

А.Е. ЩЕРБА <sup>1</sup>, С.В. КОРОТКОВ <sup>1</sup>, О.А. ЛЕБЕДЬ <sup>3</sup>, М.М. САВЧУК <sup>2</sup>,  
А.М. ДЗЯДЗЬКО <sup>1</sup>, А.Ф. МИНОВ <sup>1</sup>, Е.О. САНТОЦКИЙ <sup>1</sup>, О.О. РУММО <sup>1</sup>

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ГИПОТЕРМИЧЕСКАЯ МАШИННАЯ ПЕРФУЗИЯ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ РАСТВОРОМ «КУСТОДИОЛ» (НТК)

РНПЦ «Трансплантации органов и тканей», УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск <sup>1</sup>

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» <sup>2</sup>,

УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро», г. Минска <sup>3</sup>,

Республика Беларусь

**Цель.** Определить в эксперименте эффективность и безопасность гипотермической машинной перфузии трансплантатов печени консервирующим раствором.

**Материал и методы.** Исследование было проведено на пяти донорских органах, полученных от доноров с умершим головным мозгом и бьющимся сердцем, печень которых по совокупности факторов донорская бригада признавала нетрансплантабельной. В качестве насоса использовался аппарат искусственного кровообращения. Контур циркуляции раствора – открытый со свободным оттоком из нижней полой вены. Подача раствора осуществлялась только через воротную вену, забор – из емкости, в которой находился орган. Левая воротная вена пережималась для предотвращения машинной перфузии и продолжения обычной холодовой консервации левой доли. С целью оценки эффективности производился забор эфлюэнта из печеночных вен для биохимического анализа и КЩС, биопсий из левой и правой долей печени.

**Результаты.** В результате исследования установлено, что машинная перфузия ведет к углублению гипотермии печени уже через 2 часа от начала перфузии. Другим важным эффектом является значительное и достоверное уменьшение маркеров цитолиза, максимально через 2 часа от начала машинной перфузии. Проведение машинной перфузии способствовало достоверному снижению АСТ и ЛДГ из перфузируемой доли по отношению к исходному их значению. При этом значения АСТ, АЛТ и ЛДГ из левой доли печени достоверно не изменились по отношению к исходным. Также установлено двукратное снижение уровня некроза и апоптоза после 11 часов машинной перфузии по сравнению с консервированной долей.

**Заключение.** Применение гипотермической машинной перфузии печени на основе раствора «Кустодиол» (НТК) с приближенными к физиологическим параметрами потока ведет к уменьшению цитолиза гепатоцитов, уменьшению лактат-ацидоза, уменьшению степени некроза и апоптоза гепатоцитов по сравнению со статической холодовой консервацией печени.

*Ключевые слова:* печеночный трансплантат, машинная перфузия, ишемически-реперфузионное повреждение, кустодиол, раствор НТК

**Objectives.** To define experimentally the efficiency and safety of the hypothermic machine perfusion of the liver grafts with Custodiol HTK preservation solution.

**Methods.** The study was carried out on five donor organs taken from donors with deceased brain, beating heart and with liver recognized to be non-transplantable according to some factors by the donor team. The apparatus of artificial blood circulation was used as a pump. The circuit of the solution circulation was open with free outflow from the inferior vena cava. Solution perfusion was performed through portal vein only, the intake – from the container with the organ located. The left portal vein was clamped to prevent machine perfusion and continuation of a static cold preservation of the left liver lobe. The intake of effluent from the hepatic veins for a biochemical analysis as well as the biopsy of both liver lobes was performed for efficacy estimation.

**Results.** It has been established that the machine perfusion leads to more profound liver hypothermia two hours after the beginning of perfusion. The another important aspect is considered as a reliable reduction of cytolytic markers expression maximum for two hours. The machine perfusion contributed to the reliable reduction of AST and LDH from the perfused lobe with respect to the initial value. Wherein the values of AST, LDH and ALT in a static cold preservation lobe have not changed reliably comparing to the initial value. Moreover a double reduction of level of necrosis and apoptosis in the perfused lobe was registered in comparison with a static cold preserved lobe after eleven-hours machine perfusion.

**Conclusions.** The application of hypothermic machine liver perfusion with Custodiol HTK solution with approximated to physiological flow parameters leads to decrease of AST and ALT levels and lactic acidosis. Moreover it associated with reduction of necrosis and apoptosis of hepatocytes in comparison with a static cold liver preservation.

