

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН
ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК 616.74.-018.38-089. 843 + 616. 36

ББК 52.5 + 54. 13

Г - 94

На правах рукописи

ГУЛШАНОВА СИТОРАБОНУ ФАРХОДОВНА

**КОМПЛЕКСНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И
ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ
ОТ ЖИВЫХ ДОНОРОВ**

14.01.24-Трансплантология и искусственные органы

14.01.17-Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени доктора медицинских наук

**научные консультанты:
д.м.н., профессор Гулзода М.К
д.м.н. Исмоилзода С.С.**

ДУШАНБЕ - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление.....	2
Перечень сокращений, условных обозначений.....	5
Введение	7
Общая характеристика исследования.....	10
ГЛАВА I. Современный взгляд на проблему лечения хронических диффузных и очаговых заболеваний печени методом трансплантации (Обзор литературы).....	19
1.1. Распространенность хронических заболеваний печени	19
1.2. Современные особенности развития трансплантации печени в мире.....	21
1.3. Трансплантация печени от живого донора.....	22
1.4. Механизмы развития ишемических/реперфузионных повреждений трансплантата.....	25
1.5. Реперфузионный синдром и ранняя дисфункция трансплантата.....	27
1.6. Факторы риска развития ранней дисфункции трансплантированной печени.....	34
1.7. Клинические признаки, особенности течения и исходы ранней дисфункции при трансплантации печени.....	38
1.8. Профилактические мероприятия и подходы к терапии ранней дисфункции трансплантата.....	39
1.9. Реконструкция венозного оттока при трансплантации правой доли печени от живого донора.....	40
1.10. Асцит в раннем послеоперационном периоде после трансплантации печени от живого донора.....	46
ГЛАВА II. Материалы и методы исследования.....	51
2.1. Общая характеристика клинических наблюдений.....	51
2.2. Методы инструментального обследования.....	54
2.3. Клинико-лабораторный мониторинг.....	60
2.4. Морфологические исследования.....	64
2.5. Технические аспекты трансплантации фрагмента печени.....	65
2.6. Режим иммуносупрессии.....	70

2.7. Ведение послеоперационного периода.....	71
2.8. Оценка функции трансплантата печени.....	73
2.9. Статистическая обработка материала.....	74
ГЛАВА III. Клинико – социальная характеристика больных, имеющих показания трансплантации печени, в Республике Таджикистан.....	75
3.1. Обеспеченность населения республики Таджикистан трансплантацией печени	75
3.2. Характеристика больных, которым была выполнена трансплантация печени от живого родственного донора.....	81
3.1. Сопутствующие заболевания у реципиентов.....	86
ГЛАВА IV. Оптимизация венозного оттока при трансплантации печени от живого донора.....	91
4.1. Общая характеристика исследуемых групп.....	91
4.2. Способ пластики правой печеночной вены реципиента.....	94
4.3. Оценка функции гепатикокавального анастомоза.....	102
4.4. Расположение печеночного трансплантата в брюшной полости.....	103
4.5. Характеристика хирургических осложнений в группах.....	105
4.6. Оценка кровотока в трансплантате в раннем послеоперационном периоде.....	106
ГЛАВА V. Ранняя диагностика и лечение реперфузионного повреждения печеночного трансплантата от живых родственных доноров	113
5.1. Факторы риска развития реперфузионного повреждения, ассоциированные с донором.....	113
5.2. Факторы риска развития реперфузионного повреждения, ассоциированные с реципиентом и операцией.....	119
5.3. Ишемическое/реперфузионное повреждение в раннем послеоперационном периоде.....	125
5.4. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная терапия.....	131
5.5. Изменения цитокинового профиля при ишемии/реперфузии трансплантата правой доли печени	143

ГЛАВА VI. Диагностика и прогнозирование риска возникновения асцита в раннем послеоперационном периоде.....	147
6.1. Асцит как осложнение цирроза и трансплантации печени.....	147
6.2. Клиническая оценка и лечение больных с асцитом в раннем посттрансплантационном периоде.....	148
6.3. Критерии выбора печеночного трансплантата.....	153
6.4. Оценка кровотока и гемодинамики в трансплантате.....	155
6.5. Прогностические факторы развития асцита у реципиентов после трансплантации правой доли печени	161
6.6. Послеоперационные факторы риска развития асцита.....	167
6.7. Морфологические исследования и новый взгляд (гипотеза) на патогенез развития асцита до и после трансплантации печени.....	170
ГЛАВА VII. Организационные аспекты развития трансплантации печени в Республике Таджикистан.....	87
7.1. Организационные мероприятия и административные решения.....	187
7.2. Образовательные программы.....	194
7.3. Перспективы в организации посмертного донорства органов.....	198
ГЛАВА Обзор результатов исследования.....	203
Выводы.....	260
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования.....	262
Список литературы.....	264
Публикации по теме диссертации.....	300

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ, УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АИГ - аутоиммунный гепатит

АлАТ – аланиновая аминотрансфераза

АсАТ – аспарагиновая аминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВВ – воротная вена

