

На правах рукописи

ГУЛЯЕВ ВЛАДИМИР АЛЕКСЕЕВИЧ

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ
ПУТЁМ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ИЗЪЯТИЯ И
ПОДГОТОВКИ ТРАНСПЛАНТАТА**

14.01.24 – ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ.

***АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК.***

МОСКВА - 2016

Работа выполнена в Научно исследовательском институте скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы.

Научный консультант:

Член - корреспондент РАН, профессор, д.м.н. ХУБУТИЯ Могели Шалвович.

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, руководитель

отделения по пересадке почки ФГБУ

Российская детская клиническая больница

Валов Алексей Леонидович

Профессор, д. м. н. заведующий кафедрой

“клиническая трансфузиология “ ФППЦВ

Первого МГМУ им И.М.Сеченова

Рагимов Алигейдар Аликперович

Профессор, д.м.н., руководитель отделения

неотложного хирургического лечения врожденных пороков

сердца у детей раннего возраста с группой

вспомогательного кровообращения

Шаталов Константин Валентинович

Ведущая организация: ГБУЗ МО « Московский областной научно - исследовательский клинический институт им М.Ф. Владимирского»

Защита состоится « »_____ 2016 в 15 часов на заседании Диссертационного совета Д.001.027.02 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В Петровского».

Адрес: 119991, Москва, Абрикосовский переулок, д.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» и на сайте www.med.ru

Автореферат разослан « »_____ 2016г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Годжелло Элина Алексеевна

Общая характеристика работы.

Актуальность проблемы.

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 столкнулась с острым дефицитом доступных органов. Профилактические меры, направленные на снижения травматизма и смертности в настоящее время - привели к снижению количества пригодных доноров, и к увеличению показателей смертности в листе ожидания среди пациентов.

Для увеличения донорского пула были приняты две стратегии, использование умерших доноров, которых в предшествующие годы считали непригодными для трансплантации и живых доноров, чаще всего родственников. Но процедура выполнения такой операции технически достаточно сложна. Нужна отчётливая мотивация для донорства, а относительно большое число осложнений, как у доноров, так и реципиентов (Moyses J. 2000,) не способствует увеличению донорских органов. Поэтому, несмотря на удвоение выполненных трансплантаций печени в мировой практике в последнее десятилетие, сохраняется высокий уровень летальности реципиентов ожидающих орган. Существующее количество доступных органов ограничивает выполнение операций и увеличивает летальность среди реципиентов (Хубутя М.Ш. - 2012) . Летальность среди реципиентов, ожидающих пересадку печени в России, составляет 57,4% (Готье С.В.- 1996), время нахождения пациентов в листе ожидания часто превышает 2 года.

Единственным стабильным источником органов остаётся использование маргинальных доноров. К маргинальным, нестандартным или к донорам с расширенными критериями относятся доноры старше 60 лет, доноры с жировым гепатозом, гемодинамически нестабильные

доноры, у которых артериальное давление более 1 часа оставалось ниже 60 мм.рт.ст., и т.д. Естественно, обращение к этой категории доноров не является альтернативой использования стандартных доноров, но они представляют важный дополнительный ресурс для получения органов. Однако использование таких доноров без учёта их особенностей может негативно повлиять на исход операции и значительно ухудшить результаты.

Развитие программы трансплантации печени за последние 14 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 воздействия большого количества повреждающих факторов, то для рационального использования этого донорского пула необходимы новые методологические подходы, повышающие потенциальные возможности восстановления органов, снижающие послеоперационные осложнения и улучшающие выживание пациентов. С учётом выше сказанного, исследование функции трансплантата печени у реципиентов получивших органы от стандартных и маргинальных доноров, а также восстановления функции, осложнения или их отсутствие в раннем послеоперационном периоде у реципиентов представляются весьма актуальным и перспективным.

Цель исследования. Повысить эффективность трансплантации печени путём совершенствования технологии подготовки донора, оценки качества органа, улучшения оперативной техники при изъятии и подготовки 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 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 результата 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 оценки донорского органа, позволяющая снизить выбраковку органов и увеличить число трансплантаций. Внедрена в клиническую практику методика консервации печени с учётом особенностей выполняемой операции, получение органа 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 донора органов при работающем сердце во время изъятия органов, имеющих существенные преимущества для

реципиентов перед препаратами крови полученными от кадровых доноров: индуцирует толерантность, снижает сенсбилизацию 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.

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 донора органов», - новая трансфузионная среда, целенаправленное использование которого позволит восполнить кровопотерю во время операций для реципиентов, индуцирует

толерантность, снизить сенсбилизацию 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 уравниют шансы реципиентов, получивших оптимальные и маргинальные органы.

Степень достоверности и апробация результатов исследования: работа основана на результатах более чем 12 летнем опыте пересадки печени Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В.Склифосовского. Основные положения диссертации доложены и обсуждены в докладах на следующих сессиях и конференциях: Опыт ведения пациентов с мозговой смертью. Заседание МНОАР 17 декабря 2002. Диагностические критерии для структурно-функциональной оценки печени донора при трансплантации. Материалы Девятой Рос. гастроэнтерол. недели, 20-23 окт. 2003 г., Москва. Особенности подготовки донорской печени к трансплантации. Неотложная и специализированная хирургическая помощь. 17-18 мая 2007 г. Москва. Качество трансплантата и прогноз исхода трупной трансплантации печени. Актуальные вопросы трансплантации печени и органного донорства. 1 июня 2007 г. Санкт-Петербург. Отдаленные результаты трансплантации печени, осложнения и методы их лечения. Здоровье столицы-2008: 18-19 дек. 2008 г. Москва. Современный взгляд на

использование доноров с расширенными критериями при трансплантации печени. Межрегиональная общественная организация. «Общество трансплантологов», 18 апр. 2009 г. Москва. Структурно-функциональные критерии оценки печени донора при трансплантации. Межрегиональная общественная организация. «Общество трансплантологов». 18 апр. 2009г. Москва. Морфункциональная оценка первично нефункционирующего трансплантата печени. - 3-я науч. конф. «Московская трансплантология»: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. 2011. Москва. Координация органного донорства в НИИ СП им Н.В.Склифосовского. 12 th European Organ Donation Day. Тбилиси, Грузия. 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 19.09.2013 года НИИ СП им Н.В.Склифосовского. По теме диссертации опубликовано 84 работы, из них 19 в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 3 главы в 2-х монографиях и 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. г. Белгорода, Минска, Нижнего Новгорода, Екатеринбурга, Душанбе, Астаны. Казани. Результаты исследования включены в программу последипломного обучения ординаторов, аспирантов и стажёров НИИСП им Н.В. Склифосовского.

Личный вклад соискателя. Автором предложена новая комплексная оценка качества трансплантата печени, которая увеличивает эффективность использования донорского пула. Представлен алгоритм проводимых хирургических манипуляций и использование элементов вариационной анатомии позволяют минимизировать хирургические ошибки и улучшить качество донорских органов. Предложена технология получения и использования клеточного компонента крови от доноров со смертью мозга в качестве трансфузионного препарата снижающего сенсibilизацию и частоту отторжения у реципиента. Предложен гидравлический контроль или «пульсовая волна» при выполнении реконструкции сосудов, которая предотвращает перекосы по оси, обеспечивая контроль и высокую тромборезистентность анастомоза. Внедрено изъятие трансплантата печени от донора с небьющимся сердцем, изъятие печени и поджелудочной железы от одного донора и комплекса, состоящего из печени, поджелудочной железы и тонкой кишки. При участии автора осуществлялась подготовка кадров и развитие программы трансплантации на территории г.г.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: Диссертационная работа изложена на 296 страницах и состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложения. Библиографический список содержит 363 источников, из них отечественных авторов 36. Диссертация проиллюстрирована 65 рисунками и 35 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материалы и методы исследования. С сентября 2000 по декабрь 2012 года было обследовано 332 донора, от которых получили 239 трансплантатов печени пересаженных 231 реципиенту. В изученном

контингенте восьми реципиентам была выполнена повторная трансплантация и трое получили сегментарные трансплантаты. 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 вазопрессоров для стабилизации гемодинамических показателей и других используемых лекарственных средств. Ультразвуковое исследование донорам выполняли в 56 случаев (25%). Ста девяноста пациентам, которые стали донорам (80%) были выполнены операции по поводу основного заболевания, и 49 (20%) из-за бесперспективности их не выполняли. Среднее время от начала заболевания и до констатации смерти доноров составило ($4 \pm 3,5$ дней).

Доноры после необратимой остановки сердечно - лёгочной деятельности в реанимационном отделении составили 9 наблюдений (3,8%). Целую трупную печень получили 228 взрослых реципиентов (98,7%), а в трех наблюдениях - разделенную (1,93%), состоящую из правой и частично левой доли печени (сегменты V, VI, VII, VIII IV и I). Для оценки донорского пула использовали постоянные показатели, такие как возраст донора, индекс массы тела, продолжительность пребывания на ИВЛ, сочетанные заболевания (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, атеросклероз, стеатоз), а также признаки, которые в большинстве случаев нормализовались до операции (гемодинамика, концентрация натрия в сыворотке крови, уровень используемых кардиотоников, концентрация цитолитических ферментов и билирубина).