*Keywords:* liver graft, machine perfusion, ischemia reperfusion injury, Custodiol, HTK solution

Novosti Khirurgii. 2014 Jan-Feb; Vol 22 (1): 75-82

Experimental hypothermic machine perfusion of liver grafts by Custodiol HTK solution

A.E. Shcherba, S.V. Korotkov, O.A. Lebedz, M.M. Sauchuk,  
A.M. Dzyadzko, A.F. Minou, E.O. Santocky, O.O. Rummo

## Введение

Вопрос улучшения ранней послеоперационной функции трансплантата печени и преодоления последствий статической холодовой консервации не теряет своей актуальности, поскольку именно этот способ консервации используется на практике благодаря своей простоте и надежности. Тем не менее, он не лишен недостатков, связанных, с одной стороны, с вынужденным глубоким охлаждением и накоплением продуктов анаэробного метаболизма и потерей макроэргов (главным образом АТФ) с другой. Изменения, вызванные охлаждением и анаэробным метаболизмом, усугубляются при использовании органов с расширенными критериями, так как именно они составляют основной источник увеличения количества пересадок в условиях роста числа пациентов листа ожидания и расширения показаний к трансплантации печени. Использование органов с длительными сроками статической консервации (более 11-12 часов) и органов с расширенными критериями сопряжено с риском развития первичной дисфункции трансплантата, в основе развития которой лежит ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП).

ИРП печеночного трансплантата в разной степени выраженности присутствует при каждой трансплантации печени и вносит основной вклад в нарушение ранней послеоперационной функции трансплантата [1].

В целом выраженность ишемически-реперфузионного повреждения зависит от условий кондиционирования, обстоятельства развития смерти мозга и сопутствующей патологии донора, длительности холодовой ишемии, длительности периода отогревания во время формирования сосудистых анастомозов [2].

Известно, что ранняя дисфункция печеночного трансплантата практически не встречается при сроках консервации до 6 часов. Изменения, происходящие в печеночном трансплантате, подвергнутом холодовой ишемии, включают прогрессивную потерю АТФ, АДФ и в последующем АМФ, накопление лактата и гипоксантина, развитие ацидоза, нарушение функции трансмембранных АТФ-аз переносчиков ионов, активацию катаболических ферментов, нарушение целостности мембран, в первую очередь, эндотелиоцитов, и набухание клеток [3]. После реперфузии гипоксантин становится источником свободных радикалов кислорода, повреждающих мембраны клеток. Активация лейкоцитов и тромбоцитов с повреждением эндотелиоцитов синусоидальных

вен и их тромбозом дополняет это повреждение. Холодовая консервация решает проблему метаболических запросов печени и активности катаболических ферментов, так как при снижении температуры на каждые 10°C скорость метаболизма падает на 50% и достигает 10-12% от исходной при температуре 4°C и 5% при 0°C. Поскольку гипотермия может провоцировать повреждение, оптимальная температура охлаждения органа составляет 2-4°C. Применение консервирующего раствора противодействует разрушительным побочным эффектам гипотермии и ишемии – набуханию, ацидозу и образованию свободных радикалов кислорода [4].

Известно, что через 4 часа холодовой консервации печенью расходуется почти 95% энергетических запасов. При стандартной холодовой консервации применяется однократное отмывание органа и последующее хранение в консервирующем растворе. Таким образом, недостатками статической холодовой консервации являются: ограниченная экспозиция энергетическим субстратом, имеющимся в консервирующем растворе, коллапс микроциркуляторного русла до момента реперфузии и риск появления зон “no reflow”, накопление продуктов метаболизма, токсическое воздействие продуктов метаболизма, нерешенная потребность в обеспечении метаболических запросов печени [5].

Для преодоления недостатков холодовой консервации необходимо создание условий для исковой циркуляции консервирующего раствора в печени, который будет источником энергетических субстратов для синтеза АТФ (например, кетоглюторат в растворе НТК), постоянный поток которого будет поддерживать открытым микроциркуляторное русло и выносить кислые продукты метаболизма и катаболические ферменты, что, в свою очередь, будет способствовать поддержанию рН, заданной консервирующим раствором (например гистициновым буфером в растворе НТК) [6].

Анализ литературы показал, что имеется положительный опыт гипотермической машинной перфузии (ГМП) печени экспериментальных животных, обеспечивающий 100% выживание после летальной тепловой ишемии [7]. Экспериментальные исследования на животных показали, что параметры давления и потока, составляющие 25% от физиологических, не вызывают повреждения эндотелия [8].

