандартными.

Число таких операций из года в год растёт, особенно, в тех странах, где имеется проблема донорского трупного органа и существует полная ясность, как получить трансплантаты высокого качества [213,216]. Нами представлен первый по разделению печени “in situ.” по классическому способу. Противопоказаниями для выполнения таких операций служат: отсутствие бифуркации

портальной вены или выраженные артериальные и билиарные аномалии, не позволяющие получить два трансплантата. Мы не выполняли холангиографию для визуализации желчных протоков, рекомендуемую рядом исследователей [304]. Разделение по представленной методике печеночных трансплантатов позволяло детально исследовать ворота печени, выявлять и сохранять желчные протоки, снизить время холодовой ишемии и избежать кровоточивости на границе разделения обеих трансплантатов после подключения их в кровоток. Использовали только стандартных доноров, состояние которых позволяло выполнить эти манипуляции в условиях операционной.

Выполнение таких операций увеличивает донорский пул, хотя при этом остаётся ряд нерешённых вопросов: риск несостоятельности этих трансплантатов для обоих реципиентов; одинакова ли анатомическая значимость и физиологическая полноценность; не нарушается ли этическая сторона использованием таких органов у пациентов, не относящихся к категории экстренных. Недостаток этой методики - связан с удлинением времени изъятия органа, что может неблагоприятно отразиться на качестве других трансплантатов полученных от такого мультиорганного донора и усложнения техники имплантации, так как приходилось выполнять реконструктивные вмешательства на более тонких структурах больше подверженных хирургическим ошибкам.

Таким образом, несмотря на небольшое число наблюдений, можно особо отметить, что разделение печени на два трансплантата, пригодных взрослым и детям, позволяет расширить донорский пул и даёт единственную возможность на получение донорского органа для ребёнка у нас в стране.

Доноры с небьющимся сердцем (ДНС) – это пока не реализованный потенциал и не только в нашей стране, который позволит увеличить донорский пул до 25-42 % [184,202,210]. Причина недостаточности или дисфункции печеночного трансплантата, полученного от этой категории доноров, обусловлена продолжительностью тепловой ишеми, снижение которой значительно улучшает качество изъятых органов [150].

С этой целью нами использовалась быстрая и супербыстрая методика с нашей модификацией у гемодинамически нестабильных доноров и после внезапной остановки сердца во время транспортировки в операционную или в реанимационном отделении, при перекладывании донора на операционный стол или во время выполнения операции на любом её этапе. Быстрый и супербыстрый способы получения органов отличаются только тем, что в первом случае остановка сердца случалась во время лапоротомии или после её, а все последующие манипуляции сводились к проведению холодовой перфузии органов. При остановке сердца у донора в реанимационном отделении, во время транспортировки или перекладывании на операционный стол, проводили эффективный массаж сердца, вентиляцию на 100% кислороде и вводили в центральную вену до 50000 ед. гепарина. Бригада хирургов выполняла канюляцию аорты или общей бедренной артерии, которая обеспечивала доставку охлаждённого консервирующего раствора ко всем органам брюшной полости. В 8% наблюдениях использовали быструю методику и в 3,3% супербыструю, которые позволили сохранить 27 органов и получить полноценные трансплантаты.

Нами впервые предложены новые организационно - тактические мероприятия и последовательность их выполнения в случае остановки сердца, которые позволяли одному хирургу и

реаниматологу в условиях реанимации выполнять манипуляции, направленные на снижение времени тепловой ишемии, обеспечение сохранности функции органов и увеличение пула мультиорганных доноров. Супербыструю методику использовали в случае остановка сердца до лапаротомии, например в реанимации. Канюлировали общую бедренную артерию, через которую охлаждали органы и отправляли донора в операционную. Согласованное и последовательное выполнение манипуляций бригадой хирургов, ревизия и оценка органов после проведения холодовой консервации даже в условиях атипичной анатомии сосудов печени обеспечивала трансплантаты хорошего качества. Совместная работа реаниматологов, трансплантологов и морфологов позволяла снизить время холодовой ишемии и сохранить функциональные резервы органов.

Получение печени и поджелудочной железы от одного донора ещё более усложняло задачу и увеличивало время выполнения операции, что не вписывается в классическую схему получения органов. Нами выполнено 46(19,2%) изъятий печени и поджелудочной железы, в 8 наблюдениях (3,3%) при атипичном строении панкреатодуоденальной зоны и только 4-х случаях использовали методику изъятия органов единым блоком.

Предложенная нами методика позволяла обеспечить быстрое изъятие обоих органов, исключала их механические повреждения, а новые реконструктивные операции на артериях гепатопанкреато-дуоденальной области давали возможность обеспечить кровообращение печени и поджелудочной железы, сохраняя артерии даже при аномальном их ветвлении. Получение органов единым блоком уменьшает время операции, по сравнению с «in situ» технологией, особенно при быстром и супербыстром изъятии

органов, и аномальных вариантах ветвления сосудов панкреато-дуоденальной области.

Изъятие комплекса, состоящего из нескольких органов, практически не отличается от получения печени и поджелудочной железы единым блоком (1наблюдение). Ограниченное выделение структур печеночно-двенадцатиперстной связки “in situ” снижает механические повреждения поджелудочной железы. Предложенный нами доступ к аорте выше почечных артерий с отсечением ножек диафрагмы и чревного сплетения на уровне Винслова отверстия, способствует сохранению аберрантных артерий и сосудов кровоснабжающих печень и головку поджелудочной железы отходящих от аорты, так необходимых для полноценного функционирования пересаженного комплекса.

Использование охлаждающих и консервирующих растворов для сохранения органа является одним из основополагающих условий для восстановления функции трансплантатов в послеоперационном периоде. Температура ≥ 4˚С в статических условиях способствует повышению метаболической активности, истощению АТФ, увеличению концентрации молочной кислоты и повреждению митохондрий, что приводит к тяжёлым паренхиматозным и эндотелиальным повреждениям. Температура ≤ 4˚С, (например при 0˚С) может заморозить печень и привести к некрозу. Стандартная рекомендуемая температура для холодовой консервации должна соответствовать +4˚С.

Проведение холодовой консервации органов «in situ», требовало согласованных действий всех хирургов участвующих в операции. Основной объём охлажденного консервирующего раствора проводили через аорту. Перед реперфузией консервирующего раствора, внутривенно вводили 25000 -50000 IU гепарина (300 IU/кг)

через центральную вену, а через 3 минуты приступали к канюляции аорты.

Комбинированная методика консервации печени с привлечением воротной вены представляется наиболее логичной, если учесть тот факт, что 75-80% объёма крови печень получает из этого источника, а поступающая охлаждённая жидкость эффективнее снизит температуру до +4°С и лучше защитит орган от повреждений тепловой ишемии [92]. R. Busuttil и G. Klintmalm 2005г и A. Baransky 2009г предлагают использовать подвздошные артерии только в крайних случаях [73,93].

Однако наше предпочтительное использование подвздошной артерии для перфузии не только не ухудшило качества отмывки и охлаждение органов, но показало свои преимущества: упрощалась подготовка к изъятию органов, ускорялось время их получения и уменьшались возможности хирургических повреждений, что особенно важно при работе на маргинальном доноре. Это наиболее простой, безопасный и быстрый способ консервации органов и тканей, позволял сохранить устье нижнеполюсной почечной артерии при низком её отхождении, избежать заноса эмбола раствором в артерии органа даже при отрыве в аорте атеросклеротических бляшек и затруднения оттока жидкости из поджелудочной железы по воротной вене, снижая её отёк. Дополнительно функционирующая вторая подвздошная артерия позволяла получить больший объём крови, так как сохранённый артериальный кровоток создавал её депонирование в венозном русле нижних конечностей.

Следует отметить, что первоначально у 70 доноров (29,3%) мы использовали 20-25 литров раствора, однако последующая консервация органов меньшими объёмами не изменило качества получаемых трансплантатов. Снижение объёма стало актуально при

получении трансплантата поджелудочной железы, излишняя консервация которой увеличивает отёк органа и ухудшает её качество. Комбинированную перфузию через аорту или подвздошные артерии и портальную систему выполняли только у 49 доноров (20,5%).

Методику холодовой консервации изменяли при использовании донора после остановки сердца - ДНС. До изъятия органов всем донорам внутривенно вводили гепарин в дозе 25 000 -50000ЕД и фибринолитики, состоящие из 15000000 МЕ стрептокиназы, разводили на подогретом до 40°С физиологическом растворе и шприцом Жане быстро вводили в аорту через двухбалонный катетер до инфузии охлаждённого раствора. Количество используемых консервантов увеличивали до 35 литров. Дополнительно для консервации, после лапаротомии, канюлировали воротную вену.

Изъятие печени после холодовой консервации значительно усложнялось, если не выделены и не идентифицированы её артерии, например, после внезапной остановки сердца. Нами разработанная технология изъятия органов с пересечением связочного аппарата печени, выделением элементов печёночно-двенадцатиперстной связки при типичной и аномальной анатомии сосудов, последовательным выделением чревного ствола и его ветвей, выявлением и выделением дополнительных и основных артерий, - позволила обеспечить сохранность сосудов без ущерба для других органов и ускорить изъятие органов брюшной полости.

После рассечения остатков диафрагмы и её ножек выделение трансплантата печени окончено, т.е. его изымали из брюшной полости и помещали в специальный стерильный полиэтиленовый пакет с охлажденным консервантом – кустодиолом в объёме 1000-1200 мл. Пакет, после освобождения от воздуха, перевязывали и упаковывали

во второй стерильный полиэтиленовый пакет со стерильным охлажденным раствором со льдом, обеспечивая режим хранения от 0 до 4°С.

Эта методика, включая и окончательный этап – упаковку органа, сокращала время изъятия, снижала количество хирургических ошибок и позволяла стандартизировать основные хирургические этапы при типичном и атипичном расположении сосудов печени, в условиях остановки сердечно-лёгочной деятельности.

Интраоперационная кровопотеря при трансплантации печени варьирует от 2,0 до 12 литров [2,28,29], и это зависит не только от сложности выполняемой операции. Эффективность лечения больных в значительной степени связана с тактикой и качеством инфузионно-трансфузионного пособия [2]. Обеспечение безопасности больных иммунологически совместимыми компонентами крови привело к использованию компонентов собственной крови больного (донор-специфическая гемотрансфузия), преимущество которых пред другими гемотрансфузиями очевидны. [10, 86].

На основании многолетнего клинического опыта разработана методика получения крови во время проведения холодовой перфузии донорских органов, на которую получен патент РФ № 2452519 «Способ компенсации глобулярного объема крови и иммуномодулирующего воздействия при трансплантации» (см. прил.1).

Для получения клеточных компонентов крови, безопасных в клинической практике, процедурой аппаратного плазмафереза, мы выполняли фракционирование крови и удаление активированных компонентов фибринолиза и получали функционально активный клеточный компонент крови донора органов (ККК ДО).

Кровь была получена от 100 доноров, из которой был приготовлен клеточный компонент крови в объёме от 300 до 1100мл. Такое количество продуктов крови достаточно для восполнения кровопотери во время выполнения операции у большинства реципиентов. КККДО в виде эритроцитарно-тромбоцитарной массы в качестве трансфузионной среды использовали для 80 реципиентов, которым выполняли трансплантацию печени. Включение клеточного компонента крови доноров органов в комплексную инфузионно-трансфузионную терапию при трансплантации печени снижало сенсибилизацию, обеспечивало повышение кислородно-транспортной функции крови при острой анемии и компенсацию тромбоцитопении.

Кроме того наши исследования выполненные на 48 реципиентах показали, что в первые две недели уменьшалось количество лимфоцитов, участвующих в формировании иммунного ответа на трансплантат и тем самым снижался риск развития острого криза отторжения печени.

Таким образом, предложенная нами методика получения органов включает и забор венозной крови донора. Включение клеточного компонент крови донора органа в комплексную инфузионно-трансфузионную терапию при трансплантации печени 80 реципиентам обеспечило снижение сенсибилизации, повышение кислородо-транспортной функции крови при острой анемии, умеренную компенсацию тромбоцитопении и иммуномодуляцию, повышающую устойчивость к кризу отторжения в раннем послеоперационном периоде и снижение затрат на операцию.

Подготовка трансплантата для имплантации важный раздел донорского этапа. К трансплантату печени, погруженному в холодный раствор, присоединяли через воротную вену контейнер с охлажденным консервантом и продолжали перфузию, выделяли общую печёночную

артерию, чревный ствол с аортальной площадкой, которую прошивали с двух сторон, формируя нити-держалки. Перевязывали левую желудочную, селезёночную, желудочно-двенадцатиперстную артерии и мелкие ветви. Периодически многократно промывали желчный проток. В отличие от методики предложенной R.W. Busuttil и G.K. Klintmalm [93], печёночно-двенадцатиперстную связку выше отходящей желудочно-двенадцатиперстной артерии не препарировали, что, по нашему мнению, обеспечивало лучшую сохранность кровоснабжения экстропечёночного участка желчного протока.

Нити - держалки использовали для фиксации аортальной площадки, над- и подпечёночного участка полой вены. Иссекали ткани покрывающие печень и полую вену (мышцы диафрагмы, соединительную, нервную и лимфатическую ткани), перевязывали надпочечниковую вену и другие короткие ветви, проверяли на целость стенку полой вены. Используя столб гидравлического давления охлаждённого консервирующего раствора вводимого через воротную вену, выявляли дефекты паренхимы и стенок сосудов и их ушивали.

Не все сосудистые аномалии нуждались в реконструктивных вмешательствах, их выявляли и использовали с наименьшим негативным влиянием на исход операции. При чрезмерной длине их укорачивали и анастомозировали с культёй желудочно-двенадцатиперстной артерии. Анатомические варианты, образующие два, три и даже четыре источника артериального кровоснабжения печени всегда нуждались в реконструктивных вмешательствах. В 32 наблюдениях (13,3%) эти операции были выполнены. В отличие от предложенных методик R. Busuttil и G. Klintmalm, мы использовали обвивной шов, сопоставляя косые срезы и площадки Карреля, что обеспечивало достаточный диаметр анастомоза и ламинарный кровоток по артерии [93]. Одиночные или узловые швы, по нашему

мнению, целесообразно использовать в детской трансплантологии, учитывая со временем рост диаметра сосудов у ребёнка или при применении технологии трансплантации фрагментов печени.

Чаще всего для выполнения операции на сосудах из верхней брыжеечной артерии вокруг устья аберрантной артерии выкраивали площадку в виде круга, которую вшивали в укороченную более широкую культю селезёночной или желудочно-двенадцатиперстной артерий. Если диаметр устья чревного ствола был значительно меньше устья верхней брыжеечной артерии или имел атеросклеротические повреждения, то чревный ствол пересекали ниже культи селезёночной артерии и вшивали в культю верхней брыжеечной артерии с сохраненной аберрантной артерией. При выявлении трёх источников кровоснабжения трансплантата использовали культю селезёночной и левой желудочной артерии, а при отсутствии последней, «площадку Карреля» вшивали в бок чревного ствола. В отличие от методики R. Busuttil, G. Klintmalm и A. Baransky [73,93], при выполнении реконструктивных операций на артериях, сопоставляемые концевые участки контролировали гидравлической «пульсовой волной», выявляли их ротацию относительно друг друга. Это позволяло адекватно выполнить реконстуктивное вмешательство, избегая перекручивания анастомоза по оси при функционировании сосуда.

Использование площадок Карреля и косых срезов сосудов позволяло избежать стеноза анастомоза и надрыва отдельных стежков, а обвивной шов полипропиленом 7-8 (0) обеспечивал герметичность, прочность и каркасность. Узловые сосудистые швы использовали при реконструкции артерий ≥2мм, когда по техническим причинам получить площадку Карреля не удавалось, или повреждали артерию до имплантации органа, но всегда использовали косые срезы обоих концов сосуда, обеспечивая широкий анастомоз. Перфузия

консервирующего раствора через воротную вену позволяла избежать тепловой ишемии, способствовала выявлению и устранению дефектов стенки сосудов и органа и удалению недоокисленных продуктов метаболизма из трансплантата.

Подготовка фрагментов печени к трансплантации выполняли в той же последовательности что и при целом органе, обеспечивали герметичность культи фрагмента, ушивали воротную и печёночную вены, исключая их стенозирования.

Если кроме печени у донора изымали и поджелудочную железу, портальную вену делили между двумя органами. Для сохранения укороченного участка портальной вены вводили канюлю и кисетным швом фиксировали её, что позволяло продолжить перфузию консервирующим раствором и выявлять дефекты сосудов и культи органа.

Все анастомозы выполняли с использованием оптики с 3-х или 3,5 кратным увеличением. Температура раствора постоянно поддерживалась в режиме от 0 до +4°С путем периодического подкладывания стерильного льда. Время, затраченное на «back-table», во многом зависело от способа изъятия органа. Большее время уходило при использовании быстрой или супербыстрой методике и составило в среднем 80±12 мин., и при стандартном получении органа с неизменённой анатомией сосудистого русла 40 ±10 мин.