ВПГ – вирус простого герпеса

ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода

ГГТ – гамма - глутамилтранспептидаза

ГЦК – геатоцеллюлярная карцинома

ЖД - живой донор

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ - индекс массы тела

ИРП – ишемическое/ реперфузионное повреждение

КЩС – кислотно-щелочное состояние

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности

МНО – международное нормализованное соотношение

МРТ - магнитнорезонансная томография

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

ИРП – ишемически-реперфузионное повреждение трансплантата

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

ННЦТОиТЧ - Национальный научный центр трансплантации органов и тканей человека

НПВ - нижняя полая вена

ОПП - общий печеночный проток

ПА – печеночная артерия

ПОЛ - перекисное окисление липидов

ПБЦ - первичный биллиарный цирроз печени
ПВД – портальное венозное давление
ПГ - портальная гипертензия
ПДВВ – правая долевая ветвь воротной вены
ПОД - перекисное окисление липидов
ППВ – правая печеночная вена
ПСХ – первично-склерозирующий холангит
ПЦР - полимеразная цепная реакция
РДТП - ранняя дисфункция трансплантата печени
РС - реперфузионный синдром
СЗП - свежзамороженная плазма
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
СрСК - средняя скорость кровотока
ССК - систолическая скорость кровотока
ТВВ - тромбоз воротной вены
ТП - трансплантация печени
ТПДП - трансплантация правой доли печени
ТПЖД - трансплантация печени от живого донора
УЗДГ - ультразвуковая доплерография
ФНО-à - фактор некроза опухоли -à
ХВГ – хронический вирусный гепатит
ХДЗП – хроническое диффузное заболевание печени
ЦВД - центральное венозное давление
ЦМВ - цитомегаловирус
ЦП - цирроз печени
ЭЭГ - электроэнцефалография
НВV – вирус гепатита В
НDV – вирусный гепатит Д
НСV – вирус гепатита С
MELD – модель оценки терминальной стадии заболевания печени
NO – оксид азота

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. На сегодняшний день технология трансплантации печени является признанным и исключительно эффективным методом при очаговых заболеваниях и диффузных заболеваниях печени в терминальной стадии, а спектр показаний к данной лечебной процедуре насчитывает десятки нозологических форм [EASL,2018; Zhou J.-2020; Чжао А.В. и др., 2011, Баймаханов Б.Б., 2023].

Медикосоциальная значимость терминальных заболеваний печени на сегодняшний день заметно возрастает, что связано с большой частотой встречаемости заболеваний печени среди населения по всему миру, ежегодной выявляемостью новых случаев и увеличением числа больных с хроническими необратимыми печеночными патологиями [Хубутия М.Ш., Гуляев В.А., 2010].

Трансплантация фрагмента печени в последние годы стала широко применяться в большинстве развитых стран мира, и, являясь одним из эффективных способов увеличения числа донорских органов, она позволяет значительно уменьшить число случаев летального исхода среди пациентов, находящихся в листе ожидания, в тех странах, где система трупного донорства развита недостаточно [Hosseini M.,2023; Готье С.В.2020].

Успех проведения операции в значительной мере определяется качеством выполнения сосудистых анастомозов. Во время формирования гепато-кавального анастомоза важно устранить различие в диаметрах соединяемых сосудов и преодолеть недостаток длины собственной вены реципиента [Котенко О.Г., 2010, Новрузбеков М.С., 2017]. Возможное прижизненное донорство и трансплантация правой доли печени связаны с обязательной оценкой целого ряда ключевых анатомических, расчетных, морфофункциональных и других параметров, одним из которых является оценка эфферентного кровоснабжения потенциального донорского фрагмента печени [Плеханов А.Н. 2021; Balci D.,2020]. Выявление

анатомических вариантов венозного оттока до операции чрезвычайно важно для достижения полноценной и безопасной реконструкции эфферентных сосудов и является оптимальной для донорской трансплантации правой доли печени [Восканян С.Э., и соавт.,2023].

Значительно усовершенствованы техника операций и современные медицинские технологии в области трансплантации печени от живых доноров, но дисфункция трансплантата все еще наблюдается в раннем посттрансплантационном периоде с частотой от 9,6% до 31,9% случаев [Руммо О. О., и др., 2023; Golse N.,2019]. Дисфункция выступает важным фактором, предсказывающим неблагоприятный исход, особенно на начальных этапах послеоперационного периода [Othoff, 2010; Iacob S.,2021], увеличивая вероятность потери трансплантата в 5,6 раза [Максимова А.Ю., 2022; Мойсюк Я.Г. и др., 2016; Мойсюк Л.Я. и др., 2017].

Как отмечается в литературе скопление продуктов перекисного окисления, оказывают негативное воздействие на клеточные мембраны и структуры, приводит к разрушению тканей и ухудшению функционирования органов. Согласно ряду исследований, усиление перекисного окисления липидов обусловлено тремя патофизиологическими факторами: реакциями на стресс, состоянием ишемии или гипоксии и воспалительными процессами [Щерба А.Е. и др., 2013; Ходосовский М.Н., 2017].

Возникновение асцита после трансплантации печени редкое необычное осложнение, которое развивается в послеоперационном периоде и может быть связан с техникой хирургического вмешательства, или другими факторами. Развитие данного осложнения повышает риск появления почечной недостаточности, дисфункции трансплантата, дисбаланса электролитов, возникновения внутрибрюшных инфекций с развитием перитонита, потери трансплантата и смертью реципиента [D'Amico., 2023., Hosseini M.,2018; Jenkins M.,2021; Lee T.Y.2019]. Среди системных причин послеоперационного асцита наиболее значительными являются

бактериальный или грибковый перитонит (70%), почечная недостаточность (6%), сердечно-сосудистая недостаточность [Tripon S. [et al.]2015, Sugawara Y. [et al], 2015;].