J.V. Guarrega et al. [9] впервые показал безопасность и эффективность трансплантации печени от стандартных доноров после 3-7 часов машинной перфузии на основе раствора

Vasosol с перфузией по венозному и артериальному контуру, свободным оттоком и адаптацией аппарата искусственного кровообращения Medtronic PBS.

D. Monbaliu et al. [10] показал в эксперименте эффективность (в отношении сохранения морфологии) ГМП отказных донорских печеней с раствором UW с приближенными к физиологическим параметрами потока. Экспериментальное исследование на животных показало эффективность ГМП оксигенированным модифицированным раствором НТК в отношении сохранения биохимической активности после реперфузии и морфологической структуры.

Вместе с тем, неизвестно, безопасна ли машинная перфузия донорской печени стандартным раствором НТК, широко используемым во всем мире для консервации.

В этой связи была поставлена **цель**: определить в эксперименте эффективность и безопасность машинной перфузии трансплантатов печени на основе консервирующего раствора с внеклеточным действием и без онкотической поддержки (раствор «Кустодиол» (НТК)).

### Материал и методы

Настоящее исследование было одобрено комитетом по этике УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск (протокол № 10 от 20.10.2010 года).

Исследование было проведено на пяти донорских органах, полученных от доноров с умершим головным мозгом и бьющимся сердцем, печень которых по совокупности факторов донорская бригада признавала не трансплантальной на основании следующих критериев: артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление меньше 80 мм рт. ст. длительностью более 1 часа); инотропная поддержка (дозировка адреналина или норадреналина больше 0,25 мкг/кг/мин; дозировка допамина или дофамина больше 10 мкг/кг/мин); гипернатриемия (уровень натрия больше 155 ммоль/л); анемия (уровень гемоглобина менее 90 г/л), при наличии любого из других перечисленных факторов; жировой гепатоз более 30% или наличие диффузных изменений и/или повышения экзогенности печени по данным УЗИ; макроскопические признаки (визуально круглый край печени, желтушность; пальпаторно плотная паренхима печени); возраст донора больше 55 лет; морбидное ожирение; время холодовой ишемии 8 и больше часов при наличии любого из других, перечисленных факторов; время холодовой

ишемии 10 и более часов.

Суть исследования — сравнение показателей цитолиза, метаболизма и некроза в перфузируемой (правой) и не перфузируемой (левой) долях одного и того же донорского органа.

Изъятие органов выполнялось по стандартной методике с использованием 10 литров раствора НТК. Контур циркуляции раствора — открытый со свободным оттоком из нижней полой вены. В качестве насоса использовался аппарат искусственного кровообращения Medtronic biopump (США). Подача раствора осуществлялась только через воротную вену, забор — из емкости, в которой находился орган. Объем перфузата — 2000 мл. Активная оксигенация не использовалась. Охлаждение достигалось обкладыванием органа и линии подачи пакетами со льдом. Контроль температуры выполнялся по медицинскому анестезиологическому монитору Philips Intelli Vue MP 70, датчик устанавливался через нижнюю полую вену в среднюю печеночную вену. В ствол воротной вены вводилась канюля 26 Fr. Левая воротная вена пережималась для предотвращения машинной перфузии и продолжения обычной статической холодовой консервации (СХК) левой доли. Через канюлю в линии подачи устанавливался датчик давления, который подключался к анестезиологическому монитору Draeger Infinity Delta XL для измерения давления подачи раствора в воротную вену (рис. 1).

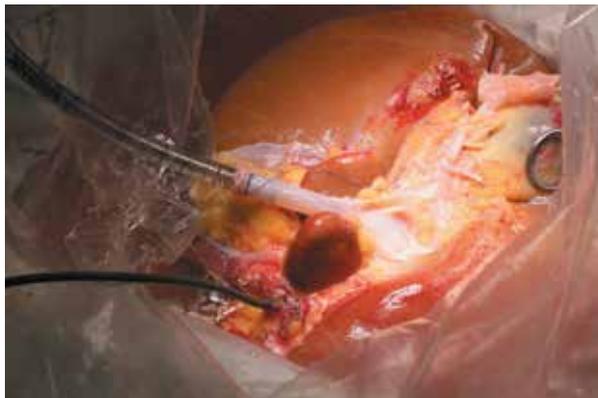
Параметры объемного кровотока выбирались таковыми, чтобы поддержать давление в воротной вене на уровне 7-9 ммрт.ст. Перед подключением к аппарату искусственного кровообращения в воротную вену вводилось по 50 мл 0,9% раствора NaCl, эфлюэнт из печеночных вен собирался для биохимического анализа и КЩС.