В зависимости от показателей, характеризующих признаки донора, и качества полученных органов, вся донорская популяция ($n=239$) была разделена на стандартных, состоящих из 105 случаев (43,8%), и на доноров с расширенными критериями оценки, у которых они превышали допустимые. Эта группа состояла из 134 доноров (56,2%). Количество

мужчин - реципиентов составило 100, а женщин 139. Средний возраст составил $40,7 \pm 21$ лет. Из них 79 (33,1%) (от 16 до 39), 124 (52,1%) (от 40 до 55) и 36 (14,8%) (от 56 до 68 лет).

По тяжести состояния, все реципиенты были разделены на 3 группы. Средний показатель состояния составил ($14,7 \pm 9$ баллов). Первую группу составили 72 реципиентов легкой степени (≤ 12 MELD), 138 пациента - средней степени MELD (от 13 до 24) и в третью самую тяжёлую вошли 29 реципиентов ($MELD \geq 25$).

Для оценки функции печени исследовали биохимические показатели ферментов цитолиза АЛТ и АСТ, наблюдаемые в течение 72 часов, считая, что устойчивость к ишемическим повреждениям определяло качество трансплантата. Исследуемая группа была разделена на 4 категории: первую категорию составили реципиенты со слабой степенью ишемических повреждений - (АЛТ, АСТ макс < 600 е/л.); вторую со средней степенью - (АЛТ, АСТ макс $> 600-2000$ е/л.); третью с тяжёлой степенью повреждений (АЛТ, АСТ $> 2000-5000$ е/л.); и в четвёртую категорию вошли реципиенты с экстремальными показателями (АЛТ, АСТ > 5000 е/л.). Синтетическую функцию определяли по показателю – МНО (международное нормализованное отношение), принимая за норму $-1,4$ восстановленную за 72 часа. Нормализацию желчевыделительной функции определяли по концентрации билирубина в сыворотке крови в течение 14 дней, а более поздние сроки рассматривали как дисфункцию трансплантата.

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи стандартных методов статистического анализа с использованием пакета программ Statistica 9.1 (Stat Solt, Inc., США) для персональных компьютеров. Относительная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате $M \pm s$; 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 считалась при достигнутом уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Коррекция гемодинамики и системы гомеостаза у потенциальных доноров и оценка качества печени после выполнения лапаротомии.

После выполнения «разъединительного теста» шестичасовой период наблюдения за потенциальным донором является важным промежутком времени, так как позволяет проводить взвешенную и активную терапевтическую поддержку. Полиурию, вызванную несхарным диабетом, - как следствие синдрома недостаточности секреции антидиуретического гормона и гиперосмолярности, гипотонию, нарушение электролитного баланса - отмечали у 80 % доноров. Своевременное обеспечение адекватной интенсивной и корригирующей терапии направленной на коррекцию гемодинамики и системы гомеостаза у потенциальных доноров печени улучшала показатели донорского пула за счёт нормализации переменных показателей стандартных и нестандартных доноров. В 35 случаях (14,6%) оптимальные потенциальные доноры нуждались только в поддерживающей терапии. Восстановительная терапия у 204 потенциальных доноров с расширенными показателями позволила получить 70 доноров с оптимальными показателями, а у 134 из них ФР (факторами риска) были представлены переменными и постоянными признаками, отмечена существенная оптимизация переменных показателей.

Таким образом, предложенный комплекс реанимационных мероприятий: своевременное оповещение о наличии потенциального донора, участие реаниматолога лечебно-профилактического учреждения во время диагностики и его ведении и обеспечение проводимой корригирующей терапии увеличили прибавку стандартных доноров на 200% и улучшили показатели нестандартных доноров.

Обеспечение 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, учитывали и переменные факторы риска (ФР) донора, которые интенсивная терапия чаще всего устраняла, и решали окончательно вопрос о пригодности трансплантата.

Нами предложена балльная система визуальной оценки качества печени. Каждый из перечисленных факторов соответствовал 0,5 балла. Обнаружение их во время получения трансплантата снижало оценку органа, так при обнаружении 2 или 3 признаков показатель уменьшался до 4 или 3,5 баллов соответственно. После проведения визуальной оценки: «отлично» имели 101 трансплантат (44,9%), «хорошо» (42,8%) и «удовлетворительно» 27 донорских органов (12,3%).

Экспертная визуальная оценка позволяла выявить повреждения и отказаться от использования такого органа, так как при этом решался самый главный вопрос обеспечения метаболических потребностей реципиента, для которого он забирался. Будет ли он функционально состоятелен после имплантации? При положительном ответе, бригада хирургов, работающая с реципиентом, подаёт его в операционную. В сомнительных случаях выполняли биопсию и микроскопическое исследование, которое уточняло морфологическую оценку трансплантата. Используя методику окраски замороженных срезов на липиды красным жирным «О», получали наиболее точное представление о масштабе и характере жировой дистрофии печени. Жировая дистрофия, выявляемая более чем в 60% наблюдений трансплантатов, после подключения трансплантата в кровотоки, характеризуется прогрессирующим повышением АЛТ и АСТ, лактата

дегидрогеназы, сывороточного аммиака. Биоптат при средней и умеренной степени стеатоза аргументировано давал возможность не отказываться от органа, тем самым увеличить донорский пул. Когда на основании визуального осмотра не удавалось решить вопрос о качестве органа, срочное гистологическое исследование печени донора позволяло хирургу принимать правильное решение. Оно реально увеличивало количество органов из той категории трансплантатов, которые при визуальной оценке хирургами «выбраковывались». Наши исследования показали, что биопсия печени донора, демонстрируя неизменную гистологию или крупнокапельный жировой стеатоз до 50%, прогнозировала хорошую послеоперационную функцию, но печень с выраженным жировым стеатозом больше 50% и отёчной дистрофией со сниженной функцией должна использоваться с большой осторожностью. Сравнительно небольшое количество трансплантатов 3,4% с выраженным крупнокапельным стеатозом, не показало значительных изменений в увеличении ферментов цитолиза, как и в ухудшении восстановления синтетической и желчевыделительной функции.

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.

Особенности получения трансплантата печени и других органов брюшной полости с учётом вариационной анатомии панкреатодуоденальной области. Традиционная методика, используемая у стандартного донора, 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 необходимы более совершенные организационные возможности, приспособленные к специфике состояния донора и

анатомическим особенностям органа, которые могут быть критическими: аневризма, атеросклероз, атипичное ветвление артерий гепатопанкреатодуоденальной области, неконтролируемая остановка сердца и т. д.

Если принять во внимание то, что аномальное кровоснабжение печени отмечено у каждого третьего донора, вероятность хирургической ошибки при изъятии органов возрастает, особенно при нестабильной гемодинамике или при остановке сердца. Вариабельное кровоснабжение печени в нашей исследованной популяции отмечено у 89 доноров (37,2%).

Важная составляющая успешного проведения операции - это выявление анатомических особенностей кровоснабжения печени еще до выделения анатомических структур печени. Отсутствие общей печёночной артерии в типичном месте и формирование воротной вены выше головки поджелудочной железы, наличие в малом сальнике левой абберрантной артерии, пульсация артерии у латерального края печёчно-двенадцатиперстной связке, - указывали на наличие аномального кровоснабжения печени. По анатомическим ориентирам и пульсации артерий, мы определяли тип кровообращения печени и последовательно выделяли элементы печёчно-двенадцатиперстной связки, чревного ствола или верхней брыжеечной артерии. Даже при нарушении гемодинамических показателей, с учётом всех анатомических особенностей гепатопанкреатодуоденальной области (24 типа), это позволяло перестроиться и быстрее выстроить последовательность хирургических манипуляций.

Следует отметить, что основную группу 36 наблюдений (15,1%) составили доноры, которые имели абберрантную левую печёночную артерию (см.рис.1А.), отходящую, в основном, 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. Артериальное

кровоснабжение печени только от верхней брыжеечной артерии отмечено у 8 доноров (3,3%). Низкое деление общей печёночной артерии на правую и левую артерию отметили у 12 доноров (5,7%). Выделение добавочной правой печёночной артерии или общей печёночной артерии, отходящей от верхней брыжеечной артерии, может значительно осложнить получение трансплантата поджелудочной железы. Два источника артериального кровоснабжения печени встречали значительно реже и составили 26 случаев (10,9%). Почти все aberrантные правые печеночные артерии отходили от верхней брыжеечной артерии – 24 наблюдения (10,1%) (см.рис.1В.), от аорты (n=1) и от селезёночной артерии (n=1). И одного донора aberrантная правая печёночная артерия отходила от аорты, и её устье располагалось между чревным стволом и верхней брыжеечной артерией (n=1). Три источника кровоснабжения печени определили у трёх доноров, что составило 1,3% наблюдений. 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, устье которых располагалось выше чревного ствола. Быстрое получение органов без повреждений – главное требование к хирургам изымающих органы. Четыре условия помогали избежать повреждений органов: использование анатомических ориентиров гепатопанкреато-дуоденальной

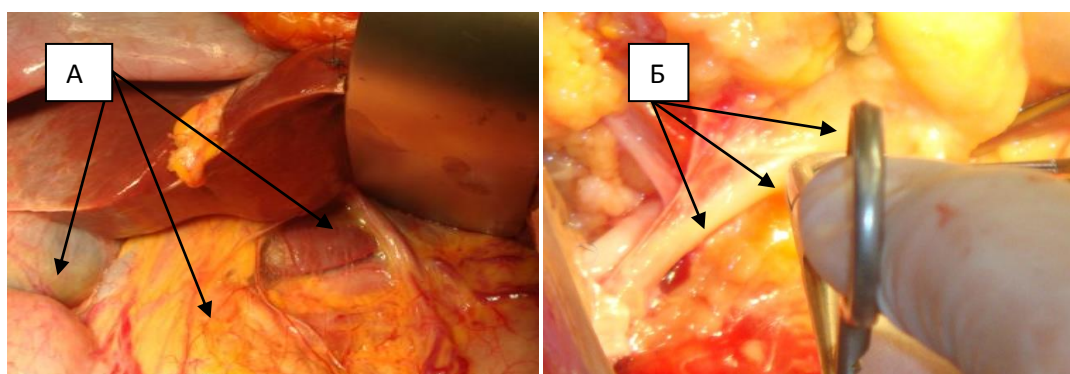


Рисунок 1. Артерии печени при вариабильном типе их деления.
А.Добавочная левая печёночная артерия. Б.Головку поджелудочной железы вместе с двенадцатиперстной кишкой отводили медиально и определяли правую aberrантную артерию.