Острое клеточное отторжение может стать причиной пострасплантационного асцита в результате изменения эластичности сосудистой сети печени, что приводит к изменениям печеночного венозного давления. После разрешения эпизода острого клеточного отторжения асцит обычно регрессирует [Cirera I, Navasa, 2020; Taher M. 2024].

Актуальность исследования определяется необходимостью совершенствования трансплантологической помощи у больных с терминальными заболеваниями печени, разработкой новых подходов в ранней диагностике, мониторингованию и прогнозированию дисфункции печеночного трансплантата. Системный подход к проведению исследования по совершенствованию специализированной медицинской помощи больным после трансплантации печени базировалось на клинических аспектах. Анализ результатов применения прижизненного донорства при трансплантации печени способствовал разработке в нашей стране программы по родственной трансплантации фрагментов печени от живого донора.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы

Анализ литературных данных показывает, что степень научной разработанности проблемы комплексного прогнозирования, профилактики и лечения осложнений после трансплантации печени от живых доноров остаётся недостаточной. Несмотря на наличие публикаций, направленных на улучшение хирургических методов и послеоперационного ведения пациентов, многие аспекты требуют дальнейшего изучения [Шифф Ю. и др., 2012; Bussutil R.W., 2019].

На современном этапе трансплантация печени признана эффективным методом лечения терминальных заболеваний печени. Однако технические сложности и осложнения, такие как ишемически-реперфузионные

повреждения и асцит в раннем посттрансплантационном периоде, продолжают оказывать значительное влияние на прогноз пациентов [Готье С.В., 2014; Bolondi G. и др., 2016].

Особую значимость приобретает внедрение в клиническую практику подходов, учитывающих индивидуальные анатомические особенности реципиентов и донора, а также разработка методов реконструкции венозного оттока и улучшения функции трансплантата [Хубутия М.Ш., 2010; Adam R., 2009]. Успех трансплантации во многом зависит от выбора методов профилактики и лечения ранних осложнений, таких как дисфункция трансплантата, что требует дальнейших исследований и внедрения инновационных технологий в трансплантологию.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой.

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы Государственного учреждения «Национальный научный центр трансплантации органов и тканей человека» по теме: «Трансплантация органов и тканей человека в условиях Республики Таджикистан (клинико-экспериментальные исследования)» (Государственная регистрация темы 0110ТД551). Исследование направлено на изучение актуальных проблем трансплантологии, включая разработку новых подходов к прогнозированию, профилактике и лечению осложнений, что соответствует приоритетным задачам развития медицины и трансплантологической помощи в Республике Таджикистан.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных после трансплантации печени от живого донора путём совершенствования диагностики, прогнозирования и лечения осложнений в раннем посттрансплантационном периоде.

Задачи исследования:

1. Изучить распространённость диффузных и очаговых заболеваний печени в Республике Таджикистан
2. Разработать и обосновать внедрение в клиническую практику способа реконструкции венозного оттока трансплантата с учётом анатомических вариантов печеночных вен реципиента.
3. Исследовать уровень перекисного окисления липидов и содержание интерлейкинов в сыворотке крови после пересадки печени в зависимости от функционального состояния трансплантата.
4. Изучить корреляционную связь газового состава крови из печеночной вены трансплантата с дисфункцией трансплантата
5. Изучить влияние антиоксидантной терапии на восстановление функции пересаженной печени в раннем послетрансплантационном периоде. Оценить непосредственные результаты и ее применимость в клинической практике.
6. Определить вклад ряда факторов риска в развитие асцита в раннем послеоперационном периоде.
7. Изучить морфологические изменения и резервно-сократительную способность воротной вены и вен брюшной полости реципиента, эффективность применения медикаментозной венопротекции.
8. Проанализировать специфику организации и осуществления программы трансплантации печени от живого донора в условиях Республики Таджикистан.

Объект исследования. Объектом исследования являлись 120 пациентов с конечной стадией заболевания печени, нуждающихся трансплантации печени от живого донора, а также потенциальные живые родственные доноры. Исследование проводилось на базе Национального научного центра трансплантации органов и тканей Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Предмет исследования. Проанализированы результаты инструментальных и клинико-лабораторных методов исследования больных

хроническими диффузными заболеваниями печени в терминальной стадии, и потенциальных живых доноров. Проведены общеклинические, биохимические, иммунологические и морфологические исследования. Выполнены ультрасонография, КТ, МРТ и ультрасонографическое дуплексное сканирование печеночных сосудов.

Научная новизна исследования

✓ Впервые изучен опыт проведения трансплантации печени от живого донора, определены необходимость этой процедуры и оценены ресурсы для её осуществления в Республике Таджикистан.

✓ Разработаны способы реконструкции и формирования гепатокавального анастомоза в зависимости от анатомических вариантов, определены показания и противопоказания к их применению.

✓ Разработаны и внедрены в клиническую практику техника и методика ранней локальной диагностики реперфузионного повреждения и дисфункции трансплантата.

✓ Разработан патогенетически обоснованный способ коррекции состава крови при реперфузионном синдроме. Он основан на устранении вредного воздействия продуктов перекисного окисления липидов и оценке динамических изменений показателей состояния центрального, регионарного кровообращения, микроциркуляции, газотранспортной функции крови, тканевой оксигенации, системы гемостаза и метаболического статуса у реципиентов во время операции.

✓ Установлено, что добавление антиоксидантов/антигипоксантов в терапевтический комплекс способствует значительному уменьшению реперфузионных повреждений трансплантата печени за счёт снижения уровня гипоксии тканей, нормализации утилизации кислорода печенью, а также восстановления антиоксидантной защиты и снижения интенсивности процессов перекисного окисления липидов.