Общий вид устройства гипотермической машинной перфузии печени показан на рисунках 2 и 3.

Образцы перфузата забирались в сроки 3, 4, 7-8 и 10-11 часов от начала перфузии. В этих образцах определялись уровни АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевины, рН и лактата с использованием биохимического и КЩС анализаторов.

В сроки 2 часа от начала машинной перфузии образцы перфузата не забирались, так как в это время они отражают не ишемию, а вымывание продуктов метаболизма из печени [7].

После прекращения гипотермической машинной перфузии в правую и левую воротную вену поочередно вводили по 50 мл 0,9% раствора NaCl, эфлюэнт из печеночных вен поочередно собирался для биохимического анализа.



**Рис. 1.** Вид донорской печени с канюлей в воротной вене и термодатчиком в нижней полой вене

Биопсии печени выполнялись из обеих долей исходно, до флашинга, и затем спустя 6, 10 и 14 часов холодовой ишемии. Морфологический анализ биоптатов маргинальных печеночных трансплантатов проводился с целью оценки:

а) исходного состояния паренхимы печени (окраска эозин-гематоксилином), фиброза (окраска МСБ), жирового гепатоза (окраска суданом красным/черным);

б) степени некроза (ШИК-реакция) и апоптоза (окраска МСБ и ШИК-реакция).

Мы выдвигаем гипотезу, что морфологические изменения, если такие будут, между перфузируемой и неперфузируемой долями обусловлены применением ГМП с раствором НТК. Мы допускаем, что изменения в биохимических показателях в перфузате спустя 2 и более часов уже более не обусловлены разведением.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов. Средние величины показаны как медиана с 25% и 75% квартильным интервалом. Сравнение количественных величин выполнялось с использованием Mann-Whitney и ANOVA тестов.

**Рис. 3.** Донорская печень с системой трубок в специальной емкости укрыта пленками и обложена пакетами с льдом



**Рис. 2.** Блок контроля аппарата искусственного кровообращения

## Результаты

Гипотермическая машинная перфузия была начата через 3,5-5,7 часов и длилась до 14,5-15,7 часов от начала холодовой консервации.

Средние показатели цитолиза, полученные при гипотермической машинной перфузии пяти донорских органов, представлены в таблице 1.

Из таблицы видно, что машинная перфузия ведет к углублению гипотермии печени уже через 2 часа от начала (с 8,1 до 5,9°C), но в дальнейшем температура органа возрастает на больших сроках перфузии (до 7,6°C на 11 часов от начала перфузии), хотя и остается ниже исходной, достигнутой путем холодовой консервации.

Другим важным эффектом является значительное и достоверное уменьшение маркеров цитолиза, максимально через 2 часа от начала машинной перфузии, но этот эффект сохраняется и спустя 11 часов машинной перфузии по сравнению с исходными значениями АСТ и ЛДГ ( $p=0,04$ ; Mann-Whitney), но не АЛТ. При этом по завершении перфузии получено значительное и достоверное снижение активности АСТ ( $p=0,04$ ; Mann-Whitney) из перфузированной доли печени по сравнению с долей, подвергнутой стандартной холодовой консервации (рис. 4). Также важно отметить, что проведение машинной перфузии способствовало достоверному снижению АСТ ( $p=0,04$ ; Mann-Whitney) и ЛДГ из перфузируемой доли ( $p=0,04$ ; Mann-Whitney) по отношению к исходному их значению. При этом значения АСТ, АЛТ и ЛДГ из не перфузиру-

Таблица 1

Показатели цитолиза от момента начала гипотермической машинной перфузии (Me(LQ;UQ))							
Время ГМП, ч	Температура печени, °С	АСТ, Ед/л		АЛТ, Ед/л		ЛДГ, Ед/л	
0	8,1 (7,2;8,9)	5914 (5155;5917)		4715 (2487;4800)		25287 (2020;26200)	
2	5,9 (5,5;6,0)	-		-		-	
3	6,4 (6,2;6,8)	2125 (1719;2127)		2243 (1719;2300)		8420 (8412;8913)	
4	6,0 (5,8;6,3)	2446 (2442;2719)		2261 (1727;2291)		8525 (8519;8570)	
7-8	6,3 (6,2;6,3)	2872 (2869;3239)		2614 (2133;2700)		9638 (9569;11550)	
10-11	7,6 (7,1;8,0)	2951 (2700;3341)		2712 (2419;2900)		10904 (10870;11007)	
		ГМП	СХК	ГМП	СХК	ГМП	СХК
		2497	3943	2323	3492	10070	12692
		(2400;2800)	(3800;4122)	(1927;2400)	(3073;3502)	(10028;11865)	(12600;13262)