Таким образом, подготовка органа к имплантации включала: использование дополнительно охлаждённого раствора, которое позволяло избежать теплового повреждения органа, обнаружить дефекты сосудистой стенки и быстро их устранить. Применение лигатур – держалок значительно облегчало выделение сосудистых структур, обнаружение устьев основных ветвей и выявление скрытых аномалий и повреждений. Пульсирующий поток охлажденной

жидкости помогал не только обнаружить скрытые дефекты стенки сосудов и анастомозов, но и обеспечивал возможность адекватного сопоставления концевых сосудистых участков, которое устраняло перекручивание сосудов по оси во время их функционирования.

Оценка функциональных резервов восстановленной печени донора после трансплантации сложна, и проблемы, связанные с реперфузионными повреждениями трансплантата (РПТ), широко дискутируются в литературе [132,221,270]. Тяжёлые повреждения паренхимы обусловлены качеством органа, персистирующей гипореперфузией и гипоксией включённого в кровоток трансплантата [165,212]. Ишемические/реперфузионные повреждения являются мощным фактором, влияющим на увеличение случаев дисфункции и отторжения трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Повреждения на фоне ишемических повреждений (холодовая и тепловая ишемия) всегда возникали после подключения органа к кровотоку реципиента.

Ряд авторов при гистологическом исследовании не находят больших повреждений печени, или оценивают их как незначительные. Наиболее остро дискутируется отношение к стеатозу [72,92,137]. Гепатоциты с жировой дистрофией при РПТ наиболее подвержены выделению свободных липидов, обеспечивая субстрат для пероксидации липидов и формирования свободных радикалов, которые их повреждают [102].

Выполнена сравнительная морфологическая оценка изменений на 80 биоптатах, полученных от одного и того же трансплантата печени дважды: во время изъятия органа и после включения его в кровоток. Первую группу составили реципиенты получавшие орган со стандартными показателями, а вторую от доноров с расширенными показателями.

На фоне первичных ишемических повреждений, даже при отсутствии стеатоза, после подключения печени к кровотоку реципиента, как правило, возникают новые повреждения, хотя их механизм возникновения не ясен [88,101]. Только в 29 биоптатах (36,2%) среди обеих групп реципиентов не отметили ухудшения гистологической картины после РПТ. У реципиентов получивших орган от стандартных доноров отмечено увеличение числа отдельных моноцелюлярных или мелкоочаговых некрозов в биоптате. РПТ проявлялись ишемическими повреждениями гепатоцитов очагового и диффузного характера, резким снижением вплоть до полного исчезновения в их цитоплазме гликогена, нарушением гистоархитектоники с дискомплексацией трабекул и разрушением синусоидов, некрозом гепатоцитов от моноцеллюлярных до распространенных с лейкоцитарной инфильтрацией. Эти изменения наблюдали у реципиентов обеих группы, но они не коррелировали со степенью стеатоза. Увеличение биоптатов с крупнокапельным стеатозом (Ккс) после реперфузии в обеих группах связано с неравномерностью распределения гепатоцитов с жировой дистрофией по всему трансплантату печени.

Некоторые исследователи считают Мкс (мелкокапельный стеатоз) потенциальной угрозой для восстановления функции трансплантата [105]. В нашем исследовании не отмечено ожидаемой корреляции ни с тяжестью реперфузионных повреждений, ни с последующими функциональными нарушениями.

В половине биоптатов после реперфузии отмечено увеличение инфильтрации за счёт гранулоцитов. Микроскопически определяли участки с более выраженной вакуолизацией и паренхиматозной нейтрофильной инфильтрацией и некрозом, апоптозом и повреждениям клеток синусоидального эндотелия. Некроз или апоптоз

гепатоцитов определяли и в первичных биоптатах, и после реперфузии. Но отсутствие морфологических изменений перед изъятием не указывало то, что они не появятся достаточно быстро после реперфузии [64,158].

Ишемические/реперфузионные повреждения в средней и лёгкой степени отмечены среди реципиентов получивших орган от донора со стандартными показателями в 34 наблюдениях (79,6%), а от доноров с расширенными критериями оценки в 30 случаях (83,4%). Реперфузионные повреждения в тяжёлой и критической стадиях выявлены у 9(20,4%) и 6(16,6%) реципиентов соответственно, а морфологически характеризованы как центролобулярные и мостовидные некрозы гепатоцитов независимо от состояния «0-биопсии». Отмечали почти во всех биоптатах сочетание крупнокапельного и мелкокапельного стеатоза. Все 0- биоптаты имели очаговые ишемические повреждения, из которых в 7 наблюдениях (8,7%) мы отмечали прогрессирование повреждений вплоть до колликвационного или каоагуляционного некроза.

Гликоген как основной энергетический субстрат был обнаружен в гепатоцитах 77 первичных биоптатов (95,6%), после реперфузии отмечено его полное отсутствие среди 71 трансплантатов (82,1%), а в 9(13,5%) отмечено резкое его снижение.

Таким образом, результаты нашего исследования позволили сделать выводы, что Ккс в биопсиях перед получением органа, предрасполагает к ИРП, но не всегда включается в спектр изменений свойственный этому повреждению. Трансплантат со стеатозом и вакуолизацией гепатоцитов может благополучно пережить последствия РПТ, не требуя никакой специфической терапии. Но трансплантат с центролобулярным некрозом на этапе первичной биопсии должен быть отклонён. Дискомплексация трабекул, очаговая

инфильтрация, отсутствие гликогена, моноцелюлярные и мелкоочаговые некрозы, мелкокапельный стеатоз гепатоцитов существенно не влияют на восстановление функции трансплантата. Массивные центролобулярные и сливные некрозы гепатоцитов наблюдали среди реципиентов с критическими реперфузионными повреждениями, у которых степень тяжести заболевания превышала 24 балла по MELD.

Степень ишемических/реперфузионных повреждений печени у реципиентов, получивших орган от доноров со стандартными и нестандартными показателями не зависела от выраженности стеатоза, обнаруженного в (0-биопсиях), но структурно-морфологическая перестройка, выявляемая после реперфузии, точнее прогнозировала восстановление функции трансплантата печени и послеоперационное течение.

Восстановление функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде исследовано на 102 реципиентах получивших органы от стандартных и 129 нестандартных доноров соответственно. Сравнительный анализ показал, что ишемические/ реперфузионные повреждения в лёгкой и средней степени в ближайшие 72 часа отмечены у 85,3% и 82,9% и восстановление синтетической функции 85% и 86% реципиентов, получивших органы от стандартных и нестандартных доноров соответственно. Статистически достоверных различий между группами не выявлено ($p \leq 0,001$).

Таким образом, не смотря на использование органов от маргинальных доноров, мы не нашли увеличения тяжёлых реперфузионных повреждений и снижения восстановления синтетической функции в этой группе реципиентов. Но снижение желчевыделительной функции как интегрирующего показателя,

определяющего функцию трансплантата печени в группах сравнения реципиентов через 14 суток отмечено у 73,5% и 59,7 % соответственно (p≤01). Так как во второй группе количество пациентов с высокой степенью заболевания печени (MELD>24) было в 3,5 раза больше, чем в первой (см.рис.62,63), следует предположить, что сочетание факторов риска обусловленных состоянием реципиента и органа полученного от маргинального донора, приводит к снижению восстановления желчевыделительной функции в ближайшем послеоперационном периоде.

Интраоперационные факторы: время холодовой ишемии, агепатический период, объём кровопотери влияли на степень ишемических и реперфузионных повреждений. Тяжёлые и критические реперфузионные повреждения, снижение синтетической и желчевыделительной функции при холодовой ишемии >6 часов у реципиентов, получивших орган от нестандартных доноров встречались чаще, чем в группе реципиентов со стандартными органами (p<0,001). При холодовой ишемии < 6 часов статистически достоверных отличий по количеству реперфузионных повреждений между группами не получено (p>0,05), но снижение показателей желчевыделительной функции встречались чаще в группе, получивший органы от нестандартных доноров (p<0,001).

Влияние продолжительности агепатического периода также, как и кровопотери более одного литра крови во время операции, на увеличение реципиентов с выраженными реперфузионными повреждениями и с худшими показателями восстановления синтетической и желчевыделительной функции выявляли в обеих группах (p<0,001).

Не отмечено различий между группами при кровопотере до 1 литра по количеству реперфузионных повреждений, влиянию на

синтетическую и желчевыделительную функции (p>0,05), но при кровопотери > 1 литра у реципиентов, получивших орган от нестандартных доноров, - больше реципиентов с тяжёлыми и критическим повреждениями, со сниженной желчевыделительной и синтетической функцией (p<0,001).

Таким образом, снижение времени холодовой ишемии, агепатического периода и кровопотери во время выполнения операции уменьшает число реципиентов с ишемическими и реперфузионными повреждениями, улучшает потенциал восстановления синтетической и желчевыделительной функции среди реципиентов обеих групп. Но у реципиентов получивших орган от нестандартных доноров при увеличении времени холодовой, тепловой ишемии и кровопотери превышающей 1000мл, восстановление функциональных резервов несколько снижено (см.табл.19).

Этиология заболевания печени, состояние реципиента могут влиять на послеоперационный исход [204,362]. Риск реинфекции с последующим фиброзом или даже циррозом печени, зависит не только от степени первичных повреждений трансплантата, но и от первопричины развития цирроза [362]. Реципиенты с циррозом печени индуцированным вирусным гепатитом С и В составили 49,8%. В ближайшем послеоперационном периоде у реципиентов, получивших орган от стандартных и нестандартных доноров, тяжёлые и критические реперфузионные повреждения отмечены у 6,8% и 7,1%, восстановление синтетической 9,7%, и 4,2% и желчевыделительной функции у 11,8% и 22,5% реципиентов соответственно.

Таким образом, использование органов с расширенными критериями оценки при разных нозологических формах цирроза не повлияло на увеличение ишемических и реперфузионных повреждений и нормализацию синтетической функции. Статистически, достоверных

отличий по количеству реципиентов с тяжёлыми, критическими реперфузионными повреждениями и срокам нормализации синтетической функции не отмечено, но желчевыделительная функция у реципиентов получавших субоптимальные органы была снижена ($p<0,001$). Результаты сравнения восстановления реципиентов разных нозологических групп не показали статистически значимых отличий ($P>0.05$) (см. табл. 22). Но использование субоптимальных доноров для реципиентов с высоким риском увеличивает количество осложнений.

При подборе пары «пациент и донор» высокого риска выживание реципиентов значительно ниже, но сохраняется трудность прогнозирования риска прогрессирования заболевания или выздоровления [88,161,182]. Мы считаем, что трансплантат, полученный от доноров с расширенными критериями оценки не должен использоваться для реципиентов с высоким риском.

Следует отметить, что при снижении холодовой ишемии, агепатического периода и кровопотери во время операции, и тяжести заболевания реципиента по MELD ≤24 баллов, функциональные возможности органов полученных от нестандартных доноров улучшались, и увеличивался потенциал восстановления субоптимального трансплантата. Специфика печени, полученной от донора с расширенными критериями оценки, может успешно использоваться для реципиентов с гепатоцеллюлярной карциномой, так как безотлагательность выполнения операций этим пациентам редко отражает степень тяжести их физического статуса, которая всегда предполагает ≥24 балла независимо от уровня билирубина, креатинина и протромбина.

Самое грозное осложнение в послеоперационном периоде, которое приводит к вторичной дисфункции трансплантата - это

тромбоз печёночных артерий, портальной вены и сепсис. Причины возникновения этих осложнений разные, но чаще всего обусловлены дефектом хирургической техники при выполнении имплантации, недооценкой состояния реципиента. Потеря артериального притока крови приводит к некрозам, биломам и абсцессам. Клиническая картина тромбоза артерий трансплантата печени зависит от её продолжительности [76,148]. У пациентов на начальном этапе могут отсутствовать симптомы осложнений билиарного трактата, и процесс может протекать как вялотекущая бактериемия, с абсцессами или фульминантным печёночным некрозом, который мы наблюдали у 3-х реципиентов.

Тромбоз сосудов печени у семи реципиентов сопровождался выраженным ростом цитолитических ферментов, которые не снижались в послеоперационном периоде, синтетическая и желчевыделительная функция не восстанавливались, что свидетельствовало о нефункционирующем трансплантате.

Ретрансплантация, выполненная одному реципиенту, эффекта не дала, он умер от септического шока в раннем послеоперационном периоде. При поздней диагностики тромбоза печёночной артерии дренировали абсцессы и биломы и использовали антибиотики с учётом чувствительности к микрофлоре.

Выполняли ежедневный ультразвуковой мониторинг артерий и вен, и в 7 случаях диагностировали ранний тромбоз вены и артерии трансплантата печени. Быстрое восстановление проходимости сосудов позволило избежать тяжёлых последствий для реципиента и добиться удовлетворительных результатов после операции. Устранение избытка артерий или портальной вены «кинкинг», выявленного после подключения трансплантата к кровотоку в 4 наблюдениях, позволил избежать тромбоза сосудов после операции.

Таким образом, реципиенты, у которых был диагносцирован тромбоз сосудов, получили трансплантаты в равной пропорции от стандартных и нестандартных доноров. Влияние факторов риска доноров как на увеличение количества реципиентов с тромбозом сосудов, так и на количество умерших реципиентов не отмечено. Летальность, в ближайшем послеоперационном периоде при тромбозе печёночных сосудов составила 7 случаев 2,9% (см.табл 23). При тромбозе артерии 1,7% и 1,3%, при тромбозе воротной вены (4 и 3 соотвественно из 231).

Результаты собственных исследований показали, что частота билиарных осложнений после ОТП равна 19%, то есть каждая пятая операция сопровождалась тем или иным осложнением со стороны желчных путей. Большинством авторов предполагается негативное влияние на состояние эпителия желчных протоков таких факторов как пролонгированная холодовая и тепловая ишемия, тяжелое реперфузионное повреждение. Вместе с тем, достоверного статистического подтверждения этому не существует [62,78,134, 150,339].

В нашем исследовании показатели гемодинамики донора, возраст донора, время холодовой ишемии, тяжесть реперфузионного повреждения не влияли на частоту возникновения билиарных осложнений. Большинством авторов также отвергается связь между частотой билиарных осложнений и вариантом желчеотводящего анастомоза. Вместе с тем, встречаются публикации в которых утверждается, что билиарные осложнения чаще у пациентов с БДА, чем с ББА [19,130]. Как показали собственные результаты, в группе пациентов с БДА билиарные осложнения возникали в два раза чаще. Но необходимо учесть, что в трех наблюдениях стриктуры желчных протоков были обусловлены нарушением артериальной гемодинамики

в трансплантате, при этом у двух пациентов желчеотводящий анастомоз был представлен билиодигестивным соустьем.

Таким образом, в группе пациентов с БДА, как минимум в двух случаях причиной стриктуры был не сам анастомоз, а тромбоз печеночной артерии. Если условно исключить эти наблюдения, то число стриктур составит 20% для БДА (6 из 30). Наконец, еще один пациент из группы стриктур БДА изначально был оперирован в связи с первичным склерозирующим холангитом. Мы не можем исключить, что диффузные стриктуры и вторичный билиарный цирроз трансплантата у данного больного есть не что иное, как рецидив основного заболевания, а значит и роль анастомоза в возникновении билиарных проблем - сомнительна.

По нашим данным вид желчеотводящего соустья при ОТП достоверно не влияет на частоту возникновения стриктур желчных протоков. При гепатэктомии на донорском этапе, мы пересекали желчный проток, максимально сохраняя его длину, в то время как на этапе удаления печени реципиента проток и сосудистые структуры необходимо пересекать как можно ближе к воротам, выше места впадения *d. cysticus*.

Как показали собственные результаты, несостоятельность желчеотводящего соустья является фактором риска возникновения стриктуры ББА. В то же время мы не имели ни одного случая несостоятельности ББА при формировании его обвивным наружным швом, и только в 1,5% наблюдений стриктуры ББА в раннем послеоперационном периоде, что значительно реже при формировании анастомоза узловым швом, где этот показатель составил 4,8%.

Причины, обусловившие развитие неаностоматических стриктур у остальных 4 пациентов точно установить не удалось. Можно предположить, что наличие в анамнезе реакции острого клеточного

отторжения, или несовпадение по полу - пары донор/реципиент, способны привести к иммунологическому повреждению эпителия желчных протоков и как следствие, развитию их диффузных стриктур.

Однако, как показал ретроспективный анализ собственных наблюдений, данные факторы не были ответственны за возникновение этого тягостного осложнения. Подводя итог сказанному, мы выражаем солидарность с мнением большинства авторов в том, что в проблеме посттрансплантационных билиарных стриктур, принципиально важным моментом является разделение всех стриктур на анастомотические и неанастомотические [79,267].

Таким образом, исследуя типы шва ББА, меньше осложнений отмечено при использовании обвивного наружного шва. Не выявлено ни в одном случае несостоятельности анастомоза, и количество стриктур значительно ниже, чем при использовании других методик. Хотя результаты применения обвивного наружного шва весьма неплохи, то в ситуации с диффузными стриктурами общая картина выглядит удручающе: только своевременная, можно сказать - ранняя ретрансплантация даёт сколь-нибудь обоснованную надежду на спасение пациента. Учитывая имеющийся в нашей стране острейший дефицит донорских органов, а ретрансплантация печени должна осуществляться в кратчайшие сроки, прогноз часто бывает неутешительный.