области, хорошее знание анатомии человека, последовательное выделение печёчно-двенадцатиперстной связки и ретропортального пространства, техника выделения органов и сосудов.

Таким образом, использование ориентиров анатомии сосудов и алгоритм манипуляций их выделения, позволили стандартизовать этапы операции, сократить время получения органа, минимизировать хирургические ошибки. При повреждении крупного сосуда, или остановки сердца выполняли быструю холодовую перфузию, а после продолжали операцию на бескровном операционном поле.

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. Сложное кровоснабжение печени и строение желчных протоков, особенно в паренхиме печени, требует различных технических решений при разделении печени на два полноценных трансплантата. Нами представлен первый опыт нашего института по разделению печени “in situ.” по классическому способу. Разделение печени на два фрагмента (см.рис.2) увеличивает донорский пул. Разделение печеночных трансплантатов позволяло детально исследовать ворота печени, выявлять и сохранять желчные протоки, снизить время холодной ишемии и избежать кровоточивости на границе разделения

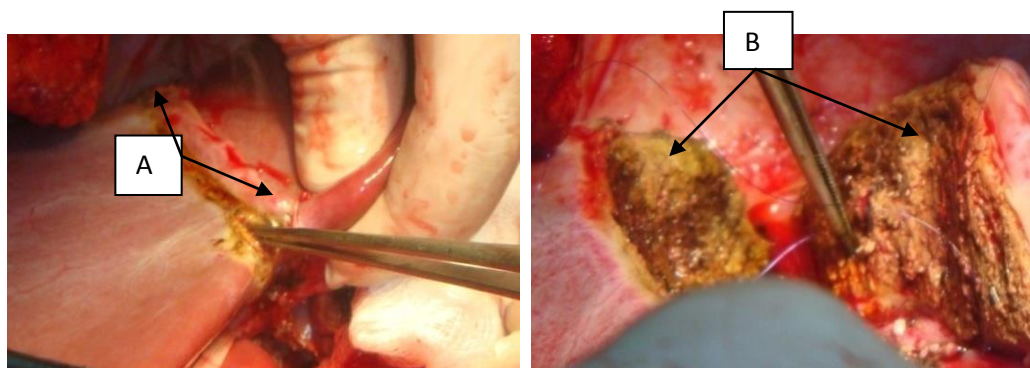


Рисунок 2. Разделение паренхимы печени на два фрагмента. А. Линия раздела двух фрагментов. В.Получены два фрагмента печени.

обоих трансплантатов после подключения их в кровотоки. Недостаток этой методики - связан с удлинением времени изъятия органа и усложнением техники имплантации.

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.

Организационно-тактические мероприятия для изъятия трансплантата печени у гемодинамически нестабильного донора или после остановки сердца, изъятие печени и поджелудочной железы, и (комплекса состоящего из печени, поджелудочной железы и тонкой кишки), и холодная консервация. Доноры с небыющим сердцем (ДНС) – нереализованный в нашей стране источник получения органов, который бы позволил увеличить донорский пул до 25-42 %. Использование только неконтролируемых ДНС в нашей стране потребовало иных организационно-методических решений. Внезапная остановка сердца в реанимационном отделении, во время транспортировки в операционную, при перекладывании донора на операционный стол, или во время выполнения операции на любом её этапе увеличивает время тепловой ишемии и повреждает органы. Снижение времени тепловой ишемии значительно увеличивает резервы восстановления изъятых органов.

Быстрый и супербыстрый способы получения органов снижают время тепловой ишемии и отличие между ними только в том, что в первом случае остановка сердца случается во время лапаротомии или после её, а во втором до лапаротомии, но все последующие манипуляции в обоих случаях сводились к проведению холодной перфузии органов. При остановке сердца у донора проводили эффективный массаж сердца, вентиляцию на 100% кислороде и вводили в центральную вену до 50000 ед. гепарина. Имея специальную упаковку с набором инструментов (см.рис.3А), хирург быстро

выполнял канюляцию аорты через общую бедренную артерию, которая обеспечивала доставку охлаждённого консервирующего раствора ко всем органам брюшной полости (см.рис.3А). В 8% наблюдений использовали быструю методику и в 3,8% супербыструю, которые позволили получить 27 органов с сохранённой функцией.

Таким образом, организационно - тактические мероприятия при остановке сердца у неконтролируемого донора позволяли одному хирургу и реаниматологу снизить времени тепловой ишемии, обеспечить сохранность функции органов и увеличить пул мультиорганных доноров.



Рисунок 3. Хирургический инструментарий при супербыстром изъятии органов. А. Специальная стерильная упаковка инструментов для быстрой канюляции аорты через бедренную артерию. В. В бедренном треугольнике выделены и канюлированы бедренная артерия и бедренная вена.

В случае остановки сердца до лапаротомии, использовали супербыструю методику и канюлировали общую бедренную артерию, через которую охлаждали органы и отправляли донора в операционную для изъятия органов. Организация и алгоритм выполнения манипуляций бригадой во время проведения холодной консервации и после обеспечивали получение трансплантатов с сохранёнными ресурсами восстановления.

Получение печени и поджелудочной железы от одного донора ещё более усложняло задачу и увеличивало время её выполнения, и 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 гепатопанкреато-дуоденальной области и в 4-х случаях из них использовали методику изъятия органов единым блоком.

Предложенная методика позволяла обеспечить быстрое изъятие обоих органов, исключала механические повреждения органов, а новые реконструктивные операции на артериях панкреато-дуоденальной области сохраняли кровообращение головки поджелудочной железы и печени даже при аномальном ветвлении их сосудов. Получение органов единым блоком уменьшало время операции, по сравнению с «in situ» технологией, особенно это оправдано при быстром и супербыстром изъятии органов и при аномальных вариантах сосудов гепатопанкреато-дуоденальной области.

Получение комплекса, состоящего из нескольких органов, практически не отличается от получения печени и поджелудочной железы единым блоком (1наблюдение). Предложенный нами доступ к аорте выше почечных артерий с отсечением ножек диафрагмы и чревного сплетения на уровне Винслова отверстия обеспечивал выявление и доступность к aberrантным артериям печени и поджелудочной железы и сохранность кровообращения.

Использование консервирующих растворов для сохранения органа является одним из основополагающих условий для восстановления функции трансплантатов в послеоперационном периоде. Стандартная рекомендуемая температура для холодной консервации должна составлять +4°C. 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.

Используемая 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 снижает температуру до

+4°C и лучше защитит орган от повреждений тепловой ишемии. R. Busuttill и G. Klintmalm 2005г и A. Varansky 2009г предлагают использовать для канюляции подвздошные артерии только в крайних случаях.

Однако предпочтительное использование нами для перфузии подвздошных артерий не только не ухудшило качества отмытки и охлаждения органов (см. рис. 4), но показало свои преимущества: упрощало подготовку к изъятию органов, ускоряло время их получения, что очень важно при получении маргинальных органов, и уменьшала возможности хирургических повреждений. Следует отметить, что первоначально мы использовали 20-25 литров раствора, однако последующая консервация органов меньшими объёмами не изменило качества отмытки получаемых

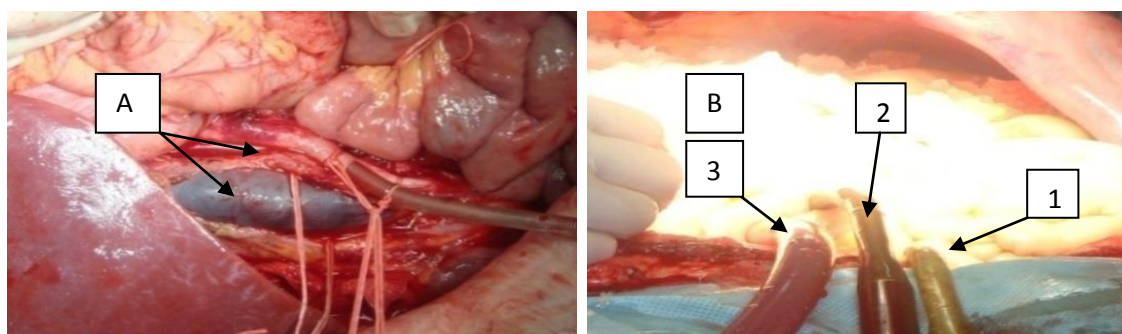


Рисунок 4. Подготовка и проведение холодовой консервации печени и заготовка крови из системы нижней полой вены. А. Инфраренальный отдел полой вены и аорты подготовлен для проведения холодовой консервации. В. Органы брюшной полости покрыты крошкой льда и видны три канюли: по первой поступает кустодиол, по второй забирали кровь и по третьей эвакуировали отработанный консервант.