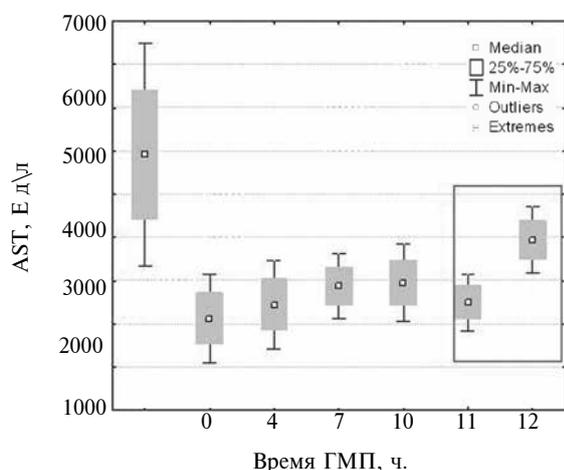
Примечание: ГМП – гипотермическая машинная перфузия; СХК – статическая холодовая консервация, АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза; АЛТ – аланиновая аминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

емой, левой, доли печени достоверно не изменились по отношению к исходным ( $p < 0,05$ ; Mann-Whitney).

Из таблицы 2 видно, что синтез мочевины сохранялся на очень низком, но стабильном уровне, что говорит об эффективном угнетении и поддержании на стабильном уровне остаточного метаболизма печени. Реакция перфузата изменилась к менее кислой за первые 4 часа машинной перфузии, что может говорить об уменьшении энергодефицита. Только спустя 7 часов машинной перфузии реакция перфузата стала опять изменяться в кислую сторону. Уровень лактата в перфузате уменьшился значительно через 3 часа машинной перфузии и вернулся к исходному значению через 4 часа перфузии, что говорит об эффективном удовлетворении энергетических потребностей печени в течении первых 4 часов машинной перфузии.

Средний уровень жирового гепатоза соста-

**Рис. 4** Динамика АСТ до начала, через 4, 7 и 10 часов гипотермической машинной перфузии (ГМП). В позиции 11 и 12 горизонтальной оси отражены уровни АСТ из правой (11) и левой (12) долей печени после завершения ГМП (очерчены прямоугольным блоком)



вил 23%. Средние показатели некроза и апоптоза в печеночных биоптатах, полученные при гипотермической машинной перфузии пяти донорских органов представлены в таблице 3. Разница в показателях некроза и апоптоза в перфузируемой и консервированной долях печени появилась спустя 7-8 часов машинной перфузии и достигла значимого уровня после 11 часов перфузии, показав двукратное снижение уровня некроза и апоптоза в перфузируемой доле по сравнению с консервированной.

Ниже представлены микрофотографии гистологических препаратов, отражающие указанные изменения в перфузируемой доле печени по сравнению с консервированной (рис. 5, 6, 7, 8).

На приведенных выше микрофотографиях правой и левой долей печени отчетливо видны различия гипотермической машинной перфузии и статической холодовой консервации. В правой доле печени, подвергнутой машинной перфузии, видны минимальные изменения по сравнению с исходным морфологическим исследованием. В то время как в левой доле (продолжалась статическая холодовая консервация) по окончании эксперимента определяется некроз, дилатация центральной вены, что говорит о выраженных дегенеративных изменениях.

## Обсуждение

ГМП широко используется в трансплантации почки и доказала эффективность в отношении улучшения ранней функции почек и постперфузионной тканевой концентрации АТФ [11, 12].