Бактериальные инфекции после трансплантации представляют серьезную угрозу для реципиента с пересаженной печенью. Частота хирургической инфекции после трансплантации печени выше, чем после других видов трансплантации органов, и остается одной из основных причин заболеваемости и смертности после операции [69, 71,133]. Высокий уровень заболеваемости связан и с техническими сложностями выполнения самой операции, и с тем, что она

осуществляется в потенциально инфицированной среде - брюшной полости у заведомо тяжёлых пациентов [145]. Бактериальная инфекция остается главной угрозой для реципиента после трансплантации печени и основной причиной смерти.

Мы не обнаружили влияния факторов риска донора на увеличение инфекционных осложнений у реципиентов. Но сахарный диабет, асцит и предшествующие операции на органах брюшной полости, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, диализ до и после трансплантации, кровопотеря во время операции более 4 литров, билиодигестивный анастомоз, антибактериальная терапия до операции влияли на увеличение инфекционных осложнений ($p \leq 0,001$).

Реципиенты после ретрансплантации и при фульминанатной печёночной недостаточности, с гепаторенальным синдромом и высокими показателями степени тяжести в большей степени подвержены развитию сепсиса или септическим осложнениям в раннем послеоперационном периоде ($p \leq 0,001$). Инфекционные осложнения в значительной степени способствовали развитию дисфункции трансплантата или вторичному не функционированию. Это увеличивало послеоперационную летальность.

У реципиентов с инфекционными осложнениями уровень летальности составил 23,9%, по сравнению с 5,3 % у которых этих осложнений не наблюдалось. Проведённый анализ показал, что использование доноров с расширенными критериями оценки не является фактором риска инфекционных осложнений и не влияет на их увеличение.

Таким образом, представленное исследование показало, что основным источником донорских органов становятся доноры с расширенными критериями оценки, использование которых увеличило

число трансплантаций. Новые организационно-методические принципы по ведению потенциальных доноров в течение шестичасового наблюдения позволили значительно увеличить мультиорганный донорский пул и улучшить качество органов для трансплантации. Комплексная оценка печени минимизировала ошибки, и снижала количество нефункционирующих трансплантатов в ближайшем послеоперационном периоде. Хирургические приёмы, используемые во время изъятия печени и подготовки к имплантации, позволили избежать повреждения органов и снизить время холодовой и тепловой ишемии, а также увеличить число доступных органов для трансплантации. Для снижения послеоперационных осложнений не следует использовать органы от нестандартных доноров для тяжелых реципиентов. Снижение времени тепловой и холодовой ишемии, кровопотери оказывало позитивное влияние на восстановление функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде, для реципиентов, получивших органы, как от стандартных, так и нестандартных доноров.

Исследование показало, что увеличение донорского пула за счёт доноров с расширенными критериями позволило значительно увеличить количество операции и снизить летальность в листе ожидания. А обоснованный подбор пары «донор-реципиент» и снижение кровопотери, времени тепловой и холодовой ишемии нивелировало факторы риска, улучшая послеоперационный исход. Использование потенциальных доноров за счёт доноров с небьющимся сердцем или разделение печени на два полноценных трансплантата реально увеличивает доступность органов и количество операций.

ВЫВОДЫ

1.Предложенный комплекс мероприятий по обеспечению корригирующей терапии нормализует переменные показатели нестандартных, увеличивает долю стандартных доноров в общей популяции в 3 раза. Оптимизация организационно тактических мероприятий при остановке сердечно-лёгочной деятельности обеспечило увеличение органов на 11,3%.

2.Комплексная оценка качества печени, включающая визуальную и морфологическую оценку трансплантата на этапе лапаротомии, снижала частоту немотивированного отказа на 9,8%, улучшала результаты операции у реципиентов, получивших маргинальные органы до уровня пациентов, получивших оптимальные органы.

3.Частота бактериальных осложнений составила 40,3% и летальность 23,9%, билиарных осложнений (19%) и летальность 5,2%, и сосудистых осложнений 5,4% и 2,9% летальность, зависела от исходного состояния реципиента, сопутствующих заболеваний и интаоперационных факторов (продолжительности холодовой ишемии и агепатического периода, объёма кровопотери), но не от факторов риска доноров

4.Снижение времени холодовой ишемии, агепатического периода и кровопотери во время операции уменьшало число реципиентов с тяжёлыми и критическими ишемическими\реперфузионными повреждениями, улучшало восстановление синтетической и желчевыделительной функции трансплантата при использовании стандартных и нестандартных доноров и не зависило от этиологии заболевания печени, но связана с исходным состоянием реципиента.

5.Использование анатомических ориентиров при вариационной анатомии сосудов и алгоритм хирургических манипуляций позволяли

избежать хирургических ошибок при изъятии органов у 37,2 % доноров.

6.Модифицированная методика проведения холодовой консервации выполненная у 86,3% доноров, упрощала её исполнение, снижало время тепловой ишемии, позволила получить больший объём донорской крови для последующей трансфузии реципиенту, сохранила целостность добавочных артерий, отходящих от подвздошных сосудов у 1,4% доноров.

7.Подготовка печени к трансплантации при использовании перфузии через воротную вену позволили устранить дефекты вен всех трансплантатов, удалить продукты метаболизма, поддерживать необходимую температуру внутри трансплантата, а гидравлический контроль или «пульсовая волна» предотвращали перекосы по оси в 13,3% артериальных реконструкций, обеспечивая высокую тромборезистентность анастомоза после пересадки.

8.Клеточный компонент крови в виде эритроцитарно-тромбоцитарной массы с клетками костного мозга от доноров со смертью мозга, заготовленный посредством сепарации и концентрирования клеток на аппарате «Cell server», включённый в трансфузионную терапию 80 реципиентов, обеспечивал кислородно-транспортную функцию крови при кровопотере, компенсацию тромбоцитопении, иммуномодулирующий эффект и снижал сенсибилизацию и отторжение.

9.Анализ лабораторных, клинических и морфологических показателей реципиентов при использовании органов от стандартных и нестандартных доноров показал, что адекватный подбор пары донор-реципиент улучшил восстановление функции трансплантата у 85% реципиентов, получивших оптимальный орган и 82,9% - маргинальный.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1.Для увеличения донорского пула и получения качественных трансплантатов печени необходимо во время шестичасового наблюдения проводить интенсивную терапию, направленную на коррекцию объёма циркулирующей крови, поддержания гемодинамических показателей, гормонального статуса, кислотно-щелочного равновесия и температурного режима. При внезапной остановке сердца и констатации смерти, используя приёмы супербыстрого получения органов, обеспечить защиту органов от тепловой ишемии.

2.После лапаротомии необходимо выполнить ревизию органов брюшной полости и исключить злокачественные новообразования, очаги инфекции и визуально по макроскопическим параметрам оценить потенциал восстановления печени после пересадки. В сомнительных случаях необходимо выполнять микроскопическую оценку биоптатов, которая позволяет оценить состояние паренхимы печени. Это исследование необходимо выполнять без увеличения времени холодовой ишемии.

3.При нестабильной гемодинамике и остановке сердца, атипичной анатомии артерий печени или получении двух органов панкреато-дуоденальной области - печени и поджелудочной железы - необходимо учитывать ориентиры вариационной анатомии, которые позволяют в каждом случае использовать соответствующий алгоритм хирургических манипуляций, обеспечивая оптимальные условия для получения одного или обоих органов.

4.Экстракорпоральная подготовка трансплантата печени к имплантации обеспечивается на специально оборудованном столике в условиях операционной, с использованием гидравлического «пульсового контроля», позволяющего избежать хирургических

ошибок. Дополнительная инфузия охлаждённого раствора Кустодиола через воротную вену печени донора и обкладывание ледяной крошкой стерильного тазика с трансплантатом обеспечивает необходимый температурный режим до имплантации органа при выполнении операций.

5.Забор крови рекомендуется выполнять в условиях операционной после выполнения всех подготовительных этапов к изъятию органов. После перекрытия нижней полой вены ниже почечных вен, передняя стенка её надсекается, в дистальном направлении в просвет вены вводится канюля, которая соединена с аппаратом «Cell-sever» для сбора и получения крови.

6. Доноры с расширенными критериями оценки могут использоваться для трансплантации печени реципиентам с низкой степенью операционного риска, особенно это оправдано для реципиентов, у которых функция собственной печени сохранена, но имеет место цирроз – рак. Органы, полученные от нестандартных доноров, не только обеспечивают хорошие послеоперационные результаты, но и снижают время ожидания в листе, что очень важно для этой категории реципиентов.

7. При подборе пары донор-реципиент необходимо учитывать факторы риска донора и реципиента. Сочетание факторов высокого риска у донора и реципиента увеличивает количество осложнений в раннем послеоперационном периоде. Снижение продолжительности холодовой ишемии, агепатического периода и объёма кровопотери увеличивают резервы восстановления трансплантата печени, полученного от донора с расширенными критериями оценки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы органного донорства / А.С. Ермолов, А.В. Чжао, И.В. Погребниченко [и др.] // Российский медицинский журнал.- 2005.- № 4.- С.3-8.
2. Биологическая полноценность и функциональная активность клеточных компонентов крови донора органов / В.Б. Хватов, С.В. Журавель, В.А. Гуляев, Е.Н. Кобзева, М.С. Макаров // Трансплантология.- 2011.- №4.- С.13-19.
3. Вено-венозное обходное шунтирование при трансплантации печени в эксперименте / С.В. Журавель, А.В. Чжао, А.О. Чугунов [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2002.- № 2.- С.38-41.
4. Влияние некоторых донорских факторов на функцию трансплантированной печени / М.Г. Минина, В.А. Гуляев, К.К. Губарев, Р.Б. Ахметшин // Актуальные вопросы трансплантации органов: материалы гор. науч.-практ. конф. / под ред. М.Ш. Хубутия.- М.:Триада, 2008.- С.29-32.
5. Галанкина И.Е. Зимина, Л.Н. Патологоанатомические аспекты аллотрансплантированных органов // Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре / под ред. М.Ш. Хубутия.- М.: Аир Атр, 2011.- С.347-378.
6. Готье С.В. Ортотопическая пересадка печени в лечении её диффузных и очаговых заболеваний / С.В. Готье, О.М. Ерамишанцева, О.М. Цирульникова // Анналы хирургической гепатологии.- 1996.- №1.- С.38-51.
7. Длительное применение эверолимуса в качестве одного из компонентов иммуносупрессивной терапии у реципиентов печени / М.Ш. Хубутия, В.Е. Сюткин, Н.К. Кузнецова, С.В. Журавель, М.С. Новрузбеков // Трансплантология.-2013.-№2.-С.23-27.
8. Доноры с небьющимся сердцем при трансплантации печени [Текст] / А.С. Ермолов, В.А. Гуляев, И.В. Погребниченко [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2005.- № 4.- С.43-51.
9. Ермолов, А.С. Бескровная хирургия в отечественной медицинской практике / А.С. Ермолов, В.Б. Хватов // Вестник службы крови России.- 2003.- № 3.- С.3-9.
10. Константинов Б.А. Трансплантация печени в России: проблемы, перспективы ближайшего десятилетия / Б.А.Константинов, С.В. Готье. // Анналы хирургической гепатологии.- 1998.- №2. С.119-121.

11. К вопросу классификации доноров с небьющимся сердцем / М.Ш. Хубутия, В.Л.Виноградов, В.А. Гуляев, А.В. Прокудин // Трансплантология.- 2012.- №3.- С.22-25
12. Никулина В.П. Иммунологические аспекты использования эритроцитарной массы донора органа при трансплантации печени. / В.П.Никулина, В.А.Гуляев, М.А.Годков, Е.Н.Кобзева // Актуальные вопросы трансплантации органов: материалы гор. науч.-практ. конф. / под ред. М.Ш. Хубутия- М.:Триада, 2008.-С. 93-95.
13. Клинический опыт трансплантации печени НЦХ РАМН / А.К. Ерамишанцев, С.В. Готье, О.Г. Скипенко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.- 1995.- № 3.- С.87.
14. Комплексная оценка состояния печени после выполнения лапаротомии у мультиорганных доноров / М.Ш. Хубутия, В.А. Гуляев, Л.Н. Зимина [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2012.- №1.- С.41-49.
15. Методика формирования и ведения «листа ожидания» трансплантации печени / М.Ш. Хубутия, О.И. Андрейцева, С.В. Журавель [и др.] // Трансплантология.-2009.- № 1.- С.13-19.
16. Мойсюк, Я.Г. Мультиорганное донорство. Хирургическое вмешательство по получению трансплантата печени от донора в состоянии смерти мозга / Я.Г. Мойсюк, В.А. Гуляев // Трансплантация печени / С.В. Готье, Б.А. Константинов, О.М. Цирульникова.- М.: МИА, 2008.- С.41-58.
17. Морфофункциональные критерии оценки печени донора при трансплантации / А.Н. Ведешкина, И.Е. Галанкина, Л.Н. Зимина [и др.] // Сб. науч. тр. II съезда общ. патологоанатомов, г. Москва, 11-14 апр. 2006 г.- М., 2006.-Т.II.- С.306-309.
18. Неговский, В.А. Очерки по реаниматологии [Текст] / В.А. Неговский.- М.: Медицина, 1986г.- 255 с.
19. Несостоятельность и стриктуры билиобилиарных анастомозов после ортотопической трансплантации печени / М.Ш. Хубутия, О.Д. Олисов, В.А. Гуляев, М.С. Новрузбеков // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2012.- Прил.- С.143.
20. Опыт использования доноров с расширенными критериями при трансплантации печени в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского / М.Ш. Хубутия, В.А. Гуляев, В.А. Лобов, А.В. Чжао // Трансплантология.- 2010.- №1.- С.78-79.

21. Популяция органных доноров многопрофильного стационара / М.Ш. Хубутия, В.Л. Виноградов, В.А. Гуляев, А.В. Прокудин // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2012.- Прил.- С.31.
22. Методика формирования и ведения «листа ожидания» трансплантации печени / М.Ш. Хубутия, О.И. Андрейцева, С.В. Журавель [и др.] // Трансплантология.-2009.- № 1.- С.13-19.
23. Проблема шока в современной хирургии / Р.Н. Лебедева, В.В. Аббакумов, И.Т. Дементьева [и др.] // Анестезиология и реаниматология.- 1978.- № 3.- С.9-15.
24. Рагимов А.А. (ред) Трансфузиологическая гемокоррекция: учебное пособие для врачей. / А.А. Рагимов // М., Практическая медицина.- 2008, 597 С.
25. Скипенко О.Г. Хирургические аспекты донорского этапа ортотопической трансплантации печени: дис. … д-ра мед. наук / Олег Григоревич Скипенко.- М., 1997.- 194 с.
26. Современные принципы техники оперативных вмешательств на печени [Текст] / А.В. Чжао, А.О. Чугунов, О.И. Андрейцева [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал.- 2002.- № 2.- С.5-9.
27. Техника забора печени для трансплантации [Текст] / В.И. Шумаков, Я.Г. Мойсюк, М.Ю. Шагидулин [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2006.- №4.- С.15-19.
28. Трансфузионная составляющая при операциях на печени / Е.Н. Кобзева, Б.А. Сорокин, Е.Е. Биткова, В.Б. Хватов // Проблемы снижения интраоперационной кровопотери при трансплантации и обширных резекциях печени: материалы гор. науч.-практ. конф.- М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2004. - (Труды ин-та, Т.171).- С.9-12.
29. Хватов В.Б. Алгоритмы трансфузионного пособия при острой кровопотере / В.Б. Хватов // Здравоохранение и медицинская техника.- 2005.- №4.- С.22-24.
30. Хубутия М.Ш. Правовые и этические проблемы трансплантологии и органного донорства / М.Ш. Хубутия, С.А. Кабанова, М.Г. Минина // Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре / под ред. М.Ш. Хубутия.- Москва: АирАтр, 2011.- С.69-82.
31. Хубутия М.Ш. Состояние и перспективы трансплантации органов в г. Москве / М.Ш. Хубутия // Актуальные вопросы трансплантации органов: материалы гор. науч.-практ. конф. / под ред. М.Ш. Хубутия.- М.: Триада, 2008.- С.3-15.

32. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули; под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.- М.: Гэотар-Медицина, 1999.- С.815-840.
33. Эволюция хирургической техники ортотопической трансплантации печени / В.И. Шумаков, Я.Г. Мойсюк, А.В. Шаршаткин [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2006.- № 2.- С.18-23.
34. Юдин С.С. 2500 переливаний трупной крови людям (Этапы развития и наш опыт) // Советская медицина.- 1938.- №14-15.- С.39-47.
35. Юдин, С.С. Вопросы военно-полевой хирургии и переливание посмертной крови / С.С. Юдин.- М.: Медгиз, 1960.- С.309-534.
36. Юдин, С.С. Опыт больших капельных переливаний трупной крови [Текст] / С.С. Юдин // Вестник хирургии.- 1938.- Т. 55, Кн.2.- С.103-114.
37. 2009 Annual Report of the US Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1999-2008.http://www.srtr.org/annual_reports. Accessed November 2012.
38. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adult Europe: predictive models for outcome / A.K. Burroughs, C.A. Sabin, K. Rolles [et al.] // Lancet.-2006.-Vol.367, №9506.- P.225-232.
39. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death // JAMA.- 1968.- Vol.205, №6.- P.337-340.
40. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. / T.E. Starzl, T. Hakala, B. Shaw [et al.] // Surg. Gynecol. Obstet.- 1984.- Vol.158, №3.- P.223-230.
41. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant—an analysis of the national registry./ C. Jay, D. Ladner, E .Wang, V. K . Lyuksemburg, et al. // J.Hepatol. -2011. – Vol.55. –P. 808-813.
42. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosys-temic shunts. / M. Malinchoc, P. Kamath, F.D. Gordon [et al.] // Hepatology.- 2000.- Vol.31, №4.- P.864-871.
43. A randomized, prospective, double-blinded evaluation of selective bowel decontamination in liver transplantation . / W.C. Hellinger, J.D. Yao, S. Alvarez [et al.] // Transplantation.- 2002.- Vol.73, №12.- P.1904–1909.

44. A simple scoring system to evaluate the effects of cold ischemia on marginal liver donors./ K. Tekin, C.J. Imber, M. Atli [et al.] // Transplantation.- 2004.- Vol.77, №3.- P.411-416.
45. A valid experimental brain death organ donor model . / H.B. Bittner, S.W. Kendall, K.A. Campbell [et al.] // J. Heart Lung.Transplant.- 1995.- Vol.14, №2.- P.308-317.
46. Acceptance of marginal liver donors increases the volume of liver transplant: early results of a single-center experience./ S. Gruttadauria, D. Cintorino, L. Mandala [et al.] // Transplant. Proc.- 2005.- Vol.37, №6.- P.2567-2568.
47. Achieving donor management goals before deceased donor procurement is associated with more organs transplanted per donor. /Malinoski DJ, Daly MC, Patel MS, et al.// J Trauma 2011;71: 990-995
48. Angelico M. Donor liver steatosis and graft selection for liver transplantation: a short review. / M. Angelico // Eur.Rev.Med. Pharmacol.Sci.- 2005.- Vol.9, №5.- P.295-297.
49. Advantages of the rapid en bloc technique for pancreas/liver recovery . / F. Dodson, A. Pinna, N. Jabbour [et al.] // Transplant. Proc.- 1995.- Vol.27, №6.- P.3050.
50. Analysis of longterm outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience./ R.W. Busuttil, D.G. Farmer, H. Yersiz [et al.] //Annals of Surgery.- 2005.- Vol.241, №.6.- P. 905-918.
51. Akamatsu N. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome./ N. Akamatsu, Y. Sugawara, D. Hashimoto//Transpl. Int. 2011.–Vol.-24.- P. 379–392.
52. Aoyagi T. Orthotopic liver transplantation using selected advanced age donors should become a routine [abstract]./ T. Aoyagi, F. Dondero, S. Gaujoux, et al. // Liver Transpl.- 2012.- Vol. 18(suppl 1):S.116.
53. Angelico M. Donor liver steatosis and graft selection for liver transplantation: a short review. / M. Angelico // Eur.Rev.Med. Pharmacol.Sci.- 2005.- Vol.9, №5.- P.295-297.
54. Arain M. A. Advances in Endoscopic Management of Biliary Tract Complications After Liver Transplantation./M. A. Arain, R. Attam, M. L. Freeman // Liver Transpl.- 2013.-Vol.19.-P. 482–498.
55. Attia M. The marginal liver donor – an update ./ M. Attia, M.F. Silva, D.F. Mirza // Transplant.Inter.- 2008.-Vol.21, №8.- P. 713-724.

56. Attenuation of portal hypertension by continuous portal infusion of PGE1 and immunologic impact in adult-to-adult living-donor liver transplantation. / T.Onoe, Y. Tanaca, K .Ide, et al // Transplantation - 2013. Vol.-95. – P. 1521-1527.
57. Allocation of nonstandard livers to transplant candidates with high MELD scores: Should this practice be continued? [Text] / A.W. Avolio, S. Agnes, A. Gasbarrini [et. al.] // Transplant. Proc.- 2006.- Vol. 38, №10.- P.3567-3571.
58. Analysis of warm ischemia time for prediction of primary nonfunction the hepatic graft . / C. Cisneros, A. Guillen, R. Gomes [et al.] // Transplant. Proc.- 1991.- Vol. 23, №3.- P. 1976.
59. Analysis of the attitudes and motivations of the Spanish population towards organ donation after death./ B. Scandroglio, B. Domınguez-Gil, J.S. Lopez, et al. // Transpl. Int. 2011.–Vol. 24.–P. 158-166
60. Alterations in chemokine receptor CCR5 expression on blood dendritic cells correlate withacute graft –versus –host disease./ Shahin K., SartorV.,D.N.J.Hart and K.F.Bradstock. // Transplantation -2013. -Vol. 96. – P. 753-762.
61. Assessment of hepatic steatosis by a transplant surgeon and an expert pathologist: a prospective, double blind evaluation of 201 donor livers./ Yersiz H, Lee C, Kaldas FM [et al.]// Liver Transpl.-2013.-Vol.19.-P. 437-449.
62. Asystole to cross clamp duration is predictor of ischemic type biliary strictures in liver transplantation using DCD grafts [abstract]./ B. Taner, I.G. Bulatao, D.K. Perry, et al. // Liver Transpl. -2012.- Vol. 18(suppl 1):S.81.
63. Ali M. Clostridium Difficile Infection in Hospitalized Liver Transplant Patients: A Nationwide Analysis/ M.Ali, A. N. Ananthakrishnan, S. Ahmad, Kumar N., //Liver Transpl.- 2012.-Vol. 18.-P. 972–978.
64. Assessment of hepatic steatosis by a transplant surgeon and an expert pathologist: a prospective, double blind evaluation of 201 donor livers./ Yersiz H, Lee C, Kaldas FM [et al.]// Liver Transpl.-2013.-Vol.19.-P. 437-449.
65. Assessment of donor fatty livers for liver transplantation./ Y.F. Cheng, C.L. Chen, C.Y. Lai [et al.] // Transplantation.- 2001.- Vol.71, №9.- P.1221-1225.

66. Assignment of steatotic livers by the Mayo model for end-stage liver disease. / J. Briceno, J. Padillo, S. Rufian [et al.] // Transpl.Int.- 2005.- Vol.18, N№5.- P.577-583.
67. Association of intraoperative hypotension and pulmonary hypertension with adverse outcomes after orthotopic liver transplantation. / D.L. Reich, R.K Jr.. Wood, S. Emre [et al.] // J.Cardiothorac. Vasc. Anesth.-2003.- Vol.17, №6.- P.699-702.
68. Ascher N.L. Advances in biliary reconstruction after liver transplantation / N.L. Ascher // Liver.Transpl.Surg.- 1996.- Vol.2, №3.- P.238-239.
69. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors . / D.L. George, P.M. Arnow, A.S. Fox [et al.] // Rev. Infect. Dis.- 1991.- Vol.13, №3.- P.287-396.
70. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: epidemiology and risk factors . / D.L. George, P.M. Arnow, A.S. Fox [et al.] // Rev. Infect. Dis.- 1991.- Vol.13, №3.- P.287-396.
71. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: An analysis of 284 patients / J.J. Wade, N. Rolando, K. Hayllar [et al.] // Hepatology. - 1995.- Vol.21, №5.- P.1328-1336.
72. Balance of risk in liver transplantation—how much graft steatosis is tolerated? [abstract]. /P. Dutkowski, E. Schadde, S. Breitenstein, et al. //Liver Transpl.- 2012. - Vol. 18(suppl 1):S.95.
73. Baranski, A. Surgical technique of abdominal organ procurement : Step by Step . / A. Baranski.- Springer-Verlag, 2009.- P.125-169.
74. Bastami S. Whose Consent Matters? Controlled Donation After Cardiac Death and Premortem Organ-Preserving Measures. / S. Bastami, T. Krones, N. Biller-Andorno // Transplantation.- 2012.- Vol.93, №10.- P. 965-969.
75. Bedogni G. Fatty liver: how frequent is it and why? / G. Bedogni, S. Bellentani //Ann. Hepatol.- 2004.- Vol.3, №2.- P.63-65.
76. Bekker J. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. / J. Bekker, S. Ploem, K.P. de Jong // Am.J.Transpl.- 2009.- Vol. 9, №4.- P.746-751.
77. Bernardi M. The MELD score inpatients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses./ M Bernardi. S Gitto. M. J. // Biselli. Hepatol. 2011-Vol. 54.-P. 1297-1306.
78. Billiary tract complication after orthotopic liver transplantation in adult patients./ A. Fleck, M. Zanotelli, M. Meine [et al.] // Transpl.Proc.- 2002.- Vol.34, №2.- P.519-520.

79. Biliary complications in pediatric liver transplantation. A comparison of reducedsize and whole grafts./ T.G. Heffron, J.C. Emond, P.F. Whitington [et al.] // Transplantation.- 1992.- Vol.53, №2.- P.391-395.
80. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center. / D.P. Foley, L.A. Fernandez, G. Leverson, et al. //Ann. Surg.-2011.- Vol. 253.-P.817-825.
81. Biliary complications after liver transplantation using grafts from donors after cardiac death: results from a matched control study in asingle large volume center. /DeOliveira ML, Jassem W, Valente R, et al. //Ann. Surg.- 2011.- Vol. 254.-P.716-722.
82. Biliary anastomosis after liver transplantation does not benefit from T tube splintage./ K. Rolles, K. Dawson, R. Novell [et al.] // Transplantation.- 1994.- Vol.57, №3.- P.402-404.
83. Billiary tract complication after orthotopic liver transplantation in adult patients./ A. Fleck, M. Zanotelli, M. Meine [et al.] // Transpl.Proc.- 2002.- Vol.34, №2.- P.519-520.
84. Birkeland SA. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based; study of unrecognized malignancies and other disease organ donors./ S.A. Birkeland, H.H. Storm // Transplantation.- 2002.- Vol.74, №10.- P. 1409-1413.
85. Blair J.E. Bacterial, mycobacterial, and protozoal infections after liver transplantation - part I . / J.E. Blair, S. Kusne // Liver Transpl.- 2005.- Vol.11, №12.- P.1452–1459. .
86. Blood Transfusions in Organ Transplant Patients: Mechanisms of Sensitization and Implications for Prevention./ C. Scornika, and H.-U. Meier-Kriesche.// Am. J. Transpl.- 2011. -Vol. 11.P. 1785–1791.
87. Bowen D. G. Hepatitis C Pathogenesis and Outcomes After Liver Transplantation: Probing Micro RNA Expression for New Insights./ D. G. Bowen, N. A. Shackel1 // Liver Transpl.- 2013.-Vol.19.-P. 355–357.
88. Brunt E. M. Surgical Assessment of Significant Steatosis in Donor Livers: The Beginning of the End for Frozen-Section Analysis? / E. M. Brunt // Liver Transpl.- 2013.-Vol.19.-P. 360–361.
89. Burra P. Trends in liver transplantation ./ P. Burra, R.Freman./ J. Hepatol.- 2012//- Vol.-56. – P. 101-107.
90. Burra P. Influence of Age and Gender Before and After Liver Transplantation./P. Burra, E.De Martin, S.. Gitto, and E. Villa.// Liver Transpl.- 2013 .- Vol. 19.–P. 122–134.

91. Busuttil R.W. Transplantation of the liver./ R.W. Busuttil, G.K. Klintmalm.- Philadelphia: Elsevier, 2005.- P. 553-555.
92. Busquets J. Postreperfusion biopsies are useful in predicting complications after liver transplantation./ J. Busquets, J. Figueras, T. Serrano [et al.] // Liver Transpl.- 2001.- Vol.7, №5.- P.432-435.
93. Busuttil R.W. Transplantation of the liver./ R.W. Busuttil, G.K. Klintmalm.- Philadelphia: Elsevier, 2005.- P. 553-555.
94. Busuttil R.W., Petrowsky H. Liver transplantation. In: Fischer JE, ed. Fischer's Mastery of Surgery. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.-P. 1350-1364.
95. Cameron A. Ischemic cholangiopathy after liver transplantation . / A. Cameron, R.W. Busuttil // Hepatobiliary Pancreat Dis. Int.- 2005.- Vol. 4, №4.- P. 495-501.
96. Can the use of marginal liver donors change recipient survival rate? / M.B. Rocha, I.F. Boin, C.A. Escanhoela, L.S. Leonardi // Transplant. Proc.- 2004.- Vol.36, №4.- P.914-915. Cannon J.A. Brief report. // Transplant. Bull.- 1956.- Vol.3.- P. 7.
97. Causes of early mortality after liver transplantation: a twenty-years single centre experience [in French] Jung B, Cisse M, Chanques G [at el]. Ann. Fr. Anesth. Reanim. 2011. -Vol. 30. -P. 899-904.
98. Cattell R. A technique for the exposure of the third and fourth portions of the duodenum . / R. Cattell, J. Braasch // Surg. Cynecol.Obs.- 1960.- Vol.111.- P.378-379.
99. Ceciia M.J. Kidney transplantation from living donors. //Annu. Rev. Med., 2000,v.51,p.393-406.
100. Cendales L.C. Allocation of vascularized composite allografts: what is it? / L.C. Cendales, A. Rahmel, T.L. Pruett // Transplantation.- 2012.- Vol.93, №11.- P.1086-1087.
101. Centrilobular necrosis after orthotopic liver transplantation: a longitudinal clinicopathologic study in 71 patients./ B. Turlin, G.I. Slapak, K.M. Hayllar // Liver Transpl. Surg.- 1995.- Vol.1, №5.- P.285-289231.
102. Clinical implications of preoperative and intraoperative liver biopsies for evaluating donor steatosis in living related liver transplantation./ Jun Mi-Jung, Shim Ju Hyun, Yeon Kim So,et al.// Liver Transpl.- 2014.- Vol. 20.- P.437–445.
103. Combined liver and pancreas procurement with Belzcr -UW solution . / H.W. Sollinger, W.B. Vernon, A.M. D'Alessandro [et al.] // Surgery.- 1989.- Vol.106, №4.- P.685-690.

104. Combined liver and whole pancreas procurement in donors with a replaced right hepatic artery./ D. Shaffer, W.D. Lewis, R.L. Jenkins, A.P. Monaco // Surg.Gynecol. Obstet.- 1992.- Vol.175, №3.- P.204-207.
105. Comparison the tolerance of hepatic ischemia-reperfusijn injury in living donor. Microsteatosis versus microsteatosis./ S. Han, C, Kim , Suk-Koo Lee. // Liver Transpl.- 2014.- Vol. 20.–P. 775-783.
106. Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era ./ A.G. Tzakis, R.D. Gordon, B.W. Shaw [et al.] // Transplantation.- 1985.- Vol.40, №6.- P.667– 671.
107. Controlled non-heart- beating donor liver transplantation: A successful single center experience, with topic update./ D.J. Reich, S.J. Munoz, K.D. Rothstein [et al.] //Transplantation.- 2000.- Vol.70, №8.- P.1159-1166.
108. Comparison the tolerance of hepatic ischemia-reperfusijn injury in living donor. Microsteatosis versus microsteatosis./ S. Han, C, Kim , Suk-Koo Lee. // Liver Transpl.- 2014.- Vol. 20.–P. 775-783.
109. Critical care issues in patients after liver transplantation./ R.R. Razonable, J.Y. Findlay, A. O'Riordan [et al.] // Liver Transpl.- 2011.- Vol.17, №5.- P.511-527.
110. Current practice regarding the use of fatty livers: a trans-Atlantic survey . / C.J. Imber, S.D. Peter, I. Lopez [et al.] // Liver Transpl.- 2002.- Vol.8, №6.- P.545-549.
111. Comparison the tolerance of hepatic ischemia-reperfusijn injury in living donor. Microsteatosis versus microsteatosis./ S. Han, C, Kim , Suk-Koo Lee. // Liver Transpl.- 2014.- Vol. 20.–P. 775-783.
112. Dealing with sick liver transplant recipients: the relationship among the MELD score at transplantation, posttransplant complications and resource consumption [abstract]. / P. Salvalaggio, M. Dias, R. Afonso, B.H. Ferraz-Neto //Liver Transpl. -2012.- Vol. 18(suppl 1):S.85.
113. Declining liver utilization for transplantation in the United States and the impact of donation after cardiac death./ Orman ES, Barritt AS IV, Wheeler SB, Hayashi PH.// Liver Transpl. -2013.- Vol.19,-P.59-68.
114. Declining liver utilization for transplantation in the United States and the impact of donation Centers for Disease Control and Prevention. Maps of diagnosed diabetes and obesity in 1994, 2000, and 2010. http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/slides/ maps_diabetesobesity94.pdf. Published November 2011. Accessed October 2012.