трансплантатов. Снижение объёма стало актуально при получении трансплантата поджелудочной железы, излишняя консервация которой ухудшает её качество. Комбинированную перфузию через аорту или подвздошные артерии и портальную систему выполняли только у 49 доноров (20,5%).

Изъятие органов после холодовой консервации значительно усложняется, если не выделены и не идентифицированы артерии печени до её выполнения, например, после внезапной остановки сердца. С этой целью разработанный алгоритм манипуляций с пересечением связочного аппарата

печени, выделением элементов печёночно-двенадцатиперстной связки при типичной и вариабельной анатомии сосудов, с выделением чревного ствола и его ветвей дополнительных и основных артерий обеспечивал их сохранность без ущерба для других органов и ускорял получение других органов брюшной полости. Методика, включая и окончательный этап – упаковку органа, сокращала время изъятия, снижала количество хирургических ошибок и стандартизировала основные хирургические этапы при типичном и атипичном расположении сосудов печени в условиях остановки сердечно-лёгочной деятельности.

Заготовка крови и получение её клеточного компонента от мультиорганных доноров Интраоперационная кровопотеря при трансплантации печени варьирует от 2,0 до 17 литров, и это зависит не только от сложности выполняемой операции, но и состояния реципиента. Обеспечение безопасности больных иммунологически совместимыми компонентами крови, снижающих сенсбилизацию привело к использованию компонентов собственной крови реципиента. Но у 10-15% пациентов– резко понижена их осмотическая и механическая резистентность. В результате этого при отмывании эритроцитов развивается гемолиз и объем получаемого «клеточного компонента аутокрови» составляет менее 15-20% от объема учтенной кровопотери.

На основании клинического опыта разработана методика получения донорской крови во время проведения холодовой перфузии органов, на которую получен патент РФ № 2452519 «Способ компенсации глобулярного объема крови и иммуномодулирующего воздействия при трансплантации». После подготовки к проведению к холодовой перфузии от донора с бьющимся сердцем между двумя лигатурами ниже почечных вен надсекали переднюю стенку нижней полой вены и дистально в её просвет вводили канюлю для получения крови, а проксимально дренажную трубку для сброса отработанного консервирующего раствора с кровью. Кровь донора из

нижней полой вены поступала от нижних конечностей во вращающуюся «промывочную» камеру аппарата. Здесь выполняли первую фазу сепарации, при которой отделяли большую часть жидкой составляющей. Во второй фазе клетки крови промывали 0,9% раствором хлорида натрия. Сбор крови из нижней полой вены осуществляли с помощью аппарата для непрерывной аутоотрансфузии (см.рис.5). При снижении артериального давления, вводили охлажденный консервирующий раствор и одновременно перекрывали аорту

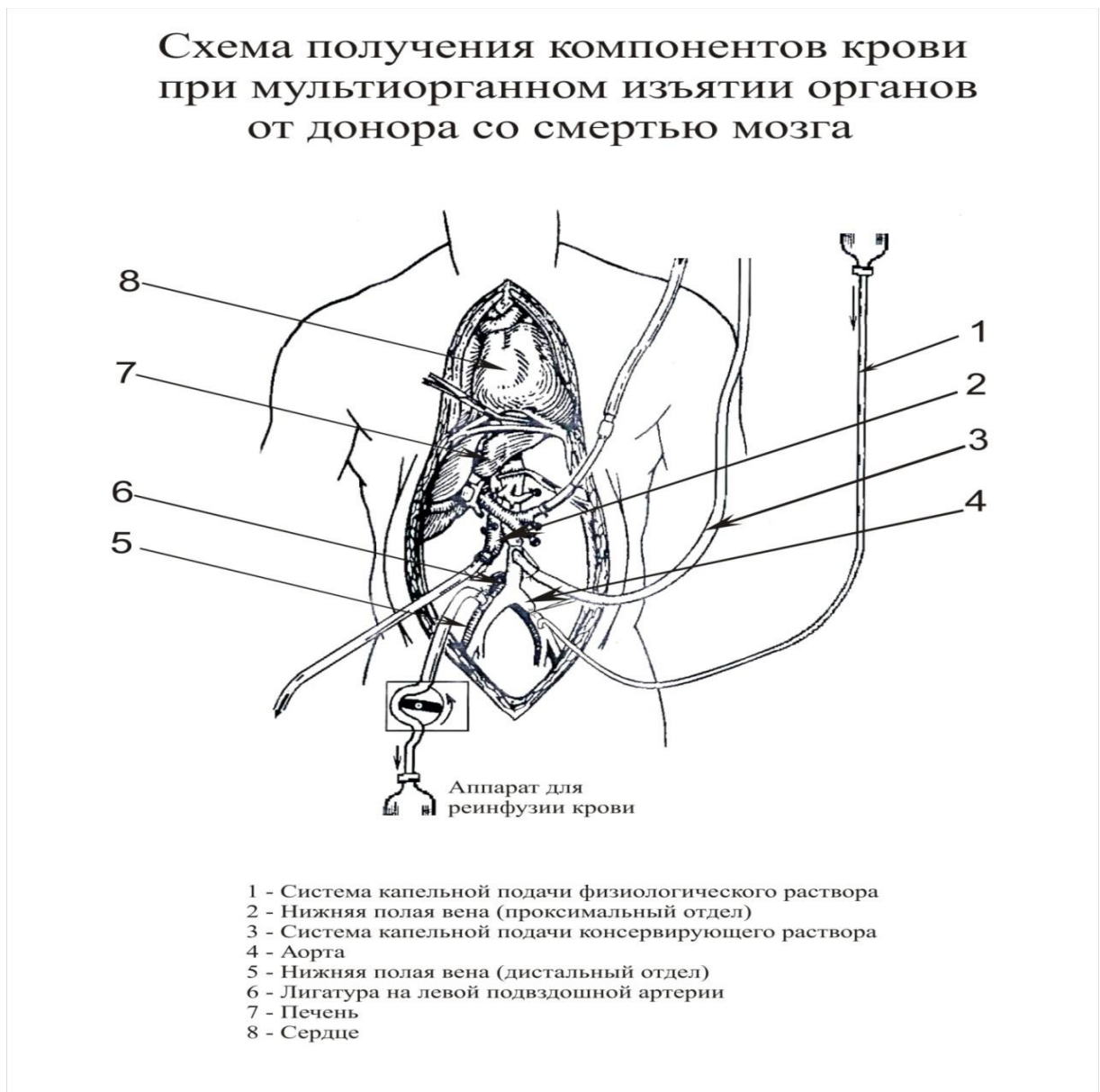


Рисунок 5. Схема заготовки крови из системы нижней полой вены от донора органов.

выше чревного ствола и оставшуюся подвздошную артерию. При получении клеточных компонентов безопасных для использования в клинической практике, процедурой аппаратного плазмафереза выполняли фракционирование крови доноров органов и удаление активированных компонентов фибринолиза, получая функционально активный клеточный компонент крови донора органов (КККДО), содержащий клетки костного мозга. Из крови, полученной от 100 доноров, был приготовлен клеточный компонент в объёме от 300 до 1100мл. КККДО в виде эритроцитарно-тромбоцитарной массы соответствовал характеристикам компонентов крови кадровых доноров, использовался в качестве трансфузионной среды для 80 реципиентов, имел ряд преимуществ. Исследования, выполненные на 45 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, включение клеточного компонент крови донора органа в комплексную инфузионно-трансфузионную терапию при трансплантации печени 80 реципиентам обеспечило повышение кислородо-транспортной функции крови при острой анемии, снижение сенсбилизации, умеренную компенсацию тромбоцитопении и иммуномодуляцию, повышающую устойчивость к кризу отторжения в раннем послеоперационном периоде.

Подготовка трансплантата печени для имплантации. 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. Нити - держалки использовали для фиксации над - и подпечёночного участка полой вены. Иссекали ткани покрывающие печень и

полу ю вену (мышцы диафрагмы, соединительную, нервную и лимфатическую ткань), перевязывали надпочечниковую и другие короткие ветви, проверяли целостность стенки. Используя столб гидравлического давления охлаждённого консервирующего раствора вводимого через воротную вену, выявляли дефекты паренхимы и стенки сосудов и их ушивали.

Не все сосудистые аномальные ветвления нуждались в реконструктивных операциях. Анатомические варианты, образующие двойные или тройные и даже 4 источника артериального кровоснабжения печени, всегда нуждались в таких вмешательствах. В 32 наблюдениях (13,3%) эти операции были выполнены. Мы использовали обвивной шов, сопоставляя косые срезы и площадки Карреля, что обеспечивало достаточный диаметр анастомоза и ламинарный кровоток в артерии. Одиночные или узловые швы рекомендуемые некоторыми хирургами, по нашему мнению, целесообразно использовать в детской трансплантологии, учитывая увеличение диаметра сосудов у ребёнка или при применении технологии трансплантации фрагментов печени. Чаще всего для выполнения операции на сосудах артерии вокруг устья aberrантной артерии выкраивали

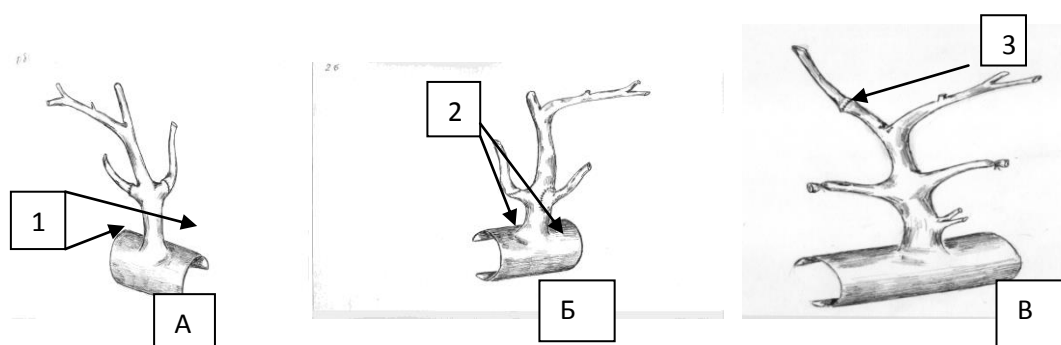


Рисунок 6. Схемы реконструктивных операции на артериях. А. Правая и левая aberrантные артерии вшиты в культю селезёночной артерии и левой желудочной артерии. Б. Правая и левая aberrантные артерии вшиты в культю селезёночной артерии и в стенку чревного ствола с использованием площадки Карреля. В. Правая aberrантная артерия вшита в культю желудочно-двенадцатиперстной артерии.