Новые стратегии улучшения послеоперационной функции трансплантата печени необходимы, так как в настоящее время нет

Таблица 2  
Показатели анаэробного метаболизма в перфузате от момента начала гипотермической перфузии (Me(LQ;UQ))

Срок холодовой ишемии, ч	Температура печени, °С	Мочевина, ммоль/л	pH	cLac
0	8,1 (7,2;8,9)	1,9 (1,8;2,0)	6,50 (6,47;6,51)	11,2 (10,9;11,6)
2	5,9 (5,5;6,0)	-	-	-
3	6,4 (6,2;6,8)	0,9 (0,7;1,0)	6,62 (6,59;6,63)	7,5 (7,2;7,9)
4	6,0 (5,8;6,3)	1,0 (0,9;1,3)	6,57 (6,49;6,67)	11,5 (9,5;12,1)
7-8	6,3 (6,2;6,3)	0,8 (0,6;0,9)	6,48 (6,46;6,49)	15,7 (12,4;16,0)
10-11	7,6 (7,1;8,0)	0,9 (0,7;0,9)	-	-
		ГМП СХК	6,49 (6,42;6,57)	13,4 (11,8;15,0)
		0,7 0,55		
		(0,6;0,7) (0,5;0,6)		

Примечание: cLac – концентрация молочной кислоты; ГМП – гипотермическая машинная перфузия; СХК – статическая холодовая консервация.

Таблица 3  
Средние показатели некроза и апоптоза (Me(LQ;UQ))

Срок получения биопсии	Фиброз, %	Стеатоз, %	Некроз, %		Апоптоз, %	
			СХК	ГМП	СХК	ГМП
До флашинга	0	45	0	0	0	0
4 часа	-	-	1,6 (0;2)	1,6 (0;2)	0,1 (0;0,2)	0,1 (0;2)
7-8 часов	-	-	3,0 (1;3,2)	1,6 (1,5;3,0)	0,3 (0,1;0,5)	0,1 (0;2)
10-11 часов	-	-	9 (2;12)	6,3 (5,5;7,0)	0,9 (0,7;1,0)	0,6 (0,2;0,7)
10-11 часов. Донорская печень целиком, фиксированная формалином	-	-	12,3 (5;13,5)	5 (4;7)	1,2 (1,0;1,4)	0,5 (0,5;0,6)

Примечание: cLac – концентрация молочной кислоты; ГМП – гипотермическая машинная перфузия; СХК – статическая холодовая консервация.

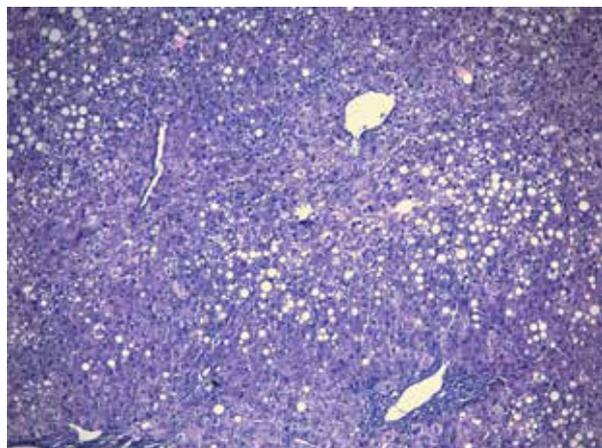


Рис. 5. Исходный препарат правой доли печени до гипотермической машинной перфузии. Явления стеатоза и баллонной дистрофии (гематоксилин, эозин. Ув. ×20).

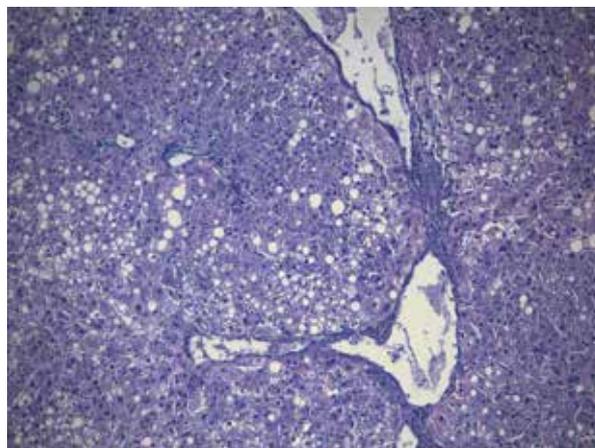
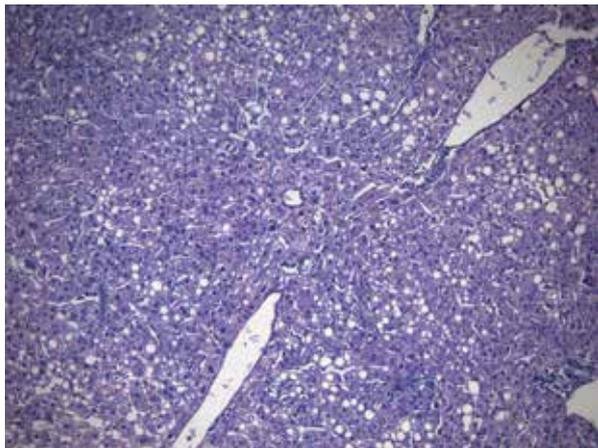


Рис. 6. Препарат правой доли печени после гипотермической машинной перфузии. Минимальные изменения по сравнению с исходным морфологическим исследованием (гематоксилин, эозин. Ув. ×20).