115. Deceased liver donor selection in Argentina: filling the gap between supply and demand [abstract]. / M. Dirchwolf, A. Ruf, M. Khoury, et al.//Liver Transpl.- 2012.- Vol. 18 (suppl 1):S.135.
116. Deceased Organ Donor Research: The Last Research Frontier? /T.Mone, J. Heldens,. and Niemann C.U. // Liver Transpl.- 2013.- Vol. 19.–P. 118–121.
117. Deceased Donor Liver Transplantation in Infants and Small Children: Are Partial Grafts Riskier Than Whole Organs?/ R. P. Cauley, K. Vakili, K. Potanos [et al.] //Liver Transpl.-. 2013- Vol. 19, №4.- P.721–729.
118. Deleterious effect of extended cold iscshemia time on the posttransplant outcome of aged livers./ R. Adam, C. Sanchez, I. Astarcioglu, H. Bismuth // Transplant.Proc.- 1995.- Vol.27, №1.- P. 1181-1183.
119. Desmopressin impairs microcirculation in donor pancreas and early graft function after experimental pancreas transplantation. / T. Keck, R. Banafsche, J. Werner [et al.] // Transplantation.- 2001.- Vol.72, №2.- P.202-209.
120. Development of a successful non-heart-beating organ donation program . / M. Reiner, D. Cornell, R. Howard // Prog. Transplant.- 2003.- Vol.13, №3.- P.225-231.
121. Development, Management, and Resolution of Biliary Complications After Living and Deceased Donor Liver Transplantation: A Report From the Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study Consortium /M. A. Zimmerman, T. Baker, N. P. Goodrich [et al.] // Liver Transpl. 2013.–Vol.-19.- P. 259–267.
122. Dikdan G.S. Review of randomized clinical trials of donor management and organ preservation in deceased donors: opportunities and issues./ G.S. Dikdan, C. Mora-Esteves, B. Koneru. // Transplantation- 2012.- Vol. 94.–P. 425-441.
123. Distinct micro RNA profiles are associated with the severity of hepatitis C virus recurrence and acute cellular rejection after liver transplantation. /Joshi D, Salehi S, Brereton H,[et al.] // Liver Transpl.- 2013.-Vol.19.-P. 383-394.
124. Does donor's fatty liver change impact on early mortality and outcome of liver transplantation./ S. Nikeghbailan, S.M. Nejatollahi, H. Salahi [et al.] // Transplant.Proc.- 2007.- Vol.39, №4.- P.1181-1183.
125. Donor characteristics associated with liver graft survival . / N. Cuende, B. Miranda, J.F. Canon [et al.] //Transplantation.- 2005.- Vol.79, №10.- P.1445-1452.

126. Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation./ P.D. Greig, J. Forster, R.A. Superina [et al.] // Transplant. Proc.- 1990.- Vol.22, №4.- P.2072-2073.
127. Donor transmitted malignancies./ J.F. Buell, T.M. Beebe, J. Trofe [et al.] // Ann. Transplant.- 2004.- Vol.9, №1.- P. 53-56.
128. Dokmak S. Liver Transplantation and Splenic Artery Steal Syndrome: The Diagnosis Should Be Established Preoperatively /S. Dokmak, B Aussilhou,.J. Belghiti // Liver Transpl.- 2013.-Vol.19.-P. 667–668.
129. Dubbeld J. Similar liver transplantation survival with selected cardiac death donors and brain death donors./ Dubbeld J., Hoekstra H., Farid W., et al. //Br. J. Surg .-2010.- Vol. 97.-P.744-753.
130. Duct-to-duct reconstruction in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis is associated with fewer biliary complications in comparison with hepaticojejunostomy./ M.E. Sutton, R.D. Bense, T. Lisman,et al.// Liver Transpl.- 2014.- Vol. 20.-P.457-463.
131. Effect of pure microsteatosis on transplant outcomes after living donor liver transplantation: A matched case-control study./ S. Han, J. Sangwook Ko ,G. Kwon, et al.//Liver Transpl.- 2014.- Vol. 20.-P.473-482.
132. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. / A. Casavilla, C. Ramirez, R. Shapiro [et al.] // Transplantation.- 1995.- Vol. 59, №2.- P. 197-203.
133. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients . / N. Rayes, D. Seehofer, S. Hansen [et al.] // Transplantation.- 2002.-Vol.74, №1.- P.123–127.
134. Early and Long-Term Results of Routine Microsurgical Biliary Reconstruction in Living Donor Liver Transplantation /Lin Ts-Sh, Ch-LChen, A. M. Concejero,et al .// Liver Transpl.- 2013 .- Vol. 19.–P. 207–213.
135. Early vascular complications after pediatric liver transplantation.] / E. Sieders, P.M. Peeters, E.M. TenVergert [et al.] // Liver Transpl.- 2000.- Vol.6, №3.- P.326-332.
136. Echenique I.A. /Update on Donor-Derived Infections in Liver Transplantation I. A. Echenique, M.G. Ison // Liver Transpl -2013.- Vol.19,-P. 575–585.
137. Effect of pure microsteatosis on transplant outcomes after living donor liver transplantation: A matched case-control study./ S. Han, J. Sangwook Ko ,G. Kwon, et al.//Liver Transpl.- 2014.- Vol. 20.-P.473-482.

138. Effects of Blood Transfusions Given After Renal Transplantation .] / J. C. Scornik, J.D. Schold, M. Bucci, H.U. Meiner-Kriesche // Transplantation.- 2009.- Vol.87, №9.-P.1381-1386.
139. Effect of donor-specific transfusions on the outcome of renal allografts in the cyclosporine era./ H.P. Marti, J. Henschkowski, G. Laux [et al.] // Transpl. Int.- 2006.- Vol. 19, №1.- P.19-26
140. Effects of explosive brain death on cytokine activation of peripheral organs in the rat . / M. Takada, K.C. Nadeau, W.W. Hancock [et al.] // Transplantation.- 1998.- Vol.65, №12.- P.1533-1542.
141. Emre S. Schwartz M., Miller C. The donor operation . / S. Emre, M. Schwartz, C. Miller // Transplantation of the Liver / eds. R. Busuttil, G. Klintmalm.- Philadelphia: Saunders.- 1996.- P. 392-404.
142. Endoscopic diagnosis and treatment of biliary leak in patients following liver transplantation: a prospective clinical study . / J.Z. Liao, Q. Zhao, H. Qin [et al.] // Hepatobiliary Pancreat.Dis.Int.- 2007.- Vol.6, №1.- P.29-33.
143. Erin C. Presumed consent or contacting out / C. Erin, J. Harris // J. Med. Ethics.- 1999.- Vol.25, №5.- P. 365-366.
144. Estimating the number of potential organ donors in the United States. / E. Sheehy, S.L. Conrad, L.E. Brigham [et al.] // N.Engl.J.Med.- 2003.- Vol.349, №7.- P.667-674
145. Etiology and mortality of spontaneous bacterial peritonitis in liver transplant recipients: A cohort study./ C. Pérez-Cameo, V. Vargas, L. Castells, et al.// Liver Transpl.- 2014.- Vol. 20.-P.856-863.
146. Ethical incentives— not payment —for organ donation./ F.L. Delmonico, R. Arnold, N. Scheper-Hughes [et al.] // N.Engl. J. Med.- 2002.- Vol.346, №25.- P.2002-2005.
147. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation./ M. M. Mourad, C. Liossis, B. K. Gunson, et al. //Liver Transpl.- 2014.- Vol. 20.-P.713-723.
148. Etiology and management of symptomatic adult hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation./ K. Drazan, A. Shaked, K.M. Olthoff [et al.] // Am. Surg.- 1996.- Vol. 62, №3.- P.237-240.
149. Evaluation of quantitative liver function testis liver donors./ M. Burdelski, M. Oellerich, P. Lamesch [et al.] // Transplant. Proc. -1987.- Vol.19, №5.- P. 3838 - 3839.
150. Events in procurement as risk factors for ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donation after cardiac death donors./ C.B. Taner, I.G.

Bulatao, D.L. Willingham, et al. // Liver Transpl.- 2012.–Vol.18. –P. 100-111.

151. Expanded liver donor age over 60 years for hepatic transplantation . / T. Karatzas, L. Olson, G. Ciancio [et al.] // Transplant. Proc.- 1997.- Vol.29, №7.- P.2830-2831
152. Factors influencing early survival after liver transplantation. / P.G. Stock, J.A. Estrin, D.S. Fryd [et al.] // Am.J.Surg.- 1989.- Vol.157,№.- P.215-219
153. Feasibility and limits of caval-flow preservation during liver transplantation./ J. Belghiti, G.M. Ettorre, F. Durand [et al.] // Liver Transpl.- 2001.- Vol. 7, №11.- P. 983-987.
154. Feng S. Donor intervention and organ preservation: where is the science and what are the obstacles? Am. J.Transplant.- 2010.- Vol. 10.–P. 1155-1162.
155. Fifteen-year experience of adult living donor liver transplantations in single institution [abstract]. / G.W. Song, S.G. Lee, S. Hwang, et al.// Liver Transpl. -2012.- Vol. 18 (suppl 1):S.89.
156. Freeman R.B. Utility is not just posttransplant outcome! / R.B. Freeman // Am. J. Transplant.- 2006.- Vol. 6, №11.- P.2817.
157. Friend P.J. Current status of liver transplantation./ P.J. Friend, C.J. Imber // Methods Mol. Biol.- 2006.- Vol. 333.- P.29-46.
158. Fromenty, B. Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis: effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines./ B. Fromenty, D. Pessayre // J. Hepatol.- 1997.- Vol.26, Suppl 2.- P.43-53.
159. Frozen section diagnosis in donor liver biopsies: observer variation of semiquantitative and quantitative steatosis assessment./ Biesterfeld S, Knapp J, Bittinger F// Virchows Arch 2012 . –Vol.- 461 .- P. 177-183.
160. Gandhi M.J. Donor derived malignancy following transplantation: a review./ M.J. Gandhi, D.M. Strong // Cell. Tissue Bank.- 2007.- Vol. 8, №4.- P.267-286.
161. Gentry S. E. Fast-Tracking and Fairness: Getting Organ Offers Quickly to Candidates Who Will Accept Them. S. E. Gentry , D.L. Segev// Liver Transpl. 2013.–Vol.-19.- P. 358–359.
162. Global energetic failure in brain-dead patients./ J. Depret, J.L. Teboul, G. Benoit [et al.] // Transplantation.- 1995.- Vol.60, №9.- P. 966-971.
163. Grade of deceased donor liver macrovesicular steatosis impacts graft and recipient outcomes more than the donor risk index. /de Graaf EL, Kench J, Dilworth P, [et al.]// J.Gastroenterol. Hepatol. 2012. -Vol.-27. -P. 540-546.

164. Gross T. Attitudes of hospital staff involved in organ donation to the procedure./ T. Gross, I. Marguccio, S. Martinoli // Transpl. Int.- 2000.- Vol. 13, №5.- P.351-356.
165. Gurusamy K.S. Current protective strategies in liver surgery./ K.S. Gurusamy, H.D. Gonzalez, B.R. Davidson // World. J. Gastroenterol.- 2010.- Vol.- 16.-P. 6098-6103.
166. Hakim N.S. Successful procurement of 50 pancreatic grafts using a simple and fast technique./ N.S. Hakim, V.E. Papalois // Int.Surg.-1998.- Vol.83, №4.- P.327–329.
167. Hauptman P.J. Procurement and allocation of solid organs for transplantation / P.J. Hauptman, K.J. O'Connor // N. Engl. J. Med.- 1997.- Vol.336, №6.- P.422-431.
168. Hepatitis B core antibody positive donors as a safe and effective therapeutic option to increase available organs for lung transplantation. / M.G. Hartwig, V. Patel, S.M. Palmer [et al.] // Transplantation.- 2005.- Vol.80, №3.- P.320-325.
169. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: A 10-year experience from a single centre in the United Kingdom . / M.A. Silva, P.S. Jambulingam, B.K. Gunson [et al.] // Liver Transpl.- 2006.- Vol.12, №1.- P. 146-151.
170. Hepatic artery kinking during liver transplantation: survey and prospective intraoperative flow measurement./Panaro F, Bouyabrine H, Carabalona JP, [at el.] // Gastrointest. Surg. 2012.- Vol.16.-P.1524- 1530.
171. Hepatic steatosis in liver transplant donors: common feature of donor population? / M.A. Garcia Urena, F. Colina Ruiz-Delgado, E. Moreno Gonzalez [et al.] // World J. Surg.-1998.- Vol.22, №8.- P.837-844.
172. Hiat J.R. Surgical anatomy of the hepatic artery in 1000 cases. / J.R. Hiatt, J. Cabbay, R.W. Busuttil // Ann. Surg. -1994.-Vol.220, №1.- P.50-52.
173. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors./ P.I. Terasaki, J.M. Cecka, D.W. Gjertson, S. Takemoto // N.Engl.J. Med.- 1995.- Vol.333, №6.- P.333- 336
174. Higgins J.P. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis./ J.P. Higgins, S.G. Thompson // Statistics in Medicine.- 2002.- Vol.21, №11.- P.1539–1558.
175. Homotransplantation of the liver in humahs./ T.E. Starzl, T.L. Marchioro, K.N. Vonkaulla [et al.] // Surg. Gynecol. Obstet.- 1963.- Vol.117.- P.659-673.

176. How large is the organ donor potential in Germany? Results of an analysis of data collected on deceased with primary and secondary brain damage in intensive care unit from 2002 to 2005./ C. Wesslau, K. Grosse, R. Kruger [et al.] // Transpl. Inter.- 2007.- Vol.20, №2.- P. 147-155.
177. Hull M.W. Clostridium difficile-associated colitis./ M.W. Hull, P.L. Beck // Can Fam Physician.- 2004.- Vol.50.- P.1536-1540, 1543-1545.
178. Impact of donor liver microvesicular steatosis on the outcome of liver retrasplantation./ K.F. Yoong, B.K. Gunson, A.H. Neil [et al.] // Transplant. Proc.- 1999.- Vol. 31, №1-2.- P.550–551.
179. Impact of glycogen content of the donor liver in clinical liver transplantation./ R. Adam, M. Reynes, Y.M. Bao [et al.] // Transplant. Proc.- 1993.- Vol.25(1 Pt2).- P.1536-1537.
180. Impairment of renal slice function following brain death, with reversibility of injury by hormonal therapy./ W.N. Wicomb, D.K. Cooper, D. Novitzky //Transplantation.- 1986.- Vol.41, №1.- P.29-33
181. Improved cardiac function following hormonal therapy in brain dead pigs: relevance to organ donation./ D. Novitzky, W.N. Wicomb, D.K. Cooper, M.A. Tjaalgard // Cryobiology.- 1987.- Vol.24, №1.- P.l-10.
182. Improved Waiting-List Outcomes in Argentina After the Adoption of a Model for End-Stage Liver Disease–Based Liver Allocation Policy // N. G. Cejas, F. G. Villamil, J. C Lendoire.,et al./ Liver Transpl. -2013 . – Vol.19.-P.711–720.
183. Incidence ofand risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation./ C. Heidenhain, J. Pratschke, G. Puhl, et al. //Transpl. Int.-2010.- Vol. 23.-P.14-22.
184. Increasing the donor pool; the consideration of pre-hospital cardiac arrest in DCD donation for liver transplantation [abstract]./ A.H.Elaffandi, E. Aboutaleb, I. Scalera, et al. // Liver Transpl.- 2012.- Vol. 18(suppl 1):S.117.
185. Increasing the Donor Pool: Consideration of Prehospital Cardiac Arrest in Controlled Donation After Circulatory Death for Liver Transplantation./A. H. Elaffandi, G. K. Bonney, B. Gunson,et al// Liver Transpl.- 2014.- Vol. 20.-P.63–71.
186. Innovative Technique for Preventing Hepatic Artery Kinking in Living Donor Liver Transplantation /Y-Sh Cheng, P.-Yi Lin, Ph.D.K-H Lin [at el.] // Liver Transpl.- 2013.-Vol.19.-P. 664–665.

187. Inferior vena cava obstruction after orthotopic liver transplantation/ M.A. Brouwers, K.P. de-Jong, P.M. Peeters [et al.] // Clin. Transplant.- 1994.- Vol.8, №1.- P.19-22.
188. Infections in human liver recipients: Different patterns early and late after transplantation./ L. Barkholt, B.G. Ericzon, J. Tollemar [et al.] // Transpl.Int.- 1993.-Vol.6, №2.- P.77-84.
189. Infection and rejection in liver transplant patients: a 10-year Swiss single-centre experience./ J. Garbino, J.A. Romand, D. Pittet [et al.] //Swiss Medical.Wkly.- 2005.- Vol. 135, №39-40.- P.587–593.
190. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia./ E. Totsuka, F. Dodson, A. Urakami [et al.] // Liver Transpl. Surg.- 1999.- Vol.5, №5.- P.421-428.
191. Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus./ D.J. Mutimer, B. Gunson, J. Chen [et al.] // Transplantation.-2006.- Vol.81, №1.- P.7–14.
192. Irreversible coma and brain death. Stady of 71 cases./ Y. Gaches, A. Caliskan, F. Findji, J. Le Beau // Sem. Hop.-1970.- Vol. 46, №22.- P.1487-1497.
193. In situ preservation of cadaver kidneys for transplantation. / R.Garcia-Rinaldi, E.A. Lefrak, W.W. Defore [et al.] // Ann.Surg.- 1975.- Vol.182, №5.- P.576-584.
194. In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool./ X. Rogiers, M. Malago, K. Gawad [et al.] // Ann.Surg.- 1996.- Vol.224. №3.- P.331-339.
195. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: a meta-analysis./ C.L. Jay, V. Lyuksemburg, D.P. Ladner, et al. //Ann. Surg.- 2011.–Vol.253. -P .259-264.
196. Ischemia- reperfusion injury. / N.L. Tilney, D. Paz, J.Ames [et al.] // Transplant. Proc.- 2001.- Vol.33, №1-2.- P.843-844.
197. Is serological evidence of infection with syphilis a contraindication to kidney donation? Case report and review of the literature./ L.J. Gibel, W. Sterling, W. Hoy, A. Harford // J. Urol.- 1987.- Vol. 138, №5.- P.1226-1227.
198. Jaboulay M. Greffe de reins au pli du coude par sutures arte´rielles et veineuses./ M. Jaboulay // Bull.Lyon Med.- 1906.- Vol.107.- P.575-580.