площадку в виде круга, которую вшивали в укороченную культю селезёночной или желудочно-двенадцатиперстной артерии. При выявлении трёх источников кровоснабжения трансплантата использовали культю

селезёночной и левой желудочной артерии, а при отсутствии последней, «площадку Карреля» вшивали в бок чревного ствола (см.рис.6).

В отличие от существующих методик, при выполнении реконструктивных операций на артериях сопоставляемые концевые участки контролировали гидравлической «пульсовой волной», что позволяло избежать перекручивания анастомоза по оси во время функционирования сосуда.

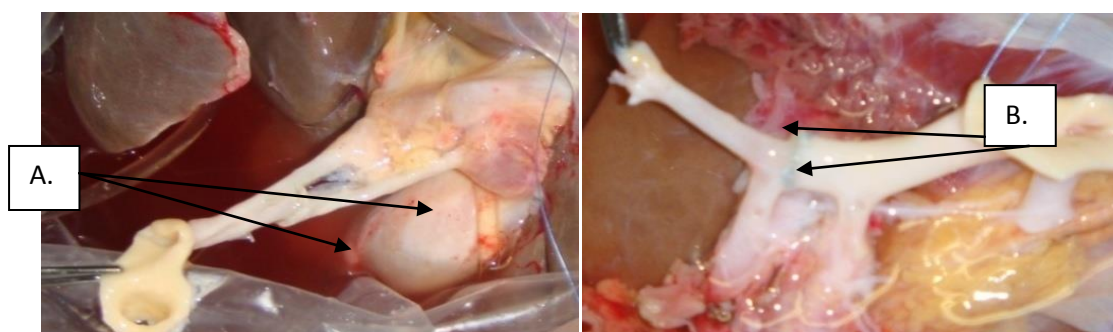


Рисунок 7. Формирование анастомоза. А. В площадку вокруг устья aberrантной артерии вшивали в укороченную культю селезёночной артерии. В. Чревный ствол пересечён и шит в культю верхней брыжеечной артерии.

Использование площадок Карреля и косых срезов сосудов позволяло избежать стеноза анастомоза и надрыва отдельных стежков (см.рис.7), а обвивной шов полипропиленом 7-8 (0) обеспечивал герметичность, прочность и каркасность, что важно при избытки выполненной реконструкции. Узловые сосудистые швы использовали при реконструкции артерий ≥ 2 мм, когда по техническим причинам получить площадку Карреля не удавалось, или повреждали артерию до имплантации органа, но всегда использовали только косые срезы обоих концов сосуда.

Подготовка фрагментов печени к трансплантации выполняли в той же последовательности что и при целом органе, обеспечивая герметичность культи фрагмента, ушивание воротной и печёночных вен, исключая их стеноз. Если кроме печени у донора изымали и поджелудочную железу, портальную вену делили между двумя органами.

Все анастомозы выполняли с использованием оптики с 3-х или 3,5 кратным увеличением.

Таким образом, подготовка органа к имплантации включала: использование дополнительно охлажденного раствора, которое позволяло продукты метаболизма и 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. Пульсирующий поток охлажденной жидкости помогал не только обнаружить скрытые дефекты стенки сосуда и анастомоза их устранить, но и обеспечивал возможность адекватного сопоставления концевых сосудистых участков, устраняющих перекручивание сосудов по оси во время их функционирования и тромборезистентность анастомоза.

Морфофункциональная оценка трансплантатов печени, полученных от стандартных и нестандартных доноров. Оценка функциональных резервов восстановленной печени донора после трансплантации сложна и проблемы, связанные с реперфузионными повреждениями трансплантата (РПТ), широко дискутируются в литературе. Нами выполнена сравнительная морфологическая оценка изменений на 80 образцах, 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 с расширенными критериями оценки.

У реципиентов, получивших орган от стандартных и нестандартных доноров, отмечено увеличение моноцелюлярных или мелкоочаговых некрозов в биоптате. Повреждения гепатоцитов в форме центролобулярных некрозов среди реципиентов и первой, и второй группы коррелировало с признаками тяжелых и критически РПТ независимо от состояния «0-биопсии». РПТ проявлялись ишемическими повреждениями гепатоцитов

очагового и диффузного характера, резким снижением вплоть до полного исчезновения гликогена в их цитоплазме, нарушением гистеархитектоники с дисконкомплексацией трабекул и разрушением синусоидов, некрозом гепатоцитов от моноцеллюлярных до распространенных с лейкоцитарной инфильтрацией, но не связаны с выраженностью стеатоза. В половине биопсий 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. РПТ в средней и лёгкой степени выявлены среди реципиентов получивших орган от донора со стандартными показателями в 35 наблюдениях (79,6%), а от доноров с нестандартными показателями в 30 случаях (83,4%). Реперфузионные повреждения в тяжёлой и критической стадиях отмечены у 9(20,4%) и 6(16,6%) реципиентов, соответственно, и морфологически характеризованы как центрлобулярные некрозы.

Таким образом, результаты нашего исследования позволили сделать выводы, что крупнокапельный сеатоз в биоптатах перед получением органа, предрасполагает к РПТ, 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 центрлобулярным некрозом обнаруженным на этапе первичной биопсии, должен быть отклонён. Дисконкомплексация трабекул, очаговая инфильтрация, отсутствие гликогена, моноцеллюлярные и мелкоочаговые некрозы, стеатоз гепатоцитов существенно не влияют на восстановление функции трансплантата. Массивные центрлобулярные и сливные некрозы гепатоцитов наблюдали среди реципиентов с критическими реперфузионными повреждениями, и степень тяжести заболевания превышала 24 балла по MELD. Степень РПТ повреждений печени у

реципиентов, получивших орган от доноров со стандартными и не стандартными показателями, не зависела от выраженности стеатоза, обнаруженного в (0-биопсиях).

Клинико-лабораторные показатели функции трансплантата печени, полученного от донора со стандартными и нестандартными критериями оценки. Восстановление функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде исследовано на 102 реципиентах получивших органы от стандартных и 129 нестандартных доноров, соответственно. Анализ показал, что РПТ в лёгкой и средней степени в ближайшие 72 часа отмечены у 85,3% и 82,9% и восстановление синтетической функции 85% и

РЕПЕРФУЗИОННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ, ПОЛУЧИВШИХ ОРГАН ОТ СТАНДАРТНЫХ ДОНОРОВ.

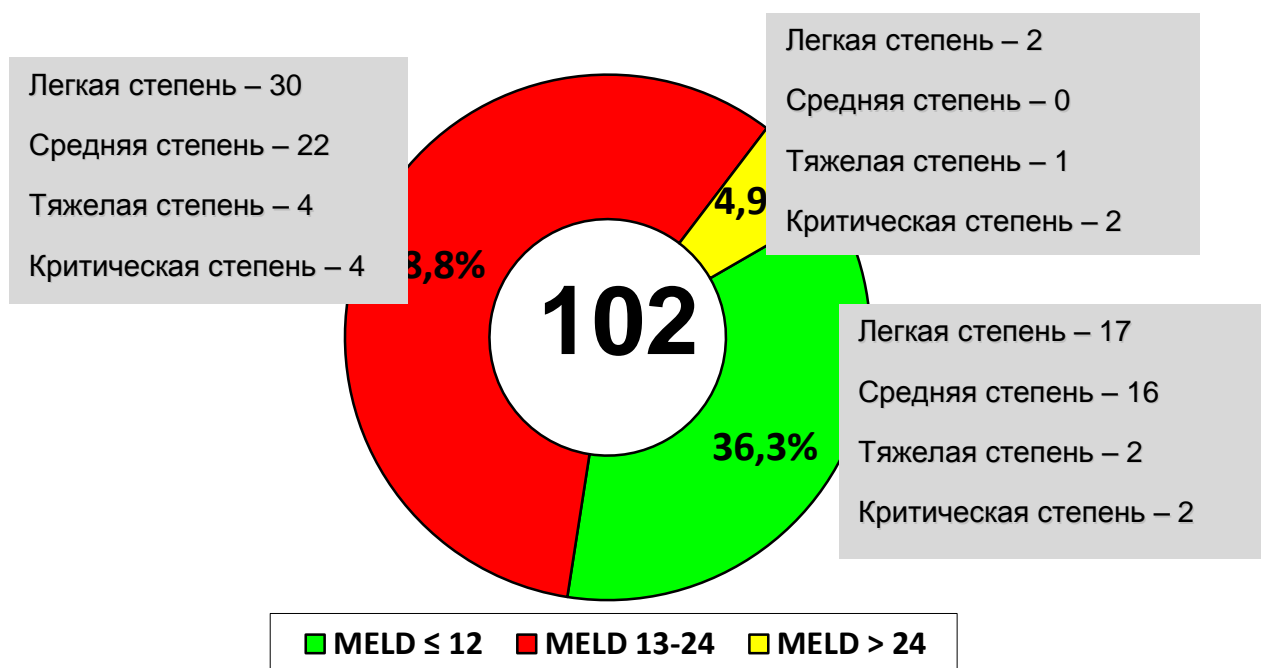


Рисунок 8. Количество и степень ишемических повреждений у реципиентов, получивших орган от оптимальных доноров.