абсолютно эффективных способов предотвращения и лечения ранней дисфункции трансплантата.

Наше исследование принципиально отличается от известных по двум основным аспектам – мы использовали абсолютно не годные к трансплантации органы (в подтверждение тому

уровень АСТ, АЛТ и ЛДГ перед началом ГМП, таблица 1) и мы использовали раствор, который не был специально разработан для машинной перфузии. Несмотря на применение разных растворов мы показали такую же динамику уровней АСТ, АЛТ, ЛДГ, молочной кислоты в перфузате, что и пилотное исследование J.V. Guarrera et



**Рис. 7.** Исходный препарат левой доли печени до гипотермической машинной перфузии. Явления стеатоза и баллонной дистрофии (гематоксилин, эозин. Ув.  $\times 20$ ).



**Рис. 8.** Препарат левой доли печени после гипотермической машинной перфузии. Значительные изменения по сравнению с исходным морфологическим исследованием – некроз, дилатация центральной вены (гематоксилин, эозин. Ув.  $\times 20$ ).

al. [9], проведенное в 2010 г., с тем отличием, что в нашем исследовании эти уровни были значительно выше, отражая запредельную маргинальность органов. С методической точки зрения наше исследование отличалось от исследования J.V. Guarrega et al. (среднее давление в v. portae 2,9 мм рт.ст., и 5,5 мм рт.ст. в печеночной артерии) только одним порталным контуром и более высокими, приближенными к физиологическим, параметрами перфузии (давление в v. portae 7-9 мм рт.ст.). В сравнении с исследованием D. Monbaliu et al. [13], в котором при более высоких, сходных с нашими, параметрах (давление в v. portae до 7 мм рт.ст, в артерии 20-30 мм рт.ст.) двумя контурами были перфузированы 11 нетрансплантальных и 6 трансплантальных органов раствором University of Wisconsin, наши данные уровней АСТ, АЛТ и ЛДГ имели такую же динамику, но меньшие чем нетрансплантальные печени у D. Monbaliu et al. [13] (средний уровень АСТ через 6 часов ГМП был 7086 IU/L; средний уровень ЛДГ через 6 часов ГМП был 20213 IU/L), что отражает условный характер отбора нетрансплантальных органов у D. Monbaliu et al. и многофакторность этого критерия в нашем исследовании. Уровень лактата в нашем исследовании также имел динамику к постепенному росту (с 7,5 на 3-м часу до 15,7 ммоль/л на 7-м часу ГМП), но более выраженную чем в исследовании D. Monbaliu et al. (7,9 на 6-м часу и 14,47 ммоль/л на 24 часу ГМП) [13].

Основная слабость нашего исследования состоит в отсутствии новых механистических предложений для гипотермической машинной перфузии, также мы не изучали влияние нашей модели ГМП на отек печени. Существу-

ет теоретическая неопределенность, возможно ли использовать раствор НТК в клинической ГМП, учитывая его внутриклеточный механизм действия, отсутствие онкотического эффекта и риск отека трансплантата. В то же время влияние на динамику АСТ, АЛТ и ЛДГ во время перфузии, разница между этими параметрами в эфлюэнте перфузируемой и не перфузируемой долей печени и показателями некроза, является ценным результатом этого исследования. В этой связи, принимая во внимание потенциальный защитный эффект ГМП на основе НТК важно ответить в будущем на следующий вопрос: насколько безопасна и эффективна редуцированная по длительности и параметрам давления ГМП, которая не вызвала бы значимого отека трансплантата и способствовала реализации непосредственных целей ГМП.

### Заключение

На основании полученных данных, можно предположить, что применение гипотермической машинной перфузии печени на основе раствора НТК с приближенными к физиологическим параметрами потока ведет к уменьшению цитолиза гепатоцитов, уменьшению лактат-ацидоза, уменьшению степени некроза и апоптоза гепатоцитов по сравнению с холодной консервацией печени, что свидетельствует об улучшении энергетических запасов донорской печени и благоприятных метаболических изменениях, которые являются необходимой предпосылкой для ослабления ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата печени.