199. Jennet B. Brain death in three neurosurgical units./ B. Jennet, I. Gleave, P. Wilson // Br. Med. J.- 1981.- Vol.282, №6263.- P.533-539.
200. Jha V. Paid transplants in India: the grim reality./ V. Jha // Nephrol. Dial. Transplant.- 2004.- Vol.19, №3.- P. 541-543
201. Jonsen A.R. Transplantation of fetal tissue: an ethicist's viewpoint. / A.R. Jonsen // Clin. Res.- 1998.- Vol.36, №3.- P.215-219.
202. Koogler T. The potential benefits of the pediatric non heart beating organ donor. / T. Koogler, A.T. Costarino // Pediatrics.- 1998.- Vol.101, №6.- P.1049-1052.
203. Late hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation: A cross-sectional study of 34 patients./ J. M. Kivel,S. Kosola, T. Kalajoki-Helmiö et al.// Liver Transpl.- 2014.- Vol. 20.-P.591-600.
204. Liver match , prospective observational cohort study on liver transplantation in Italy: study design and current practice of donor – recipient matching./ M.Angelico, U. Cillo, S.Fagiuoli, et al. //Dig. Liver Dis.-2011.- Vol.-43. – P. 155- 159.
205. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors./ A.M. D'Alessandro, R.M. Hoffmann, S.J. Knechtle [et al.] // Surgery.- 2000.- Vol.128, №4.- P.579-588.
206. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors: An increased incidence of biliary complications./ P.L. Abt, M.D. Crawford, N.M. Desai [et al.] // Transplantation.- 2003.- Vol.75, №10.- P.1659-1663.
207. Liver transplantation form donors aged 80 years and over: pushing the limit./ B. Nardo, M. Masetti, L. Urbani [et al.] // Am.J.Transplant.- 2004.- Vol.4, N7.- P.1139-1147.
208. Liver transplantation using donor organs with markedly elevated liver enzymes: how far can we go?/ S. Radunz, A. Paul, K. Nowak, et al .//Liver. Int.- 2011.- Vol. 31.-P.1021-1027.
209. Liver transplantation from Maastricht category 2 non-heart-beating donors. / A. Otero, M. Gomez-Gutierrez, F. Suarez [et al.] // Transplantation.- 2003.- Vol. 76, №1.- P.1068-1073.
210. Liver transplantation using organ donation after cardiac death: a clinical predictive index for graft failure-free survival./ J.C. Hong, H. Yersiz, P. Kositamongkol, et al. //Arch. Surg.- 2011.- Vol. 146.–P.1017-1023.
211. Liver transplantation in adult patients with portal vein thrombosis: risk factors, screening, management, and outcome./ J. Lendoire, G. Raffin, N. Cejas [et al.] // H.P.B. (Oxford).- 2007.- Vol.9, №5.- P.352-356.

212. Liu A. Chronic Lithium Treatment Protects Against Liver Ischemia / Reperfusion Injury in Rats. Liu A, Fang H, Dahmen U, Dirsch O // Liver Transpl.- 2013.- Vol. 19.-P. 762–772.
213. Liver transplantation in children weighing 5 kg or less: analysis of the UNOS database. / Arnon R, Annunziato R, Miloh T, [et al.] // Pediatr Transplant -2011.- Vol.15,-P.650-658.
214. Liver integrity after warm ischemia in situ and brief preservation ex vivo: the value of aerobic post-conditioning./ S. Manekeller, V. Dobberahn, A. Hirner, T. Minor // Cryobiology.- 2007.- Vol.55, №3.- P.249-254.
215. Living relatid transplantation: A Wider application / S. Kawasaki, M. Makuuchi, H. Matsunami [et al.] // Transplant. Proc.- 1995.- Vol.27, №1.- P.1170-1172.
216. Living-donor liver transplantation : donor selection criteria and postoperativoutcomees. A single center experience with a 10-year follow-up./ A.Lauteriop, C .Poli, C. Cusumano, et al.// Traspl. Proc.-2013. Vol.-45.- P.2680-2683.
217. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American association for the study of liver diseases and the American society of transplantation . / D.A. Kelly, J.C. Bucuvalas, E.M. Alonso [et al.] // Liver Transpl.- 2013.- Vol. 19.-№8.-P.798–825.
218. Long-term results of pediatric liver transplantation : An analysis of 569 transplants. / J.A. Goss, C.R. Shackleton, S.V. McDiarmid [et al.] // Ann. Surg.- 1998.- Vol.228, №3.- P.411- 420.
219. Loinaz C. Marginal donors in liver transplantation./ C. Loinaz, E.M. Gonzalez // Heptogastroenterology.- 2000.- Vol.47, №31.- P.256-263.
220. Lopez-Navidad A. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool./ A. Lopez-Navidad, F. Caballero // Clin.Transplant.- 2003.- Vol.17, №4.- P.308-324
221. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation./ R.M. Merion, R.A. Wolfe, D.M. Dykstra [et al.] // Liver Transplant.- 2003.- Vol.9, №1.- P.12–18.
222. Management and Long-Term Consequences of Portal Vein Thrombosis After Liver Transplantation in Children. /M. K. Jensen,. K. M. Campbell,. M. H. Alonso,. J. D. Nathan, [et al.] // Liver Transpl. 2013.–Vol.-19.- P. 315–321.

223. Major bacterial infections following liver transplantation: A prospective study./ C. Lumbreras, M. Lizasoain, E. Moreno [et al.] // Hepatogastroent.- 1992.- Vol.39, №4.- P.362-365.
224. Major challenges limiting liver transplantation in the United States./ Wertheim JA, Petrowsky H, Saab S, [et al.] // Am. J. Transplant. 2011.- Vol.-11.-P. 1773-1784.
225. Marginal donors in liver transplantation. / G. Tisone, T.M. Manzia, S. Zazza [et al.] // Transplant. Proc.- 2004.-Vol.36, №3.- P.525-526.
226. Marginal grafts: finding the correct treatment for fatty livers / M. Salizzoni, A. Franchello, F. Zamboni [et al.] // Transpl. Int.- 2003.- Vol.16, №7.- P.486-493.
227. Matas A.J. The case for living kidney sales: rationale, objections and concerns./ A.J. Matas // Am. J. Transplant.- 2004.- Vol.4, №12.- P. 2007-2017.
228. Mataya L. Decision making in liver transplantation—Limited application of the liver donor risk index./ L. Mataya. A. Aronsohn, J. R. Thistlethwaite and L. F. Ross,et al .//Liver Transpl.- 2014.- Vol. 20.–P.831-837.
229. Merkel F.K. Procurement of cadaver donor organs: Evisceration technique / F.K. Merkel, O. Jonasson, J.J. Bergan // Transplant.Proc.- 1972.- Vol.4, №4.- P.585-589.
230. Microsurgical hepatic artery reconstruction during living-donor liver transplantation by using head-mounted surgical binocular system. / H. Ohdan, H. Tashiro, K. Ishiyama [et al.] // Transpl. Int.- 2007.- Vol.20, №11.- P.970–973.
231. Miranda B. Optimizing cadaveric organ procurement: the Catalon and Spanish experience./ B. Miranda, J. Vilardell, J. Grinyó // Am. J. Transplant. -2003.- Vol.3, №10.- P.1189-1196.
232. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2./ G.M. Spaggiari, A. Capobianco, H. Abdelrazik, et al // Blood 2008;111:1327-1333.
233. Mobilization of Hepatic Mesenchymal Stem Cells From Human Liver Grafts./ Q. Pan, S.M. Fouraschen, F.S. Kaya [et al.] // Liver Transpl.- 2011.- Vol. 17, №5.- P.596-609.
234. Modulation of graft vascular inflow guided by flowmetry and manometry in liver transplantation. / S.C. Chan, C.M. Lo, K.S. Chok, et al.// Hepatobiliary Pancreat Dis. Int.- 2011.- Vol. 10.–P.649-656.

235. Moll S. Humoral rejection of organ allografts./ S. Moll, M. Pascual // Am. J. Transplant.- 2005.- Vol.5, №11.- P.2611-2618.
236. Monbaliu D. Liver transplantation using donation after cardiac death donors./ D. Monbaliu, J. Pirenne, D. Talbot. // J.Hepatol.- 2012. –Vol 56. –P. 474-485.
237. Moser M.A. Management of biliary problems after liver transplantation . / M.A. Moser, W.J. Wall // Liver Transplant.- 2001.- Vol. 7, №11, Suppl.1.- S.46- 52.
238. Moustarah F. Orgon procurement, let's presume consent. / F. Moustarah // CMAJ.- 1998.- Vol.158, №2.- P.231-234.
239. Moysey J. Liver transplantation: anesthesia, perioperative management and postoperative intensive care./ J. Moysey, J.W. Freeman // Surgery of the liver and biliary tract / eds. L.H. Blumgart, Y. Fong.- 3rd ed. - London: WB Saunders, 2000.- Chapter 107. P.2035-2054.
240. MRI: the new reference standard in quantifying hepatic steatosis? /Raptis DA, Fischer MA, Graf R [et al.] //Gut 2012. -Vol.-61.-P. 117-127.
241. Multicentric evaluation of Model for End-Stage Liver Disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany—limitations of the ’sickest first’-concept. / T.J. Weismuller, P. Fikatas, Schmidt J., et al. // Transpl. Int.- 2011 –Vol.24.-P. 91-99.
242. Myers R.P. Gender, renal function, and outcomes on the liver transplant waiting list: assessment of revised MELD including estimated glomerular filtration rate./ R.P. Myers, A.A. Shaheen, A.I Aspinall., et al. //J. Hepatol.-2011.- Vol. 54.–P. 462–470.
243. National Science Foundation. 45 CFR part 690: federal policy for the protection of human subjects (same as 45 CFR part 46, which pertains to HHS). Subpart A: the common rule for the protection of human subjects. Accessed November 2012.
244. National assessment of early biliary complications following liver transplantation: Incidence and outcomes./ D. A. Axelrod, K. L. Lentine, H. Xiao,et al// Liver Transpl.- 2014.- Vol. 20.-P.446-456.
245. Nissen N.N. Graft Failure: Etiology, Recognition and Treatment. / N.N. Nissen, S.D. Colquhoun // Transplantation of the liver / eds. R.W. Busuttil, G.K. Klintmaln.- Philadelphia: Elsevier, 2005.- P.915-928.
246. Nocito, A. When is steatosis too much for transplantation? [Text] / A. Nocito, A.M. El-Bardy, P.A. Clavien // Hepatol.- 2006.- Vol.45, №4.- P.494-499.

247. Non-Heart- Beating organ transplantation: Practice and Protocols. - Washington, DC: National Academy Press, 2000. – 174 p.
248. Non-heart-beating cadaver donor hepatectomy: 'The operative procedure.'/ L. Olson, R. Davi, J. Barnhart [et al.] // Clin. Transplant.- 1999.- Vol.13,1Pt2.- P.98-103.
249. Nwabueze R. Biotechnology and the new property regime in human bodies and body parts./ R. Nwabueze // Loyola Los Angel.Int.Comp.Law.J.- 2002.- Vol.24, №1.- P.19-64.
250. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants./ A.M. Cameron, R.M. Ghobrial, H. Yerzis [et al.] // Ann. Surg.- 2006.- Vol.243, №6.- P.748-753.
251. Oniscu G.C. Outcome of patients with a MELD >25, given regional priority for liver transplantation [abstract]./ G.C. Oniscu, M. Akyol, K. Martin //Liver Transpl.- 2012.- Vol. 18. (suppl 1): S.135.
252. Opting-out system: no guarantee for higher donation rate./ R. Coppen, R.D. Friele, R.L. Marquet, S.K. Gevers // Transpl. Int.- 2005.- Vol.18, №11.- P.1275-1279
253. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants./ A.M. Cameron, R.M. Ghobrial, H. Yerzis [et al.] // Ann. Surg.- 2006.- Vol.243, №6.- P.748-753.
254. OPTN/SRTR 2011 annual data report: liver./ Kim WR, Stock PG, Smith JM, [et al.]// Am J Transplant- 2013- Vol. 13,(suppl1).-P.73-102.
255. Organ donors with positive serology or malignancy: risk of disease transmission by transplantation./ S. Feng, J.F. Buell, W.S. Cherikh [et al.] // Transplantation.- 2002.- Vol. 74, №12.- P.1657-1663
256. Organ Procurement and Transplantation Network Data (January 1, 2011). http://optn.transplant.hrsa. gov/data. Accessed October 2012.
257. Organ Procurement and Transplantation Network. National data. http://optn.transplant.hrsa.gov/latest-Data/viewData Reports.asp. Accessed March 2013.
258. Outcome of donation after cardiac death liver transplantation for HCV [abstract]./ P. Andreani, Y. Zen, U. Maggi, et al. // Liver Transpl. -2012.– Vol. 18 (suppl 1):S.111.
259. Outcomes of liver transpantation in candidates with portal vein thrombosis. / G. Suarez Artacho, L. Barrera Pulido, J.M. Alamo Matrinez [et al.] // Transpl. Proc.- 2010.- Vol.42, №8.- P.3156-3158.

260. Outcomes of 385 adult-to-adult living donor liver transplant recipients: a report from the A2ALL consortium./ K.M. Olthoff, R.M. Merion, R.M. Ghobrial [et al.] //Ann. Surg.- 2005.- Vol.242, №3.- P.314-325.
261. Outcome of transplantation using kidneys from controlled (Maastricht category 3) non-heart-beating donors/ S. Sudhindran, G.J. Pettigrew, A. Drain [et al.] // Clin. Transplant.- 2003.- Vol.17, №2.- P.93-100.
262. Ostroff J.W. Post-transplant biliary problems/ J.W. Ostroff // Gastrointest. Endosc. Clin.N.Am.-2001.- Vol.11, №1.- P.163-183.
263. Orthotopic homotransplantation of the human liver./ T.E. Starzl, C.G. Groth, L. Brettschneider [et al.] //Ann. Surg.- 1968.- Vol.168, №3.- P.392-415.
264. Qualitative assessment of liver function after hypovolemic, hypoxemic, and ischemic shock in transplantation model. / P.Lamesch, B.Ringe, P. Neuhaus, et al. // Transplant. Proc.-1988.-V. 20.-P. 994 - 995.
265. Patel R. Infections in solid-organ transplant recipients./ R. Patel, C.V. Paya // Clinical Microbiol. Rev.-1997.- Vol.10, №1.- P.86-124.
266. Parikh N. D. Donation After Cardiac Death Liver Transplantation: Another Fly in the Ointment./D. N. D. Parikh, A.I. Skaro// Liver Transpl.- 2013. –Vol.17.-P.674-684.
267. Pascher A. Biliary complications after deceased-donor orthotopic liver transplantation./ A. Pascher, P. Neuhaus // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.- 2006.- Vol.13, №6.- P. 487-496.
268. Perera MT. The super-rapid technique in Maastricht category III donors: has it developed enough for marginalliver grafts from donors after cardiac death? //Curr Opin Organ Transplant 2012.- Vol. 17.-P.131-136.
269. Perioperative factors influencing patient outcome after liver transplantation./ A.C. Mueller, K.P. Platz, P. Krause [et al.] // Transpl.Int.- 2000.- Vol.13, Suppl1.- S158-161.
270. Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: Outcome and predictors./ C. Paugam-Burtz, J. Kavafyan, P. Merckx [et al.] // Liver Transpl.- 2009.- Vol.15, №5.- P.522-529.
271. Policies in Europe on "marginal quality" donor livers./ D. Mirza, B. Gunson, R.F. Da Silva [et al.] // Lancet.- 1994.- Vol.344, №8935.- P.1480-1483.
272. Powner D.J. Brain death certification./ D.J. Powner, J.V. Snyder, A. Grenvik // Crit. Care. Med.- 1977.- Vol.5, №5.- P. 230-233.