✓ Тщательно проанализированы и оценены прогностические факторы риска возникновения асцита в раннем послеоперационном периоде

после трансплантации фрагмента печени

✓ Изучены морфо - функциональные изменения и резервно-сократительная способность портальной вены и вен брюшной полости реципиента

✓ Установлена корреляционная связь между морфофункциональными изменениями портальной вены и вен брюшной полости и степенью выраженности асцита. Предложена патогенетически обоснованная терапия с применением венопротектора до и после трансплантации.

✓ Разработана и научно обоснована перспективная модель организации и обеспечения качества трансплантации печени от живых доноров для населения Республики Таджикистан, направленная на повышение эффективности трансплантационной программы.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

- Результаты проведенного исследования способствовали разработке комплекса организационных, образовательных и медицинских мер, направленных на улучшение результатов трансплантации печени от живых доноров

- С учётом анатомических вариантов печеночной вены разработан, способ реконструкции и формирования гепатико-кавального соустья.

- Установлены причинно – следственные отношения, влияющие на развитие реперфузионного синдрома, и механизмы, приводящие к дисфункции печеночного трансплантата.

- Изучено влияние перекисного окисления липидов на дисфункцию печеночного трансплантата.

- Продемонстрирован положительный антигипоксический и антиоксидантный эффект применения меглюмина натрия сукцината (Реамберина) на снижение продукции свободных радикалов и

восстановление энергетического потенциала печеночного трансплантата.

- Разработаны методические рекомендации по профилактике и лечению осложнений после трансплантации печени от живых доноров.
- Изучены влияние морфофункциональных изменений сосудов системы воротной вены на возникновении асцита в раннем послетрансплантационном периоде. Предложено использование препаратов с ангиопротекторным действием, с целью снижения растяжимости вен и веностаза, улучшения микроциркуляции, снижения проницаемости капилляров и повышения их резистентности, увеличения лимфатического оттока.
- Установлены факторы прогнозирования развития асцита в раннем посттрансплантационном периоде.
- Успешное решение намеченной цели и задач позволило существенно улучшить результаты трансплантации печени от живых доноров путём снижения частоты послеоперационных осложнений и летальных исходов.

Положения, выносимые на защиту

1. Проанализированы распространённость хронических заболеваний печени в терминальной стадии в Республике Таджикистан.
2. Оценка динамики показателей перекисного окисления липидов и уровня интерлейкинов в сыворотке крови из печеночной вены у реципиентов печени от живого донора в ранний посттрансплантационный период позволяет предсказать развитие дисфункции трансплантата. Возникновение ишемически-реперфузионных повреждений трансплантата связано с увеличением продукции продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и интерлейкинов, оказывающих влияние на функцию пересаженного органа.
3. Данные изменения имеют патогенетическое значение в развитии дисфункции печеночного трансплантата. Оценка обратимости ранней дисфункции трансплантированной печени у больных с учетом дифференциального подхода имеет большое значение при выборе методов

лечения.

4. Сопоставлена корреляционная связь газового состава крови из печеночной вены трансплантата, уровня ПОЛ, интерлейкинов с дисфункцией пересаженной печени. Ранняя дисфункция печеночного трансплантата, не обусловленная оперативным вмешательством и имеющая тенденцию к постепенному регрессу, оправдывает консервативную тактику лечения, заключающуюся в поддержании газообменных, гемодинамических, детоксикационных, обменных, иммунных и других процессов с целью преодоления ранней дисфункции пересаженной печени.

5. Антиоксидантная и антигипоксанта́ная терапия с применением препарата янтарной кислоты - меглюмина натрия сукцината (Реамберина) интраоперационно у реципиентов при ТПЖД способствует уменьшению повреждающего действия ПОЛ, более быстрому восстановлению КЩС и других лабораторных показателей в посттрансплантационном периоде, приводит к снижению частоты возникновения дисфункции трансплантата.

6. Предложенный способ реконструкции печеночной вены реципиента с учётом анатомических вариантов способствует улучшению результатов трансплантации печени от живого донора. Использование задней стенки правой печеночной вены реципиента для ее расширения и удлинения способствует обеспечению адекватного оттока венозной крови и оптимальной укладке печеночного трансплантата.

7. Наличие предикторов возникновения асцита, связанных с состоянием реципиента, донорского фрагмента печени, объемом трансплантата, техникой оперативного вмешательства, присоединением инфекции, длительностью иммуносупрессивной терапии, до трансплантации и в раннем периоде после трансплантации печени от живого донора, позволяет прогнозировать возникновение асцита, определить тактику проведения профилактических мероприятий в посттрансплантационном периоде.

8. Результаты интраоперационной биопсии с патоморфологическим исследованием стенки воротной вены и вен брюшной полости разных

калибров способствует изучению морфо - функциональных изменений и их резервно-сократительной способности, которые определяют возникновение асцита в посттрансплантационном периоде и дальнейшую терапевтическую тактику в ведении реципиентов печени.

9. Применение ключевых патогенетических механизмов действия ангиопротектора (диосмин + флавоноиды), которые обеспечивают комплексное влияние на венозный тонус, подавление воспалительных реакций и устранение микроциркуляторных нарушений, демонстрирует положительные результаты в профилактике и лечении асцита.

10. Рост числа трансплантаций печени от живого донора и повышение их успешности могут быть обеспечены за счёт улучшения организации специализированной трансплантационной помощи пациентам с конечной стадией заболевания печени.