86% реципиентов, получивших органы от стандартных и нестандартных доноров, соответственно. Статистически достоверных различий между ними не выявлено ($p \leq 0,001$). Нормализация желчевыделительной функции

отмечена у 73,5% и 59,7 % соответственно ($p \leq 01$), но во второй группе количество пациентов со степенью заболевания печени (MELD>24) в 3,5 раза больше, чем в первой (см. рис.8,9).

Таким образом, использование органов от маргинальных доноров не повлияло на увеличение количество реципиентов с тяжёлых РПТ и снижение восстановления синтетической функции в этой группе, но снижение желчевыделительной функции через 14 суток отмечено у 26,5% и 40,3 %, соответственно ($p \leq 01$). Во второй группе количество пациентов со степенью заболевания (MELD>24) в 3,5 раза больше, чем в первой (см. рис.8,9), то следует предположить, что сочетание факторов риска обусловленных тяжестью состояния реципиента и органа полученного от

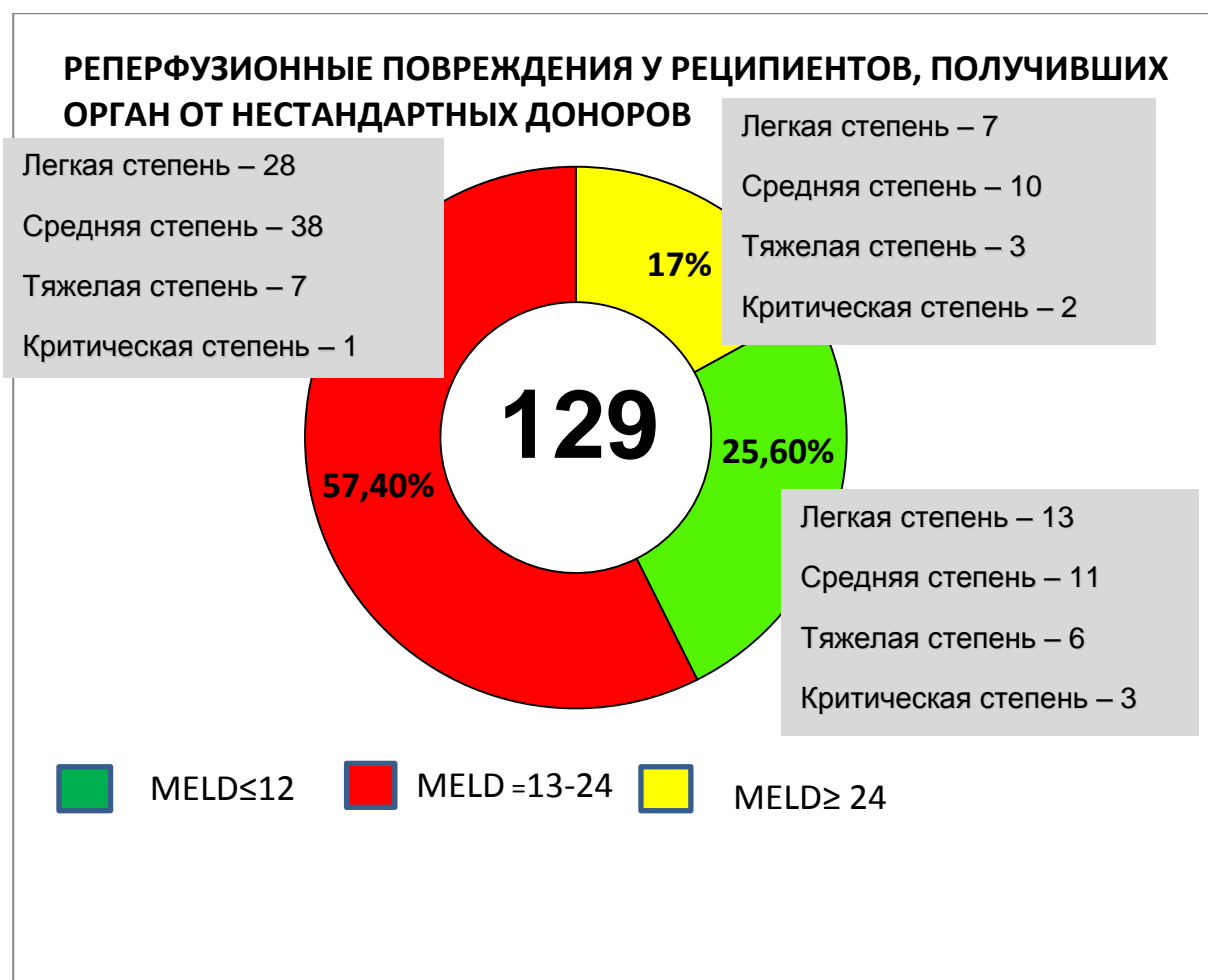


Рисунок 9. Количество и степень реперфузионных повреждений у реципиентов, получивших орган от маргинальных доноров.

маргинального донора приводит к снижению резервов восстановления желчевыделительной функции в ближайшем послеоперационном периоде.

Интраоперационные факторы: время холодовой ишемии, агепатический период, объём потери крови 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 достоверных отличий между группами не получено ($p > 0,05$), но снижение желчевыделительной функции встречались чаще в группе, получивший органы от нестандартных доноров ($p < 0,001$). Также не отмечено различий между группами при кровопотери до 1 литра по количеству реперфузионных повреждений, влиянию на синтетическую и желчевыделительную функции ($p > 0,05$), но при кровопотери > 1 литра реципиенты, получившие орган от нестандартных доноров, - больше подвержены тяжёлым и критическим повреждениям, и снижению 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.

Этиология заболевания печени в ближайшем послеоперационном периоде не влияют на послеоперационный исход. В ближайшем послеоперационном периоде у реципиентов, получивших орган от

стандартных доноров и с расширенными критериями оценки, 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% соответственно.

Таким образом, результаты сравнения реципиентов разных нозологических групп также не показали статистически значимых отличий ($P > 0.05$). Использование органов с расширенными критериями оценки не повлияло на увеличение ишемических и реперфузионных повреждений, нормализацию синтетической функции. Снижение восстановительной желчевыделительной функции отмечено только у реципиентов с циррозом С вирусной этиологии. Сочетание факторов риска обусловленных тяжестью состояния реципиента и органа полученного от маргинального донора приводит к снижению возможности восстановления желчевыделительной функции в ближайшем послеоперационном периоде.

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 состояния реципиента по MELD ≤ 24 баллов, функциональные возможности органов полученных от нестандартных доноров улучшались, а, следовательно, увеличивался потенциал восстановления субоптимального трансплантата.

Посттрансплантационные осложнения и летальность. Самое грозное осложнение в послеоперационном периоде, которое приводит к вторичной дисфункции трансплантата - это тромбоз печёночных артерий и портальной вены. Тромбоз сосудов печени у семи реципиентов сопровождался выраженным ростом цитолитических ферментов, которые не снижались в послеоперационном периоде, синтетическая и желчевыделительная функция не восстанавливались, свидетельствующие о вторичном

нефункционирующем трансплантате. Выполняли ультразвуковой мониторинг артерий и вен и в 7 наблюдениях диагностировали ранний тромбоз вены и артерии трансплантата печени. Быстрое восстановление проходимости сосудов позволило избежать тяжёлых последствий для реципиента и добиться удовлетворительных результатов после операции. Ретрансплантация, выполненная одному реципиентам, эффекта не дала, он погиб от септического шока в раннем послеоперационном периоде. Устранение избытка артерий или портальной вены «кинкинг», выявленных после подключения трансплантата к кровотоку в 4 наблюдениях позволило избежать тромбоза сосудов после операции. В данную категорию вошли реципиенты, которые получили органы, как от стандартных, так и нестандартных доноров. Не отмечено влияния факторов донора, как на увеличение послеоперационных осложнений, так и на количество умерших реципиентов. Летальность, в ближайшем послеоперационном периоде, составила при тромбозе печёночных сосудов 7 случаев 2,9%(артерии - 1,6% и воротной вены- 1,3%).

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. В нашем опыте показатели гемодинамики донора, возраст донора, время холодовой ишемии, тяжесть реперфузионного повреждения не влияли на частоту возникновения билиарных осложнений.

По нашим данным вид желчеотводящего соустья при ОТП достоверно не влиял на частоту возникновения стриктур желчных протоков. Несостоятельность желчеотводящего соустья является фактором риска возникновения стриктуры билиобилиарного анастомоза (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%.

Таким образом, 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 весьма неплохи при применении обвивного наружного шва, то в ситуации с диффузными стриктурами общая картина выглядит удручающе: только своевременная, можно сказать - ранняя ретрансплантация дает сколь-нибудь обоснованную надежду на спасение пациента.