273. Powner D.J. Abnormalities in fluids, electrolytes, and metabolism of organ donors. / D.J. Powner, J.A. Kellum, J.M. Darby // Prog.Transplant.- 2000.- Vol. 10, №2.- P.88-94.
274. Powner,D.J. Factors during donor care that may affect liver transplantation outcome. / D.J. Powner // Prog. Transplant. -2004.- Vol.14, №3.- P.241-247.
275. Perito E. R. Impact of the Donor Body Mass Index on the Survival of Pediatric Liver Transplant Recipients and Post-transplant Obesity / E. R.Perito, S. Rhee, D. Glidden,2 Roberts J. P. P. Rosenthal // Liver Transpl.- 2012.-Vol. 18.-P. 930–939.
276. Postreperfusion biopsies are useful in predicting complications after liver transplantation./ J. Busquets, J. Figueras, T. Serrano [et al.] // Liver Transpl.- 2001.- Vol.7, №5.- P.432-435.
277. Practice of adult liver transplantation in Italy. Recommendations of the Italian Association for the Study of the Liver (A.I.S.F.). / M. Angelico, B. Gridelli, M. Strazzabosco [et al.] // Dig.Liver.Dis.- 2005.-Vol.37, №7.- P.461-467
278. Predictors of Blood Product Use in Orthotopic Liver Transplantation Using the Piggyback Hepatectomy Technique./ R.S. Mangus, S.B. Kinsella, M.M. Nobari [et al.] // Transplant. Proc.- 2007.- Vol.39, №10.- P.3207-3213.
279. Preconditioning with sevoflurane decreases the incidence of early allograft dysfunction in liver transplant recipients of steatotic grafts [abstract]./ A.F Minou., A.E. Shcherba, A.M. Dzyadzko, et al. // Liver Transpl.- 2012. - Vol. 18(suppl 1):S.83.
280. Predicting Early Allograft Failure and Mortality After Liver Transplantation: The Role of the Postoperative Model for End-Stage Liver Disease Score G.Wagener, B. Raffel,. A.T. Young [at el.] Liver Transpl.- 2013.-Vol.19.-P. 534–542.
281. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function./ N. M. Desaj, K.C. Mange, M.D. Crawford [et al.] // Transplantation.- 2004.- Vol 77, №1.- P. 99-106.
282. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation./ F.X. Gonzalez, A. Rimola, L. Grande [et al.] // Hepatology.- 1994.- Vol.20, №3.- P.565-573.
283. Predictors of Blood Product Use in Orthotopic Liver Transplantation Using the Piggyback Hepatectomy Technique./ R.S. Mangus, S.B.

Kinsella, M.M. Nobari [et al.] // Transplant. Proc.- 2007.- Vol.39, №10.- P.3207-3213

284. Pre transplant MELD and sodium MELD scores are predictors of graft failure and mortality after liver transplantation./ J.B.Cywinski, E.J.Mascha, J.You,et al.// Hepatol Int.-1011.- Vol. 5. – P. 841- 846.
285. Prevention of de novo hepatitis B with adefovir dipivoxil in recipients of liver grafts from hepatitis B core antibody-positive donors./ Pichardo EM, Heese S, Stiles JB [et al.] // Liver Transpl. 2012. –Vol.-18.- P. 834-838.
286. Primary dysfunction after liver transplantation: donor or recipient fault? / A.W. Avolio, S.Agnes, A.S. Chirico, M. Castaqneto // Transplant.Proc.- 1999.-Vol.31, №1-2.- P.434-436.
287. Primary living-donor liver transplantation at the University of Chicago. Technical aspects of the first 104 recipients./ J.M. Millis, D.C. Cronin, L.M. Brady [et al.] // Ann. Surg.- 2000.- Vol. 232, №1.- P.104-111.
288. Prospective validation of a simple laboratory score to predict outcome after orthotopic liver transplantation. /L. Schneider, S. Latanowicz, M Spiegel., et al. //Transplant. Proc. -2011.- Vol. 43.-P.1747-1750.
289. Prolonged survival of human kidney homografts by immunosuppressive drug therapy./ J.E. Murray, J.P. Merrill, J.H. Harrison [et al.] // N.Engl.J.Med.- 1963.- Vol.268.- P.1315-1323.
290. Randomized trial of choledochocholedochostomy with or without a T tube in orthotopic liver transplantation/ O. Scatton, B. Meunier, D. Cherqui [et al.] //Ann. Surg.- 2001.- Vol.233, №3.- P.432-437.
291. Rapid flush technique for donor hepatectomy: Safety and efficacy of an improved method of liver recovery for transplantation/ C. Miller, V. Mazzaferro, L. Makowka [et al.] // Transplant. Proc.- 1988.- Vol.20, Suppl.1.- P.948-950.
292. Rauchfuss F. Waiting time, not donor-risk-index, is a major determinant for beneficial outcome after liver transplantation in high-MELD patients [abstract]./ F. Rauchfuss, A. Bauschke, U. Settmacher.// Liver Transpl.- 2012.- Vol. 18. (suppl 1):S.134.
293. Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow./ T.E. Starlz , H.A. Kaupp, D.R. Brock [et al.] // Surg. Gynecol. Obstet.- 1960.- Vol.111.- P.733-743.
294. Reconstruction of the hepatic vein in reduced size hepatic transplantation. / J.C. Emond, T.G. Heffron, P.F. Whitington, C.E. Broelsch // Surg. Gynecol. Obstet.- 1993.-Vol.176, №1.- P.11-17.

295. Renal function after orthotopic liver transplantation is predicted by duration of pretransplantation creatinine elevation./ M.S. Campbell, D.S. Kotlyar, C.M. Brensinger [et al.] // Liver Transpl.- 2005.- Vol.11, №9.- P. 1048-1055.
296. Renal homotransplantation in man after radiation of the recipient./ J. Hamburger, J. Vaysse, J. Crosnier, [et al.] // Am. J. Med.- 1962.- Vol.32.- P. 854-871.
297. Resource utilization in liver transplantationeffects of patient characteristics and clinical practice. NIDDK Liver Transplantation Database Group./ J. Showstack, P. P. Katz, J.R. Lake [et al.] // JAMA.- 1999.- Vol.281, №15.- P.1381-1386.
298. Re´sultats d'une tentative de greffe re´nale./ C. Dubost, N. Oeconomos, A. Nenna, P. Milliez // Bull. Soc. Med .Hop. Paris.- 1951.- Vol. 67.- P. 1372-1382.
299. Retransplantation for late liver graft failure: predictors of mortality/ M. Facciuto, D. Heidt, J. Guarrera [et al.] // Liver Transplant.- 2000.- Vol. 6, №2.- P.174-179.
300. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of OPTN/UNOS data./ R. Mateo, Y. Cho, G. Singh [et al.] //Am. J. Transplant. -2006,- Vol. 6, №4.-P. 791-796.
301. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation - a multivariate analysis./ R.J. Ploeg, A.M. D'Alessandro, S.J. Knechtle S [et al.] // Transplantation.- 1993.- Vol. 55, №4.- P.807-813.
302. Risk factors of preservation injury and prognostic value of reperfusion biopsy in outcome of liver transplantation. / Y.M. Bao, R. Adam, M. Sebagh [et al.] // Transplant. Proc.- 1996.- Vol. 28, N1.- P.123-125
303. Risk factors associated with diabetes insipidus in brain dead patients . / J.M. Dominquez-Roldan, C. Garcia-Alfaro, P. Diaz-Parejo [et al.] // Transplant. Proc.- 2002.- Vol.34, №1.- P.13-14.
304. Right lobe living donor liver transplantation./ A. Marcos, R.A. Fisher, J.M. Ham [et al.] // Transplantation.- 1999.- Vol.68, №9.- P.798-803.
305. Rolles K. Liver transplantation./ K. Rolles, R.Y. Calne // Transplantation immunology, clinical and experimental / ed. R.Y. Calne.- Oxford; New York: Oxford University Press,1984.- P.439-451.
306. Routine Doppler ultrasound for the detection of clinically unsuspected vascular complications in the early postoperative phase after orthotopic liver transplantation./ T. Kok, M.J. Slooff, C.J. Thijn [et al.] //Transpl. Int.- 1998.- Vol.11,№4.- P.272–276.

307. Routine use of the T-tube in the biliary reconstruction of liver transplantation: Is it worthwhile? / L. Garande, F. Perez-Castilla, D. Matus [et al.] // Transplant. Proc.- 1999.- Vol. 31, №1.- P.2396-2397.
308. Safdar N. The role of selective digestive decontamination for reducing infection in patients undergoing liver transplantation: a systematic review and meta-analysis./ N. Safdar, A. Said, M. Lucey // Liver Transpl. -2004.- Vol.10, № 7.- P.817–827.
309. Salvage of an unstable brain dead donor with prompt extracorporeal support./M.J. Englesbe, D. Woodrum, M. Debroy [et al.] // Transplantation.- 2004.- Vol. 78, №12.- P.1815.
310. Scientific Registry of Transplant Recipients. Deceased donor graft survival model description 1 year (and 1 month) after transplant. Organ: liver. Adult (age 18.). Transplants between 07/01/2008 and 12/31/2010. http://srtr.org/ csr/current/modtabs.aspx. Accessed October 2012.
311. Selective revascularization of hepatic artery thromboses after liver transplantation improves patient and graft survival./ P.A. Sheiner, C.V. Varma, J.V. Guarrera [et al.] // Transplantation.- 1997.- Vol. 64, №9.- P.1295-1299.
312. Selecting the donor liver risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation/ S.M. Strasberg, T.K. Howard, E.P. Molmenti, M. Hertl // Hepatology.- 1994.- Vol.20, 4Pt 1.- P.829-838.
313. Selective hepatic denervation prior to organ harvest improves survival after liver transplantation/ P. Schemmer, J. Bunzendahl, J. Lemasters, R. Thurman // Transplant. Proc.- 1999.- Vol.31, №1-2.- P.537.
314. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heartbeating donors: a viable source of grafts./ P. Muiesan, R. Girlanda, W. Jassem [et al.] //Ann. Surg.- 2005.- Vol.242, №5.- P.732-738.
315. Shaw B.W. Alternative methods of arterialization of hepatic graft./ B.W. Shaw, S. Iwatsuki, T.E. Starzl // Surg. Gynecol. Obstet.- 1984.- Vol.159, №5.- P.490-493.
316. Short intensive care unit stay reduces septic complications and improves outcome after liver transplantation./ E. Mor, J. Cohen, E. Erez [et al.] // Transplant. Proc.- 2001.- Vol.33, №6.- P.2939-2940.
317. Should Minors Be Considered as Potential Living Liver Donors?/L.Capitaine,. K.Thys,. K. Van Assche [at el.] // Liver Transpl.- 2013.-Vol.19.-P. 649–655.

318. Spital A. Conseption of cadaveric organs for transplantation: let's at least talk about it./ A. Spital, C.A. Erin // Am. J. Kidney. Dis.- 2002.- Vol.39, №3.- P.611-615
319. Starzl T.E. Liver transplantation: a 31-year perspective [Part 1] / T.E. Starzl, A.J. Demetris // Curr. Probl. Surg.- 1990.- Vol. 27, №2.- P.49-116
320. Starzl T.E. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance./ T.E. Starzl, T.L. Marchioro, W.R. Waddell. // Surg.Gynecol. Obstet.-1963.- Vol.117.- P.385-395.
321. Starzl T.E. Liver transplantation./ T.E. Starzl, A.J. Demetris, D. Van Thiel // N. Engl.J.Med.- 1989.- Vol.321, №15.- P.1014-1022.
322. Sterling R.K. Manangement of gastrointestinal disease in liver transplant recipients./ R.K. Sterling // Gastointest.Endosc.Clin.N.Am.- 2001.- Vol.11, №1.- P.185-197.
323. Study of transplantation immunity after total body irradiation: clinical and experimental investi gation/ J.E. Murray, J.P. Merrill, G.J. Dammin [et al.] // Surgery.- 1960.- Vol.48.- P.272-284.
324. Stem Cells Versus Donor Specific Transfusions for Tolerance Induction in Living Donor Renal Transplantation: A Single-Center Experience. / Dave S.D., Vanikar A., Trivedi H. L.,[et al.] // .Transplantation -2013. V-95: - P. 155-160.
325. Successful extrarenal transplantation from non-heart-beating donors./ A.M. D'Alessandro, R.M. Hoffmann, S.J. Knechtle [et al.] // Transplantation.- 1995.- Vol.59, №7.- P. 977-982.
326. Successful Transplantation of organs retricvid from a donor with syphilis . / F. Caballero, P. Domingo, N. Rabella, A. Lopez –Navidad // Transplantation.- 1998.-Vol. 65,№4.- P.598 –599.
327. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation - a randomized, doubleblind trial./ N. Rayes, D. Seehofer, T. Theruvath [et al.] // Am.J. Transpl.- 2005.- Vol.5, №1.- P.125–130.
328. Survival after liver transplantation in the United States: a disease specific analysis of the UNOS database./ M.S. Roberts, D.S. Angus, C.L. Bruce [et al.] // Liver Transpl. - 2004.- Vol.7, №10.- P.886-897
329. Synergistic effect of cold and warm ischemia time on postoperative graft function and outcome in human liver transplantation. / E. Totsuka, J.J. Fung, K. Hakamada [et al.] // Transplant. Proc.- 2004.- Vol.36, №7.- P.1955-1958.

330. Synergistic value of fibrinolysis and hypothermia aerobic preservation with oxygen in the protection of livers from non-heart-beating donors: An experimental model./ R.H. Tolba, K. Yonezawa, S. Song [et al.] // Transpl. Proc.- 2004.- Vol. 36, №10.- P.2927-2930.
331. Summers D.M./ Is the increase in DCD organdonors in the United Kingdom contributing to a declinein DBD donors?// D.M.Summers, C. Counter, R.J.Johnson, P.G.Murphy. //Transplantation -2010.- Vol. 90.- P.1506-1510.
332. The case for 'presumed consent' in organ donation [Text] / I. Kennedy, R.A. Sells, A.S. Daar [et al.] // Lancet.- 1998.- Vol. 351, №9116.- P.1650-1652.
333. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariante analysis/ J. Figueras, J. Busquets, L. Grande [et al.] // Transplantation. -1996.- Vol.61, №3.- P.410-413.
334. Transmission of malignancy with solid organ transplants./ C. Morath, V. Schwenger, J. Schmidt, M. Zeier // Transplantation.- 2005.- Vol.80, 1Suppl.- S164-166.
335. The effect of hypenatremia on liver allografts in rats / B. Jawan, S. Goto, C. Lai [et al.] // Anesth.Analg.- 2002.- Vol.95, №5.- P.1169-1172.
336. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation./ M.T. Boer, M.C. Christensen, M. Asmussen [et al.] // Anesth.Analg.- 2008.- Vol. 106, №1.- P.32-44.
337. The impact of meeting donor management goals on the number of organs transplanted per donor: results from the United Network for Organ Sharing region 5 prospective donor management goals study./ D.J. Malinoski, M.S. Patel, M.C. Daly, et al. // Crit. Care. Med.- 2012.- Vol. 40.–P. 2773-2780.
338. The impact of operative bleeding on outcome in transplantation of the liver / E. Mor, L. Jennings, T.A. Gonwa [et al.] // Surg. Gynecol. Obstet.- 1993.- Vol.176, №3.- P.219-227.
339. The inciedence, timing, and managment of biliary tract complication after orthotopic liver transplantation / F. Grief, O. Bronsther, D. Van Theil [et al.] // Ann Surg.- 1994.- Vol. 219, №1.- P.40-45.
340. The mismatch choice in liver transplantation: a suggestion for the selection of the recipient to the selection to the characteristics of the donor / A.W. Avolio, B. Nardo, S. Agnes [et al.] // Transplant. Proc.- 2005.- Vol.37, №6.- P. 2584-2586.

341. The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: A prospective outcome analysis / Ph. Dutkowski, C.E. Oberkofler, M. Bechir [et al.] // Liver Transpl.- 2011.-Vol.17, №6.-P.674-684.
342. The optimal number of donor biopsy sites to evaluate liver histology for transplantation. / W.L. Frankel, J.G. Tranovich, L. Salter [et al.] // Liver Transpl.- 2002.- Vol. 8, №11.- P.1044-1050.
343. The outcome of liver grafts procured from hepatitis C-positive donors. / E. Velidedeoglu, N.M. Desai, L. Campos [et al.] // Transplantation.- 2002.- Vol.73, №4.- P.582-587
344. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation./ R. Adam, M. Reynes, M. Johan [et al.] // Transplant. Proc.- 1991.- Vol.23(1 Pt2).- P.1538-1540.
345. The role of hepatic biopsy to detect macrovacuolar steatosis during liver procurement. / U. Adani, M. Baccarani, D. Sainz-Barriga [et al.] // Transplant.Proc.- 2006.- Vol.38, №5.- P.1404-1406.
346. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation)- a new method in the further development of segmental liver transplantation . / R. Pichlmayr, B. Ringe, G. Gubernatis [et al.] // Langenbecks Arch. Chir.- 1988.- Vol.373, №2.- P.127-130.
347. Twenty-Four Years After Liver Transplantation, the Recipient Becomes a Body Donor. / H. Petrowsky, F. Kaldas, W. Peacock,[et al.]// Liver Transpl.- 2013.–Vol. 19.–P. 110-112.
348. The use of older donor livers for hepatic transplantation./ W.J. Wall, R. Mimeault, D.R. Grand, M. Block // Transplantation.- 1990.- Vol.49, №2.- P.377 - 381.
349. The Survival Benefit of Liver Transplantation. / R.M. Merion, D.E. Schaubel, D.M. Dykstra [et al.] // Am. J. Transpl.- 2005.- Vol.5, №2.- P. 307–313.
350. Toward tolerance to humen organ transplans: A few adaitional corollaries and questions / Miler J., Matew J. M., and Esquenazi V.. // Transplantation.- 2004.- Vol. 77.- P.940-942.
351. Unger E. Nierentransplantationen.// Klin.Wschr.- 1910.- Vol.47.- P. 573-582.
352. Unification venoplasty to cope with recipient portal vein anomaly during living donor liver transplantation/ S.-H Kang, S.Hwang, D.-H. Jung[et al.] // Traspl. Proc.-2013. Vol.-45.- P. 3000-3004.