Внедрение результатов исследования в практику

Рекомендации, полученные в результате исследования, внедрены в клиническую практику Государственного учреждения «Национальный научный центр трансплантации органов и тканей человека» Министерства здравоохранения и социальной защиты Республики Таджикистан и в учебный процесс кафедры инновационной хирургии и трансплантологии ТГМУ имени Абуали ибни Сино.

Степень достоверность результатов. Результаты исследования, положения, выносимые на защиту, практические рекомендации базируются на основе обследования достаточного клинического материала, использования современных информативных методов диагностики и выполнения разнообразных традиционных и современных методов профилактики и лечения осложнений при трансплантации печени у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени в терминальной стадии. Оригинальные научные исследования в виде научных изданий и статей опубликованы в рецензируемых журналах РТ и РФ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (с обзором и областью исследования). Соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.17 – Хирургия. Раздел III п.1. Этиология. Патогенез. Диагностика, лечение и профилактика врожденных заболеваний органов брюшной полости (желудочно-кишечного тракта, печени и желчных путей, поджелудочной железы) и грудной клетки (легких, пищевода, плевры, средостения, диафрагмы); п.8. Предоперационная подготовка и ведение послеоперационного периода. Также методические вопросы до, и послеоперационных периодов исследуются специальностью 14.01.24 - Трансплантология и искусственные органы.

Личный вклад соискателя учёной степени в исследования

Автором обследованы пациенты, заполнены индивидуальные карты реципиента и донора и создана база данных. Автор принимала непосредственное участие в разработке концепции, определении целей и задач исследования и самостоятельно собирала клинический материал. Статистическая обработка и анализ данных, а также интерпретация результатов проводились автором самостоятельно. Как хирург-трансплантолог, автор принимала участие в ведении большинства реципиентов, включенных в исследование, участвовала в трансплантации печени, донорской гемигепатэктомии и трансплантации правой доли печени, наблюдала пациентов в периоперационном периоде. Провела поиск патентной информации, поиск и анализ национальной и международной литературы, оценивала целесообразность выбранной темы и вопросов. Автором лично обобщены основные научные результаты диссертации, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Автор принимала непосредственное участие в подаче заявки на изобретение и актов внедрения, также выполнен патентно-информационный поиск (вклад диссертанта 100%).

Апробация и реализация результатов диссертации

Основные положения диссертационного исследования доложены: на 61-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием (Душанбе, 2013), Среднеазиатском съезде трансплантологов (Алмата, 2014), I-съезде трансплантологов тюркского мира (Астана, 2015), International Transplant Network Project (Стамбул, 2018), Среднеазиатском съезде трансплантологов (Казахстан, Алма-ата, 2021), Съезде трансплантологов (Москва, 2022), 2-4 сентября 2022 г доклад на III-м съезде хирургов Казахстана. Актуальные вопросы хирургии и трансплантологии, VIII Конгрессе хирургов Казахстана с международным участием «Вклад академика М.А. Алиева в развитии хирургии Казахстана», посвященного 90-летию академика М.А. Алиева (Алма-ата 2023), XXX-м юбилейном международном конгрессе Актуальные проблемы гепато-панкреато-биллиарной хирургии (Душанбе 2023), Белоруссия Минск 2024, Liver Transplantation Updates 2024 (Корея Сэул 2024), Кубанский конгресс хирургов, инновационные технологии в хирургии (Россия, Сочи – 2024), Инновации в хирургии, онкохирургии и трансплантологии (Москва -2024).

Публикации по теме диссертации

Основное содержание диссертации опубликовано в 25 печатных изданиях, материалах национальных и международных конференций и сборниках трудов конференций, 15 из них опубликованы в ведущих рецензируемых журналах. Они включены в перечень ВАК при Президенте Республики Таджикистан, и ВАК Российской Федерации. Получен один патент на изобретение.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 305 машинописных страниц и состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 48 отечественные ссылки и 253 иностранных ссылок. Иллюстрации включают 41 таблиц и 63 рисунков и интраоперационных фотографий.

ГЛАВА I. Современный взгляд на проблему лечения хронических диффузных и очаговых заболеваний печени методом трансплантации (обзор литературы).

1.1. Распространенность хронических заболеваний печени

На сегодняшний день в общей структуре всех заболеваний органов пищеварительной системы лидирующие позиции занимают хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП). Это обусловлено тяжестью течения данных патологий и большой распространенностью среди населения [6,111].

В 2019 году общее число случаев диагностирования патологий печени составляло 1,69 млрд (при этом на долю злокачественных онкологических патологий печени приходится 0,04%; а на долю хронической патологии печени приходится 99,96%). Уровень заболеваемости составлял 2,59 млн (злокачественные патологии печени - 20,7%; хронические патологии печени, - 79,3%), уровень смертности был равен 1,95 млн (от злокачественных патологий печени - 24,8%; от хронических патологий печени - 75,3%) и показатели потери лет составили 58,7 млн DALYs (от злокачественных патологий печени - 21,3%; от хронических патологий печени - 78,7%). В течение 10 лет в период 2009-2019 гг отмечалось увеличение летальности от злокачественных онкологических патологий печени на 27,2% случаев, а от хронических патологий печени - на 10,6% случаев. Индекс DALYs при данных патологиях увеличился на 21,9% и 5,1%, соответственно [222].

Этиологические факторы, которые могут способствовать развитию этих патологий, являются достаточно разнообразными. При этом значимая роль отводится вирусным гепатитам и алкогольной болезни [14, 110,251].