**Конфликт интересов отсутствует**

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ohkohchi N. Mechanisms of preservation and ischemic/reperfusion injury in liver transplantation / N. Ohkohchi // *Transplant Proc.* – 2002 Nov. – Vol. 34, N 7. – P. 2670–73.
2. Influence of marginal donors on liver preservation injury / J. Briceno [et al.] // *Transplantation.* – 2002 Aug 27. – Vol. 74, N 4. – P. 522–26.
3. Bussutil R. W. Transplantation of the liver / R. W. Bussutil, G. K. Klintmalm. – Elsevier, 2005. – 186 p.
4. Comparison of cold storage versus hypothermic machine perfusion in a preclinical model of liver transplantation / D. Monbaliu [et al.] // *Transplantation.* – 2006. – Vol. 82, N 1. – Suppl 3. – P. 90–91.
5. The influence of storage temperature during machine perfusion on preservation quality of marginal donor livers / P. Olschewski [et al.] // *Cryobiology.* – 2010 Jun. – Vol. 60, N 3. – P. 337–43.
6. Artificial circulation of the liver: machine perfusion as a preservation method in liver transplantation / K. Vekemans [et al.] // *Anat Rec (Hoboken).* – 2008 Jun. – Vol. 291, N 6. – P. 735–40.
7. Brassil J. Machine perfusion of the liver: past, present and future / J. Brassil // *Curr Opin Organ Transplant.* – 2010 Apr. – Vol. 15, N 2. – P. 160–66.
8. Hypothermic machine perfusion of the liver and the critical balance between perfusion pressures and endothelial injury / N. A. Hart [et al.] // *Transplant Proc.* – 2005 Jan-Feb. – Vol. 37, N 1. – P. 332–34.
9. Hypothermic machine preservation in human liver

- transplantation: the first clinical series / J. V. Guarrera [et al.] // *Transplant.* – 2010 Feb. – Vol. 10, N 2. – P. 372–81.
10. Use of a new modified HTK solution for machine preservation of marginal liver grafts / J. Stegemann [et al.] // *J Surg Res.* – 2010 May 1. – Vol. 160, N 1. – P. 155–62.
11. Matsuoka L. Pulsatileperfusion reduces the incidence of delayed graft function in expanded criteria donor kidney transplantation / L. Matsuoka, T. Shah, S. Aswad // *Am J Transplant.* – 2006 Jun. – Vol. 6, N 6. – P. 1473–78.
12. Dutkowski P. Hypothermic oscillating liver perfusion stimulates ATP synthesis prior to transplantation / P. Dutkowski, B. Odermatt, T. Heinrich // *J Surg Res.* – 1998 Dec. – Vol. 80, N 2. – P. 365–72.
13. Preserving the morphology and evaluating the quality of liver grafts by hypothermic machine perfusion: a proof-of-concept study using discarded human livers / D. Monbaliu [et al.] // *Liver Transpl.* – 2012 Dec. – Vol. 18, N 12. – P. 495–507.

**Адрес для корреспонденции**

220116, Республика Беларусь,  
г. Минск, ул. Семашко, д. 8,  
РНПЦ «Трансплантации органов и тканей»,  
УЗ «9-я городская клиническая больница»,  
отдел трансплантологии,  
тел. моб.: +375 29 710-27-26,  
e-mail: max.sauchuk@mail.ru,  
Савчук Максим Михайлович

**Сведения об авторах**

Щерба А.Е., к.м.н., доцент, заведующий отделом трансплантологии РНПЦ «Трансплантации органов и тканей», УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск.  
Коротков С.В., к.м.н., доцент, заведующий отделом трансплантологии УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск.  
Лебедь О.А., врач-патологоанатом УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро», г. Минск.  
Савчук М.М., аспирант кафедры трансплантологии, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Дзядзько А.М., к.м.н., доцент, заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии РНПЦ «Трансплантации органов и тканей», УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск.  
Минов А.Ф., заведующий отделом анестезиологии РНПЦ «Трансплантации органов и тканей», УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск.  
Сантоцкий Е.О., заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии №2 УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск.  
Руммо О.О., д.м.н., профессор, руководитель РНПЦ «Трансплантации органов и тканей», УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск.

Поступила 6.08.2013 г.