353. UNOS (United Network for Organ Sharing) [Электронный ресурс] URL : pttp//www.UNOS.org.2011.
354. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival./ A.J. Tector, R.S. Mangus, P. Chestovich [et al.] // Ann. Surg.- 2006.- Vol.244, №3.- P.439-450.
355. Use of steatotic grafts in livingdonor liver transplantation./ Y. Soejima, M. Shimada, T. Suehiro [et al.] // Transplantation.- 2003.- Vol.762, №2.- P. 344-348.
356. Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study./ L. McCormack, H. Petrowsky, W. Jochum [et al.] //Ann Surg.- 2007.- Vol.246, №6.- P.940-946.
357. Use of hepatitis B surface antigen–positive grafts in liver transplantation: A matched analysis of the US National database./ Z. Li, Z. Hu,.J. Xiang,[et al.]// Liver Transpl.- 2014.- Vol. 20.-P.35-45.
358. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool./ C.J. Romero, E.M. Gonzalez, F.C. Ruiz [et al.] // Transplantation- 1999.- Vol.68, №4.- P.572-575.
359. Variation in organ quality between liver transplant centers./ M.L. Volk, H.A. Reichert, A.S Lok., R.A. Hayward //Am. J. Transplant. -2011.–Vol. 11. –P. 958-964.
360. Van Damme J.P. Vascular anatomy in abdominal surgery./ J.P. Van Damme, J. Bonte.- Stuttgart: Thieme, 1990.- P.4-47.
361. Washburn K. Liver allocation and distribution: possible next steps./ K. Washburn, E. Pomfret, J. Roberts // Liver Transpl .- 2011. –Vol.17. –P. 1005-1012.
362. Wertheim J.A. Major challenges limiting liver transplantation in the United States./ J.A.Wertheim, H.Petrowsky, S.Saab, J.W.Kupiec-Weglinski // Am. J. Transplant.- 2011. –Vol.11. –P. 1773-1784.
363. Who fares worse after liver transplantation? Impact of donor and recipient variables on outcome: ad te from a prospective stady. /M. Gambato, A.C.Frigo, K.I.Podriguez Castro, et al.// Transplantation -2013. Vol.-95. – P. 1528-1534.
364. Why is a liver with steatosis susceptible to cold ischemic injury ? / T. Fukumori, N. Ohkohchi, S. Tsukamoto, S. Satomi // Transplant. Proc.- 1999.- Vol. 31, №1-2.- P.548 - 549.

365. Wound complications following kidney and liver transplantation . / A. Mehrabi, H. Fonouni, M. Wente [et al.] // Clin.Transplant.- 2006.- Vol.20, Suppl 17.- P.97–110.

366. Yoo H.Y.I., The effect of donor body mass index on primary graft nonfunction, retransplantation rate, and early graft and patient survival after liver transplantation./ H.Y.I.Yoo, E.O.Molmenti, P.J. Tbuluvuth // Liver Transpl.,- 2003,-Vol.9,-P.72.

ПРИЛОЖЕНИЕ.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2452519

СПОСОБ КОМПЕНСАЦИИ ГЛОБУЛЯРНОГО ОБЪЕМА КРОВИ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Патентообладатель(ли): ***Государственное учреждение здравоохранения Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы (RU)***

Автор(ы): ***см. на обороте***

Заявка № **2011111228**

Приоритет изобретения **25 марта 2011 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации ***10 июня 2012 г.***

Срок действия патента истекает **25 марта 2031 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) RU (11) 2 452 519 (13) C1

(51) МПК
A61M 5/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011111228/14, 25.03.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента: 25.03.2011

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 25.03.2011

(45) Опубликовано: 10.06.2012 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2232031 C1, 10.07.2004. RU 2325924 C2, 10.06.2008. EA 9463 B1, 28.12.2007. ЛОЖКИН А.В. и др. Массивная кровопотеря при политравме и организационно-методологические аспекты ее компенсации. Новое в трансфузиологии, Выпуск 28. - М., 2001, с.75-81. КОБЗЕВА Е.Н. Аппаратная реинфузия в неотложной хирургии: Автореферат дисс. к.м.н. - М., 2002, с.6-24. (см. прод.)

Адрес для переписки:
129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3, ГУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, И.С. Поздышевой

(72) Автор(ы):
Хубутия Могели Шалвович (RU),
Хватов Валерий Борисович (RU),
Гуляев Владимир Алексеевич (RU),
Журавель Сергей Владимирович (RU),
Чжао Алексей Владимирович (RU),
Кобзева Елена Николаевна (RU),
Сахарова Елена Анатольевна (RU),
Боровкова Наталья Валерьевна (RU),
Минина Марина Геннадьевна (RU),
Пономарев Иван Николаевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Государственное учреждение здравоохранения Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы (RU)

RU 2452519 C1

(54) СПОСОБ КОМПЕНСАЦИИ ГЛОБУЛЯРНОГО ОБЪЕМА КРОВИ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

(57) Реферат:

Изобретение относиться к медицине, а именно к трансплантологии, анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, и может быть использовано для компенсации острой массивной кровопотери в операционном и раннем послеоперационном периодах при трансплантации. Для этого до операции осуществляют мультиорганное изъятие органов от донора со смертью мозга, с одновременным осуществлением заготовки крови из системы нижней полой вены. Предварительно донору внутривенно вводят гепарин в дозе 25000-50000 ЕД в зависимости от массы тела. Через одну из подвздошных артерий канюлируют аорту. Под инфраренальный отдел нижней полой вены подводят две лигатуры и между ними надсекают сосуд. В дистальном направлении через отверстие в вене вводят канюлю для забора крови и при разрежении 5-10 мм рт.ст. кровь поступает из дистального отдела нижней полой вены в стерильный резервуар аппарата для непрерывной аутотрансфузии. В проксимальном направлении в нижнюю полую вену вводят силиконовую трубку для удаления смеси крови и консерванта. При снижении систолического артериального давления ниже 80 мм рт.ст. аорту перевязывают выше чревного ствола. Через канюлю в аорте вводят консервант кустадиол для проведения холодовой перфузии. Перевязывают другую подвздошную артерию. Венозную кровь, собранную в стерильный резервуар,

RU 2452519 C1

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

№ 137734

УСТРОЙСТВО ДЛЯ СОЗДАНИЯ ОККЛЮЗИИ ВХОДЯЩИХ ИЛИ ОТХОДЯЩИХ СОСУДОВ

Патентообладатель(ли): ***Андреев Юрий Германович (RU), Рафф Леонид Семенович (RU)***

Автор(ы): ***см. на обороте***

Заявка № **2013139009**

Приоритет полезной модели **22 августа 2013 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре полезных моделей Российской Федерации ***05 февраля 2014 г.***

Срок действия патента истекает **22 августа 2023 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) RU (11) 137734 (13) U1

(51) МПК
A61F 2/82 (2013.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ ОПИСАНИЯ ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013139009/14, 22.08.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.08.2013

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 22.08.2013

(45) Опубликовано: 27.02.2014 Бюл. № 6

Адрес для переписки:
105043, Москва, ул. Первомайская, 66, кв. 135,
Широковой Т.К.

(72) Автор(ы):
Андреев Юрий Германович (RU),
Рафф Леонид Семенович (RU),
Кабанов Максим Юрьевич (RU),
Семенцов Константин Валерьевич (RU),
Хубутия Могели Шалвович (RU),
Коков Леонид Сергеевич (RU),
Гуляев Владимир Алексеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Андреев Юрий Германович (RU),
Рафф Леонид Семенович (RU)

(54) УСТРОЙСТВО ДЛЯ СОЗДАНИЯ ОККЛЮЗИИ ВХОДЯЩИХ ИЛИ ОТХОДЯЩИХ СОСУДОВ

(57) Формула полезной модели

Устройство для создания окклюзии входящих или отходящих сосудов, включающее стент в виде цилиндрической и конической частей, расположенный внутри него расширитель с фиксатором его положения и доставочный механизм, содержащий установочную трубку и размещенный в ней толкатель стента, отличающееся тем, что коническая часть стента, выполненная на его проксимальном конце, жестко закреплена на дистальном конце толкателя и предназначена для пропуска кровотока, цилиндрическая часть стента имеет полимерное покрытие, причем расширитель выполнен в виде несущей трубки, установленной внутри толкателя, и, по крайней мере, шести бранш, размещенных на несущей трубке, при этом дистальные концы бранш жестко закреплены на неподвижной втулке на дистальном конце канала для проводника, а проксимальные концы закреплены на втулке, установленной на дистальном конце несущей трубки, и бранши имеют, по крайней мере, одну по их длине точку фиксации на дополнительной втулке, расположенной на канале для проводника, и имеют возможность перемещения вдоль продольной ее оси.

RU 137734 U1

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2491552

ДИАГНОСТИКУМ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОНОР-СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К ГЛАВНОМУ КОМПЛЕКСУ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

Патентообладатель(ли): ***Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы (RU)***

Автор(ы): ***см. на обороте***

Заявка № **2012116217**

Приоритет изобретения **23 апреля 2012 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации ***27 августа 2013 г.***

Срок действия патента истекает **23 апреля 2032 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов

RU C1

(51) МПК
G01N 33/53 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21)(22) Заявка: 2012116217/15, 23.04.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента: 23.04.2012

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 23.04.2012

(45) Опубликовано: 27.08.2013 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Rashid A., et al., Relationship of donor-specific mixed lymphocyte culture reactivity to graft function in recipients of cadaveric renal allografts. Clin Exp Immunol. 1979 Jun; 36(3):521-7. Gibney EM., et al., Detection of donor-specific antibodies using HLA-coated microspheres: another tool for kidney transplant risk stratification. Nephrol Dial (см. прод.)

Адрес для переписки:
129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3, ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, И.С. Поздышевой

(72) Автор(ы):
Хубутия Могели Шалвович (RU),
Боровкова Наталья Валерьевна (RU),
Доронина Наталья Викторовна (RU),
Гуляев Владимир Алексеевич (RU),
Минина Марина Геннадьевна (RU),
Жерздев Сергей Васильевич (RU),
Пономарев Иван Николаевич (RU),
Хватов Валерий Борисович (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы (RU)

RU 2491552 C1

(54) ДИАГНОСТИКУМ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОНОР-СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К ГЛАВНОМУ КОМПЛЕКСУ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Формула изобретения

1. Диагностикум, содержащий лимфоциты человека для определения донор-специфических антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости в посттрансплантационном периоде, характеризующийся тем, что диагностикум содержит лимфоциты, полученные из селезенки мультиорганного донора, при этом содержание Т-лимфоцитов, несущих на себе антигены главного комплекса гистосовместимости I класса, составляет от 25 до 35%, В-лимфоцитов, несущих на себе антигены главного комплекса гистосовместимости II класса, - от 41 до 55%, жизнеспособность клеток - не менее 80%.

2. Способ получения диагностикума для определения донор-специфических антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости после трансплантации органов у мультиорганного донора, включающий получение лимфоцитов донора, характеризующийся тем, что во время операции по изъятию органов для трансплантации у мультиорганного донора забирают селезенку или ее фрагмент, помещают в стерильный контейнер, содержащий охлажденный до +4° - +6°С 0,9%-ный

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2189171

Российским агентством по патентам и товарным знакам на основании Патентного закона Российской Федерации, введенного в действие 14 октября 1992 года, выдан настоящий патент на изобретение

СПОСОБ СОХРАНЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДОНОРА ПРИ МУЛЬТИОРГАННОМ ЗАБОРЕ

Патентообладатель(ли):

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова,
Дыдыкин Сергей Сергеевич

по заявке № 99121726, дата поступления: 14.10.1999

Приоритет от 14.10.1999

Автор(ы) изобретения:

см. на обороте

Патент действует на всей территории Российской Федерации в течение 20 лет с **14 октября 1999 г.** при условии своевременной уплаты пошлины за поддержание патента в силе

Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации

г. Москва, ***20 сентября 2002 г.***

Генеральный директор

А.Д. Корчагин

01.11.2012 Патент на изобретение №2189171

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ (19)RU (11)2189171 (13)C2

(51) МПК 7 A61B5/02

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ, ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: по данным на 29.10.2012 - прекратил действие
Пошлина: учтена за 3 год с 15.10.2001 по 14.10.2002

(21), (22) Заявка: **99121726/14, 14.10.1999**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента: **14.10.1999**

(43) Дата публикации заявки: **20.07.2001**

(45) Опубликовано: **20.09.2002**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **ШУМАКОВ В.И. и др. Атлас вспомогательного кровообращения. - Алма-Ата, 1992, с.24. RU 2082396 C1, 27.06.1997. RU 2007119 C1, 15.04.1994. SU 851264 A, 30.07.1981.**

Адрес для переписки:
119992, Москва, ул. Б. Пироговская, 2/6, ММА, патентная служба

(71) Заявитель(и): **Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова**

(72) Автор(ы): **Гуляев В.А., Николаев А.В., Дыдыкин С.С., Герасимов С.С., Овчаров С.Э., Дубинин С.А.**

(73) Патентообладатель(и): **Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Дыдыкин Сергей Сергеевич**

(54) **СПОСОБ СОХРАНЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДОНОРА ПРИ МУЛЬТИОРГАННОМ ЗАБОРЕ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и может быть использовано для сохранения кровообращения у донора при мультиорганном заборе. Производят прокол грудной стенки и передней стенки левого желудочка сердца. Через прокол вводят канюлю в левый желудочек сердца. Фиксируют канюлю эндомиокардиально и экстраперикардиально с помощью двойной пневматической манжеты. Предлагаемый способ позволяет уменьшить время ишемии донорских органов при их заборе.

СОЮЗ СОВЕТСКИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1819579 A1

(51)5 A 61 B 17/00

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО СССР (ГОСПАТЕНТ СССР)

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

1

(21) 4943900/14
(22) 22.02.91
(46) 07.06.93. Бюл. № 21
(71) Центральная научно-исследовательская лаборатория Лечебно-оздоровительного объединения при Совете Министров СССР
(72) В.А.Гуляев, А.В.Павлов, С.С.Дыдыкин и Е.И.Брехов
(56) Rosental J.t., Shaw B.W. Hardesty R.Z., Griddith B.P. etd Prencipies of multiple ordan procurement fron codaver donovs II Ann Surd. 1983.
Vol 198, № 5, p. 617-621.

(54) СПОСОБ МНОЖЕСТВЕННОГО ЗАБОРА ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

(57) Способ множественного забора органов брюшной полости и забрюшинного пространства для трансплантации с целью расширения зоны доступности и сокращения времени забора органов брюшинной полости и забрюшинного пространства, когда одновременно с отклоняющей брюшной аорты и нижней полой вены начинают перфузию их при постоянном избыточном давлении 15-20 мм рт.ст. под контролем манометра. Выделяют указанный комплекс органов целиком, располагают на препаровочном столе задней (забрюшинной) поверхностью вверх и осуществляют выделение, канюляцию и пересечение соответствующих сосудов всех подлежащих забору органов. Способ подвергнут экспериментальному испытанию (2 случая), которые подтвердило достижение указанных целей.

2

Данное изобретение относится к медицине, а именно к трансплантологии (пересадке органов).

Целью настоящего изобретения является расширение зоны доступности и сокращение времени забора органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Собственно способ осуществляют следующим образом. Срединным разрезом от мечевидного отростка грудины до лобкового сочленения покрывают брюшинную полость трупа (донора). На уровне диафрагмы, рассекая ее от передней брюшной стенки до задней перистральной брюшины, и на уровне нижних поясничных позвонков выделяют, каполируют и пересекают брюшинную аорту и нижнюю полую вену. Через введенные канюли сразу же начинают перфузию всего брюшного отдела аорты и нижней полой вены холодным раствором Рингера при избыточном давлении 15-20 мм рт.ст., контролируемом с помощью манометра. Если давление меньше 15 мм рт.ст. (избыток), то не заполняются периферические ветви и притоки, если больше 20 мм рт.ст. то возрастает вероятность разрыва мелких сосудов и капиляров. Затем окаймляющими боковыми разрезами рассекают париетальную брюшину по наружным краям восходящей и нисходящей кишок от диафрагмы до малого таза, тупо отслаивают весь комплекс брюшных и забрюшинных органов вместе с

(19) SU (11) 1819579 A1