Всё ещё высокими являются показатели заболеваемости вирусным гепатитом В (ХВГ В). Почти у 30% жителей земного шара обнаруживаются маркеры перенесенного вирусного гепатита В, а наличие маркеров текущей хронической инфекционной патологии обнаруживается у 350 млн. людей.

Согласно литературным данным, на сегодняшний день в 5-10% случаев показанием для проведения трансплантации печени являются конечные стадии прогрессирующего хронического гепатита В [6,86].

Гепатоцеллюлярная карцинома наиболее распространенная форма рака, наиболее часто встречающаяся у больных циррозом печени и вирусным гепатитом. Показанием к трансплантации печени может служить нерезектабельная гепатоцеллюлярная карцинома в нециротической печени и внепеченочного распространения, которая встречается в 10%, у соматически сохраненных и молодых пациентов. Не являются противопоказанием к трансплантации печени большой размер опухоли и макрососудистая инвазия [21].

Предикторами спонтанного разрыва опухоли могут служить размер образования, протрузия опухоли через поверхность печени, флеботромбозы опухолевыми массами последующий подъем интрамурального давления, и внепеченочная инвазия опухоли, которые приводят к жизнеспасующим обширным резекциям печени в ургентном порядке [3]

Значимым этапом проведения трансплантации печени в лечении ГЦК было внедрение Миланских критериев в 1996г., для выбора категории пациентов с потенциально благоприятным прогнозом, а пациенты не соответствующих данным критериям не имели возможность лечения трансплантацией печени, в связи с этим разрабатывались новые критерии и предиктивные шкалы оценки риска рецидива ГЦК. В настоящий момент онкологический прогноз для пациентов с ГЦК формируется на основании биологических свойств опухоли, а не на основании размеров и числа очагов опухоли. С целью оптимизации процедуры трансплантации печени как метода терапии ГЦК необходимо оценить взаимосвязь опухолевого микроокружения, молекулярных характеристик и биологическую агрессивность опухоли [39].

В последние годы наблюдается увеличение частоты распространения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), что послужило поводом для проведения ретроспективного исследования по данным пациентов с НАЖБП за период с 1996 по 2019 г. Изучалось прогрессирование НАЖБП до цирроза, его декомпенсации, а также частота смертельных исходов, связанных с заболеваниями печени. Частота распространения данной патологии среди жителей стран Северной Америки, Европы и Японии варьирует от 10 до 40%. Согласно литературным данным, развитие цирроза печени у данных больных в течение 20 лет наблюдается только в 20% случаев. При этом в некоторых случаях развитие цирроза печени у этих пациентов может наблюдаться в более ранние сроки [68,129,263,271].

1.2.Современные особенности развития трансплантации печени в мире

Трансплантация органов является одним из самых успешных достижений современной медицины. Для пациентов с терминальной стадией заболевания трансплантация чаще всего является единственным шансом на выживание. В Соединенных Штатах проводится больше всего операций по пересадке печени, почти 7000 в год. Второй наиболее активной страной является Китай, за которым следует Бразилия с объемом, значительно превышающим объем любой из европейских стран. За последние 7 лет рост числа трансплантаций печени в Бразилии удвоился. Количество выполненных трансплантаций печени увеличилось с 949 в 2005 г. до 1756 в 2014 г.[46,206,244].

Многие факторы способствуют успеху трансплантации органов, включая разработку новых иммуносупрессивных лекарственных средств и растворов для консервации органов, улучшение методов хирургического вмешательства, а также своевременное выявление осложнений в посттрансплантационном периоде и их лечение [15,44,100]. Эти достижения позволили существенно расширить список показаний к трансплантации, благодаря чему возрос спрос на подходящие для трансплантации органы с

одновременным их дефицитом. Одной из главных задач для сферы трансплантологии является увеличение пула доноров, что позволит снизить частоту летального исхода среди больных, находящихся в листе ожидания для трансплантации [54,65]. С другой стороны, увеличение долгосрочного выживания пациентов после трансплантации печени выдвигает на передний план вопросы, связанные с отдаленными результатами, а также прямым и косвенным побочным действием иммуносупрессивных препаратов.

В странах Западной части Европы каждый год проводится около 4000 трансплантаций печени, при этом многие из них выполняются при содействии координационного центра распределения органов "Евротрансплант". Во многих наиболее развитых центрах по трансплантации органов уровень однолетней выживаемости больных после трансплантации печени достигает 85-90%, а уровень 10-летней выживаемости составляет до 70% [39,119,206, 238].

Дополнительные проблемы включают периоперационный уход за пациентами, выживание трансплантата и оптимизацию протоколов иммуносупрессии. По причине нехватки донорских органов длительность нахождения пациентов в листе ожидания для трансплантации может возрасти до многих месяцев, вследствие чего возрастает и уровень летальности данных больных в течение этого периода времени [65,157]. Особенно это заметно в странах где отсутствует трансплантация печени от трупа. Одним из дополнительных источников получения печеночных трансплантатов стало привлечение живых (в основном родственных) доноров фрагментов печени.

1.3 Трансплантация печени от живого донора

Развитие трансплантации печени сдерживается постоянным ростом медико-социальной проблемы нехватки органов, полученных от доноров

после их смерти. В листе ожидания США находятся более 12 000 пациентов, нуждающихся в ТП, в то время как ежегодно выполняется только около 8000 трансплантаций. Однако в США в 2017 г. доля ТПЖД составляла лишь 4% от общего числа трансплантаций печени [244].