Бактериальные инфекции после трансплантации представляют серьезную угрозу для реципиента с пересаженной печенью, и остается основной причиной заболеваемости и летальности после операции. Исследовали реципиентов с инфекционными осложнениями и без них, и 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 фульминантной печёночной недостаточности, с гепаторенальным синдромом и высокими показателями степени тяжести в большей степени подвержены развитию сепсиса или септическим осложнениям в раннем послеоперационном периоде ($p \leq 0,001$). У реципиентов с инфекционными осложнениями уровень летальности составил 23,9%, по сравнению с 5,3 % без осложнений. Инфекционные осложнения в значительной степени способствовали развитию дисфункции трансплантата или вторичному не функционированию. Использование доноров с расширенными критериями

оценки не является фактором риска инфекционных осложнений и не влияет на их увеличение.

Таким образом, представленное исследование показало, что использование органов от доноров с расширенными критериями оценки, позволило увеличить число трансплантаций. Новые организационно-методические принципы по ведению потенциальных доноров позволили значительно увеличить пул стандартных и улучшить показатели нестандартных доноров и повысить восстановительные резервы органов для трансплантации. Комплексная оценка печени минимизировала ошибки, и снижала количество нефункционирующих трансплантатов. Хирургические приёмы, используемые во время изъятия печени и подготовки к имплантации, позволили избежать повреждения органов и снизить время холодовой и тепловой ишемии, а также увеличили число доступных органов для трансплантации. Для снижения послеоперационных осложнений необходимо не использовать органы от нестандартных доноров для тяжелых реципиентов. Но снижение времени тепловой и холодовой ишемии, кровопотери оказывало позитивное влияние на восстановление функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде для реципиентов, получивших органы от нестандартных доноров до уровня стандартных. Использование асистолических доноров или разделение печени на два полноценных трансплантата реально увеличивает количество органов и доступность 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 интраоперационных 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 уменьшает число реципиентов с тяжёлыми и критическими ишемическими\реперфузионными повреждениями, улучшает восстановление синтетической и желчевыделительной функции трансплантата при использовании стандартных и нестандартных доноров и не зависит 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» предотвращал 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, обеспечил кислородно-транспортную функцию крови при кровопотере, компенсацию тромбоцитопении, иммуномодулирующий эффект и снижал сенсibiliзацию 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 панкреатодуоденальной 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, асептического периода и объёма кровопотери увеличивают резервы восстановления трансплантата печени, полученного от донора с расширенными критериями оценки.

Список работ опубликованных по теме диссертации.

1. Гуляев В.А., Дубинин С.А., Андрейцева О.И., Чугунов А.О., Луцык К.Н., Новрузбеков М.С., Журавель С.В., Джаграев К.Р., Чжао А.В.- Артериальное кровоснабжение печени в аспекте ее трансплантации // Анн. хирургич. гепатологии.-2001.-Т.6.-№ 2 с.47-54.

2.Ермолов А.С., Чжао А.В., Гуляев В.А., Погребниченко И.В., Журавель С.В., Джаграев К.Р., Андрейцева О.И., Кузнецова Н.К., Луцык К.Н., Новрузбеков М.С., Чугунов А.О.. Актуальные вопросы донорства при трансплантации печени. Часть I // Хирургия.-2002.-№2. с. 51-58.

3.Ермолов А.С., Чжао А.В., Гуляев В.А., Погребниченко И.В., Журавель С.В., Джаграев К.Р., Андрейцева О.И., Кузнецова Н.К., Луцык К.Н., Новрузбеков М.С., Чугунов А.О.. Актуальные вопросы донорства при трансплантации печени. Часть II // Хирургия.-2002.-№3. с-48-51.

4. Ермолов А.С., Чжао А.В., Мусселиус С.Г., Хватов В.Б., Галанкина И.Е., Зимина Л.Н., Кобзева Е.Н., Годков М.А., Журавель С.В., Гуляев В.А.и т. д. Первый опыт трансплантации печени в НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского.// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии.-2002.-Т.12. -№ 1.с.38-46.

5.Чжао А.В., Чугунов А.О., Андрейцева О.И., Гуляев В.А.Джаграев К.Р., Погребниченко И.В., Луцык К.Н., Новрузбеков М.С.- Современные принципы техники оперативных вмешательств на печени. //Тихоокеанск. мед. журн.-2002.-№ 2.- С.5-9.

6. Андрейцева О.И., Журавель С.В., В.А.Гуляев, Джаграев К.Р., Александрова И.В., Кузнецова Н.К., Чугунов А.О., Адамовский Н.Г., Киселев В.В., Чжао А.В. Принципы отбора больных для трансплантации печени.// Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.-2002.-№ 4.с.12-20.

7. Чжао А.В., Чугунов А.О., Журавель С.В., Андрейцева О.И., Кузнецова Н.Н., Джаграев К.Р., Новрузбеков М.С., Гуляев В.А., Погребниченко И.В., Луцык К.Н., .С.Митин. Вено - венозное обходное шунтирование при трансплантации печени в эксперименте.// Вестник трансплантологии и искусственных органов 2002 . № 2. с.38-41.

8. Чжао А.В., Чугунов А.О., Джаграев К.Р., Андрейцева О.И., Гуляев В.А., Погребниченко И.В., Луцык К.Н., Новрузбеков М.С.. Состояние и перспективы хирургии очаговых и диффузных поражений печени. // В сб. «Актуальные вопросы неотложной хирургии: (хирургия повреждений печени, поджелудочной железы и доброкачественных заболеваний желчных протоков). М.2003г. с. 26-31.

9. Ермолов А.С., Чжао А.В., Погребниченко И.В., Гуляев В.А., Журавель С.В., Джаграев К.Р., Кузнецова Н.К., Сечкин А.В. Актуальные вопросы органного донорства. //Рос. мед. журн.-2005.-№ 4. с.3-8.

10. Ермолов А.С., Гуляев В.А., Погребниченко И.В., Журавель С.В., Чжао А.В., Андрейцева О.И., Минина М.Г. Доноры с небьющимся сердцем при трансплантации печени . //Вестн. трансплантол. и искусств. органов.-2005.-№ 4. с.43-51.

11. Гуляев В.А. Журавель С.В., Кузнецова Н.К., Годков М.А., Чжао А.В. Нарушение гемостаза и его коррекция при операциях на печени.// Анн. хирургич. гепатологии.-2005. № 1. с. 122-130.

12.Ермолов А.С., Гуляев В.А. Чжао А.В., Андрейцева О.И., Журавель С.В., Джаграев К.Р., Погребниченко И.В., Минина М.Г. Возможности использования инфицированных трупных доноров для выполнения трансплантации печени. //Хирургия.-2006.- № 3. с.72-77.

13.Ермолов А.С, Чжао А.В, Гуляев В.А.,Чугунов А.О, Джаграев К.Р, Журавель С.В. Трансплантация печени как радикальный метод коррекции портальной гипертензии при циррозах печени.// Материалы XII международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ.28-30 сентября 2005 г. // Анналы хирургической гепатологии.-2005.-№2.-Том.10.- с.77.

14. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Гуляев В.А., Шагидулин М.Ю., Минина М.Г., Погребниченко И.В.. Техника забора печени для трансплантации.// Вестн. трансплантол. и искусств. органов.-2006.-№ 4. с.19-24.

15. Козлова А.В., Андрейцева О.И., Гуляев В.А., Журавель С.В., Чжао А.В. Трансплантация печени и HBV- инфекция.// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии.-2006.-№ 6.с.15-24.

16. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Шаршаткин А.В., Илжанов Н.И., Чжао А.В., Погребниченко И.В., Шагидулин М.Ю., Корчилова М.А., Азаренкова О.В., Илжанова Н.Ю, Муха А.В.. Эволюция хирургической техники ортотопической трансплантации печени.// Вестник трансплантологии и искусственных органов 2006г. № 2. с18-23.

17. Сандриков В.А., Закоев А.К., Бабенко Н.Н., Гуляев В.А.,Минина М.Г., Платова Е.Н., Каабак М.М.. Комбинированная трансплантация панкреато-дуоденального комплекса и почки.// Вестник трансплантологии и искусственных органов 2006г.№ 3. с. 4-9.

18. Гуляев В.А., Погребниченко И.В. Особенности подготовки донорской печени к трансплантации.// Неотложная и специализированная

хирургическая помощь: тез. докл. II конгр. Моск. хирургов, 17-18 мая 2007 г.- М., 2007.С.120.

19. Минина М.Г., Гуляев В.А., Р.Б. Ахметшин. Некоторые аспекты мультиорганного донорства в Москве // Неотложная и специализированная хирургическая помощь: тез. докл. II конгр. Моск. хирургов, 17-18 мая 2007 г.- М., 2007.С.121 -122.

20. Мойсюк Я.Г., Готье С.В., Гуляев В.А. Мультиорганное донорство. Хирургическое вмешательство по получению трансплантата печени от донора в состоянии смерти мозга.// Трансплантация печени. С.В. Готье, Б.А. Константинов,О.М. Цирульникова .-М.:МИА, 2008.-Гл. 2.-П.2.2.- С.41-58.

21. Хубутя М.Ш., Гуляев В.А.Журавель С.В., Н.К. Кузнецова, Е.Н. Кобзева, А.В.Чжао, Е.А. Сахарова. Использование отмытых эритроцитов донора печени при трансплантации трупной печени.// Тез. докл. IV Всерос. съезда трансплантологов памяти акад. В.И. Шумакова, г. Москва, 9-10 нояб. 2008 г.- М., 2008.С.214.