Доля ТПЖД в Германии составляет менее 5% случаев и менее 50 пациентов в год, и этот показатель снижается. Причины этого сокращения не совсем понятны, но они могут быть частично связаны с меньшим размером семьи и стагнацией темпов роста населения коренных немцев. Показатели пересадки печени от живого донора в большинстве западных стран низкие и, в основном, из-за адекватного количества трупных доноров [238].

Самой распространенной формой трансплантации печени в Азии является ТПЖД. Усилия по увеличению количества трансплантаций печени от умерших доноров не всегда были успешными. Сочетание демографических, социальных, экономических и политических факторов, существующих в Азии, гарантирует, что ТПЖД останется преобладающей формой трансплантации печени [87,136,238].

Разработаны стратегии с целью повышения доступности органов: ТПЖД, сплит - трансплантация печени и использование трансплантатов от доноров с расширенными критериями [8, 131,211].

Регенеративная способность печени хорошо известна, однако, в отличие от почечных трансплантатов, прижизненное донорство печеночных трансплантатов значительно сложнее, а также подвергает донора большему риску. На сегодняшний день несколько стран создали программы трансплантации фрагмента печени от живого донора (ЖД), при этом Япония, Южная Корея, Иран, Турция, и США являются лидерами в этой области [146, 152,238,244].

Используя ретроспективный анализ базы данных UNOS за 2022 год, мы обнаружили, что общее количество выполненных в США трансплантации

правой доли печени взрослым от ЖД, быстро росло с 1998 г. до пика в 2001 г., после чего наблюдалось резкое снижение до 2009 г., когда количество стало вновь увеличиваться. К 2019 году количество выполненных ТПЖД превысило количество 2001 года на национальном уровне. Было высказано предположение, что снижение, наблюдавшееся в 2002 г., было связано с внедрением системы MELD в 2002 г., которая отдавала приоритет пациентам с ГЦК из списка ожидания для трупной трансплантации. На конференции Национального института здравоохранения указывались осложнения, связанные с процедурой [87,116, 206,244].

Проведено ретроспективное многоцентровое исследование взрослых в возрасте 18 лет и старше, перенесших первичную трансплантацию печени от живого донора в период с января 2008 г. по декабрь 2018 г., согласно данным трех национальных регистров трансплантации печени: United Network for Organ Sharing (UNOS; США), National Health Service Blood and Transplantation (NHSBT; Великобритания) и Канадский реестр заменителей органов (CORR; Канада). Исследователи сравнили характеристики реципиентов и доноров, временные тенденции и исходы после трансплантации печени от живого донора в трех реестрах [279].

Всего в этих странах было проведено 2954 ТПЖД, из которых 2328 - в США, 529 - в Канаде и 97 - в Великобритании. Канада выполнила наибольшую долю процедур трансплантации печени от живого донора с течением времени. Исследователи были приятно удивлены, увидев отличные долгосрочные результаты, несмотря на относительно низкий уровень использования трансплантата печени от живого донора в западных странах. Одно-, пяти- и 10-летняя выживаемость пациентов составила 92,6%, 82,8% и 70,0% в США; 96,1%, 89,9% и 82,2% в Канаде; и 91,4%, 85,4% и 66,7% в Великобритании, соответственно. Этот анализ ТПЖД показывает, что, несмотря на низкое использование ТПЖД в западных странах по сравнению со странами Азии, долгосрочная выживаемость превосходна. Кроме того,

риск смертности статистически значимо не отличается между этими тремя странами [49,122,259, 297].

Необходимо отметить подъём популярности ТПЖД в мире, обусловлен трудностью организационных и социальных вопросов посмертного донорства, а также преимуществами применения части печени от ЖД. Обследование донора-родственника проходит в кратчайшие сроки, требует минимальный период консервации. В итоге может быть получен печеночный трансплантат хорошего качества, имеется возможность проведения операции в плановом порядке, а также в наиболее оптимальный период для реципиента. Режим приёма иммуносупрессантов после ТПЖД щадящий, минимальны проявления реакции отторжения по сравнению с трансплантацией трупной печени [45,53,62,86].

Программа трансплантации печени в Республике Таджикистан стартовала в 2012 г. в ННЦТО И ТЧ Министерства здравоохранения и социальной защиты РТ, и по состоянию на 2023 г. в общей сложности нами было выполнено свыше 200 трансплантаций печени от живых доноров как взрослым, так и детям. Показатели обеспеченности на 1 млн жителей нашей страны данным видом медицинской помощи в 2023 году составили 8,1. ТПЖД все чаще используется во всем мире как важная стратегия решения проблемы нехватки донорских органов. В обзоре представлены экспертные мнения, консенсуса и передового опыта стран в отношении ТПЖД.

Тем не менее, по сравнению с трансплантацией трупной печени, ТПЖД оспаривается этическими, медицинскими и хирургическими соображениями, многие из которых до сих пор не решены и недостаточно изучены.

1.4. Механизмы развития ишемических/реперфузионных повреждений трансплантата

Дисфункция печени в раннем посттрансплантационном периоде является проявлением вариабельной степени выраженности ишемических

реперфузионных повреждений [48,79,103]. Основным патофизиологическим механизмом является действие активных форм кислорода и поражение синусоидальных эндотелиальных клеток [70,80,120]. При проведении интраоперационной биопсии после завершения реваскуляризации трансплантата и реперфузии, патоморфологическая картина включает воспалительную инфильтрацию печеночного трансплантата, цитолитическое повреждение печени с развитием коагуляционного некроза, а также отмечается вакуолизация или цито-агрегации печеночных клеток [28, 37,170].