22. Хубутя М.Ш., Гуляев В.А., Новрузбеков М.С., Леменёв В.Л., Дриаев В.Т.. Экстракорпоральная реконструкция артерий трансплантата печени в зависимости от артериальной анатомии гепатодуоденальной области.// Ангиология и сосудистая хирургия. 2014 Том 20 №4. С. 137-145.

23.Гуляев В.А., Андрейцева О.И., Джаграев К.Р. 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. Хубутя- М.:Триада, 2008.-С. 32-35.

24.Никулина В.П., Гуляев В.А., Годков М.А., Кобзева Е.Н.. Иммунологические аспекты использования эритроцитарной массы донора органа при трансплантации печени. // Актуальные вопросы трансплантации

органов: материалы гор. науч.-практ. конф. / под ред. М.Ш. Хубутия-М.:Триада, 2008.-С. 93-95.

25. Хубутия М.Ш., Андрейцева О.И., Гуляев В.А. Журавель С.В., Салиенко А.А., Чжао А.В. Методика формирования и ведения «листа ожидания» трансплантации печени.// Трансплантология.-2009.-№ 1.С.13-19.

26. Хубутия М.Ш., Гуляев В.А., Кабанова С.А., Минина М.Г. Правовые и этические проблемы трансплантологии и органного донорства.// Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре./ под ред. М.Ш. Хубутия.- М.: АирАтр, 2011.-Гл. 3.-с. 69-82.

27. Минина М.Г., Гуляев В.А., Виноградов В.Л., Ефременко С.В.. Современные принципы организации донорства органов для трансплантации . // Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре / под ред. М.Ш. Хубутия.- М.: Аир.Атр, 2011.-Гл. 4.с.83-110.

28. Хубутия М.Ш., Журавель С.В., Гуляев В.А., Кабанова С.А., Хватов В.Б., Никулина В.П..Использование эритроцитов доноров печени при ортотопической трансплантации трупной печени. //Вестник Российской военно-медицинской академии 4(48) 2014.-С.152-157.

29. Гуляев В.А., Зимина Л.Н., Галанкина И.Е.. Морфофункциональная оценка первично нефункционирующего трансплантата печени .// 3-я науч. конф. «Московская трансплантология»: материалы конф.- М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2011.- (Труды ин-та, Т.218).- С. 42-43.

30. Хватов В.Б., Журавель С.В., Гуляев В.А., Кобзева Е.Н., Макаров М.С.. Биологическая полноценность и функциональная активность клеточных компонентов крови донора органов . // Трансплантология.-2011.-№4.-С.13-19.

31. Минина М.Г., Хубутия М.Ш., Губарев К.К., Гуляев В.А., Пинчук А.В., Гуляев В.А., Каабак М.М., Дамасамбаева Б.В.. Практическое

использование экстокорпоральной мембранной оксигенации в донорстве органов при трансплантации. // Вестник трансплантации и искусственных органов. 2012 г., №1С.32-35.

32. Хубутия М.Ш., Виноградов В.Л., Гуляев В.А., Прокудин А.В. Популяция органных доноров многопрофильного стационара. //VI всероссийский съезд трансплантологов. 24-27 сентября 2012 г. (под ред. С.В.Готье) //Вестник трансплантации и искусственных органов. Прил.М.,2012, с.31.

33. Хубутия М.Ш., Гуляев В.А., Олисов О.Д., Новрузбеков М.С.. Несостоятельность и стриктуры билиобилиарных анастомозов после ортотопической трансплантации печени.// Тезисы докл.VI всероссийский съезд трансплантологов. 24-27 сентября 2012 г (под ред. С.В.Готье) //Вестник трансплантации и искусственных органов, 2012, Прил., с.143.

34. Хубутия М.Ш., Боровкова Н.В., Пономарёв И.Н., Канюшко О.И., Гуляев В.А.,Доронина Н.В. Количественная и качественная характеристика прогениторных клеток костного мозга органных доноров.// VI всероссийский съезд трансплантологов. г. Москва. 24-27 сентября 2012 года. (под ред. С.В.Готье) Вестник трансплантации и искусственных органов. Прил. С. 295.

35. Хубутия М.Ш., Виноградов В.Л., Гуляев В.А., Прокудин А.В. К вопросу классификации доноров с небьющимся сердцем.// Трансплантология.-2012.- №3.С 22-25.

36. Хубутия М.Ш., Виноградов В.Л., Гуляев В.А., Прокудин А.В. Популяция органных доноров многопрофильного стационара.// Тезисы докл. VI Всерос. съезда трансплантологов, г. Москва 24-27 сентября 2012г. / под ред. С.В. Готье] //Вестник трансплантологии и искусственных органов.-2012.-Прил.С.

37. Khubutiya M.S., Novrusbecov M.S., Bugaev S.A., Lutsyk K.N., Gulyaev V.A. Lotov A.N., Olishov O.D., Pinchuck T.P., Chernaya N.R., Alexandrova I.V.,

Chzhao A.V.. Treatment resources of early and late sequelae of liver transplant patient in multipurpose medical institute.// 10th congress E-AHPBA (European-Asian Hepato Pancreato Biliary Association), 29-31 may 2013, Belgrade (Serbia): abstr. book.- P.623.-Ab. P378.

38. Khubutiya M.S., Lutsyk K.N., Guliaev V.A., Novrusbekov M.S., Bugaev S.A., Lotov A.N., Muslimov R.S., Donova L.V., Pervacova E.I., A.N. Pinchuk. Venous outflow reconstruction in living related liver transplantation with four hepatic veins of right lobe liver graft .// 10th congress E-AHPBA (European-Asian Hepato Pancreato Biliary Association), 29-31 may 2013, Belgrade (Serbia): abstr. book.- P.624.-Ab. P379.

39.Гуляев В.А., Хубутия М.Ш., Олисов О.Д., Новрузбеков М.С. Билиарные осложнения после ортотопической трансплантации печени. // Анналы хирургии.-2013.-№4.-С. 17-25.

40. Новрузбеков М.С., Гуляев В.А., Кузнецова Н.К., Журавель С.В., Олисов О.Д., Киселев В.В. Факторы риска инфекционных осложнений после трансплантации печени . //Трансплантология.- 2013.- №4.- С.6-9.

41.Khubutia M., Zhuravel S., Gulyaev V., Nikulina V., Novrusbekov M., Kabanova C., KhvatovV. Using of Blood from Cadaveric Donor in Orthotopic liver Transplantation.//Bulletin of the Georgian National Academy of Scences. 2014,-Vol 8.- no 3.

Патенты на изобретение .

1.Гуляев В.А.Николаев А.В., Дыдыкин С.С., Герасимов С.С., Овчаров С.Э.,Дубинин С.А..Патент РФ на изобретение №2189171.Способ сохранения кровообращения у донора при мультиорганном заборе. Приоритет изобретения 14 октября 1999г.

2. Гуляев В.А. Павлов А.В., Дыдыкин С.С., Брехов Е.И.. Способ мультиорганного забора органов брюшной полости и забрюшинного пространства для трансплантации. Патент РФ на изобретение №2053715. Приоритет изобретения 27 февраля 1992г.

3. Хубутя М.Ш., Хватов В.Б., Гуляев В.А. Журавель С.В., Чжао А.В., Кобзева Е.Н., Сахорова Е.А., Боровкова Н.В., Минина М.Г., Пономарёв И.Н.. Способ компенсации глобулярного объёма крови и иммуномодулирующего воздействия при трансплантации. Патент РФ на изобретение №2452519. Приоритет изобретения 25 марта 2011г.

4. Хубутя М.Ш., Андреев Ю.Г., Рафф Л.С., Кабанов М.Ю., Гуляев В.А. Семенцов К.В., Коков Л.С.. Устройство для создания окклюзии входящих или отходящих сосудов. Патент на изобретение №137734. Приоритет изобретения 5 февраля 2014г.

5. Хубутя М.Ш., Боровкова Н.В., Доронина Н.В., Гуляев В.А. Минина М.Г., Жерздев С.В., Пономарёв И.Н., Хватов В.Б. Диагностикум для определения донор-специфических антител к главному комплексу гистиосовместимости и способ его получения. Патент РФ на изобретение №2491552. Приоритет изобретения 23 апреля 2013г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ К ДИССЕРТАЦИИ.

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза

АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза

ББА - билиобилиарный анастомоз конец в конец

БДА – билиодигестивный анастомоз

ДБС – доноры с бьющимся сердцем

ДНС - доноры с небьющимся сердцем

ИРП – ишемическое и реперфузионное повреждение

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МНО - международное нормализованное соотношение

ОВО – окклюзия венозного оттока

ОТП – ортотопическая трансплантация печени

ПДКВ – положительное давление в воздухоносных путях на конце выдоха
ПДТ – постреперфузионный синдром
ПНФТ – первично нефункционирующий трансплантата
РПТ - реперфузионное повреждение трансплантата
СДК – селективная деконтоминация кишки
ТЗ – трийодтиронин
ТПВ – тромбоз портальной вены
ФР – факторы риска
НСV – вирус гепатита С
MELD – модель оценки терминальной стадии заболевания печени ИТТ -
инфузионно-трансфузионная терапия
КККДО - клеточный компонент крови донора органов
Ккс - крупнокапельный стеатоз
Мкс - мелкокапельный стеатоз