Патогенез повреждения печёночного трансплантата имеет две последовательные стадии: ишемическую и реперфузионную. Эти изменения происходят действием экспрессии Р-селектина на эндотелиальные клетки печёночных синусоидов, с дальнейшей адгезией и экстравазацией в паренхиму печени. При реперфузии повреждаются мембраны клеток лизосомальными ферментами, которые выделяют нейтрофилы, изменения происходят на уровне микроциркуляторного русла. При восстановлении кровотока, в трансплантате начинается этап реперфузии, которая имеет две фазы: ранняя, при которой происходит активация купфферовых клеток от начала реперфузии 3-6 часов, и поздняя с массивной нейтрофильной инфильтрацией длиться с 18 до 48 часов с момента реперфузии [2,79,90,103,151].

Следовательно, происходит активация процессов гидропероксидации, которые играют важную роль в патогенезе реперфузии печеночного трансплантата. Под влиянием свободнорадикального окисления происходит перекисное окисление клеточных компонентов и мембранных липидов, активируются провоспалительные гены, и первичный иммунитет под воздействием Toll-подобных рецепторов (TLR) [70,164, 200].

На стадиях ишемии и реперфузии провоспалительный ответ вызывают медиаторы цитокинового ряда TNF-а и интерлейкин-1, эти цитокины в экспериментальных работах ингибировали использованием моноклональных

антител, которые снизили проявления ишемического/реперфузионного повреждения (ИРП). В патогенезе ИРП трансплантата печени активация Купферовских клеток, нейтрофилов и эндотелиоцитов занимают важное звено, результатом являются структурные изменения в паренхиме трансплантата и гепатоцеллюлярная дисфункция [31,90,113,118,178]. Предыдущая реперфузии холододовая ишемия, приводит к структурным трансформациям в гепатоцитах и паренхиме ТП. Наиболее чувствительными к воздействию холододовой ишемии являются Купферовские клетки, ЕС-клетки и клетки Ито, по сравнению с гепатоцитами. При развитии холододовой ишемии происходит активация процесса апоптоза эндотелиоцитов синусоидов, в результате чего возникает коагуляционный некроз [37,140,191, 256].

Наряду с другими причинами развития ИРП после трансплантации фрагмента печени важную роль играет ПОЛ за счет формирования системной ответной воспалительной реакции.

1.5. Реперфузионный синдром и ранняя дисфункция трансплантата

Трансплантация печени стала общепризнанным подходом к лечению заболеваний печени в терминальной стадии. В то время как в начале эпохи трансплантации печени технические аспекты и отторжение были основными проблемами, в настоящее время в центре внимания находятся такие проблемы, как растущая нехватка донорских органов из-за чего в ряде стран начала развиваться ТПЖД. Нарушения начальной функции трансплантата является основным фактором заболеваемости и смертности в раннем послеоперационном периоде [24,91,216,246].

Существует множество этиологических факторов, которые могут приводить к неиммунологическому повреждению трансплантата печени, но

главной причиной является ишемическое-реперфузионное повреждение донорского органа [21, 23,62,191].

Для снижения риска данного повреждения разрабатываются специальные алгоритмы по правилам отбора потенциальных доноров с хорошими клиническими и лабораторно-инструментальными показателями, улучшается методика изъятия органов и используются методы для уменьшения длительности тепловой ишемии и консервации печени до трансплантации [41,162,167,257].

Хотя биопсия является стандартной процедурой после проведения трансплантации печени, до сих пор среди специалистов нет консенсуса относительно сроков и кратности выполнения данной процедуры. В большинстве центров биопсии аллотрансплантатов производятся в плановом порядке в соответствии с действующим протоколом обследования потенциальных родственных доноров [23,215].

В научных трудах указывается, что при стеатозе печени во время холодовой ишемии вследствие затвердевания жировых капель внутри печеночных клеток, происходит активное поражение последних, при этом во время реперфузии в микроциркуляторное русло начинают проникать жировые эмболы. При наличии стеатоза в гепатоцитах возрастает активность процессов гидропероксидации и токсического влияния свободных радикалов кислорода. Воспалительные и деструктивные процессы в печени чаще предрасполагают к развитию ишемического повреждения и дисфункции трансплантата [85,95,101,123].

Известно, что ишемическое повреждение трансплантата может сохраняться до двух месяцев и проявляется внутриканалликулярным холестазом. В послеоперационном периоде по механизму регенерации к 10-м суткам регрессируют изменения ИРП, и нормальная структура печени восстанавливается [2,21, 62,99,121].

В исследовании патофизиологии реперфузионного синдрома (РС) важны не только морфологические аспекты, но и клинические наблюдения. Маркерами разрушения гепатоцитов считаются высокое содержание в крови АЛАТ, АсАТ, гиалуроновой кислоты, глутатион S трансферазы, γ-глутамилтранспептидазы, псевдохолинэстеразы, γ-глутатион S трансферазы, прокальцитонина, интерлейкина (ИЛ-6) [24,62,113,207,229,241].

При реперфузионном синдроме (РС) возникает дисбаланс внутриклеточного кальция, избыточное образование реактивных кислородных и азотных радикалов, а активация клеток Купфера приводит к нарушениям микроциркуляции в трансплантате. Учёные выделяют две фазы повреждения печени при реперфузии. Первая фаза, инициированная ионами Ca²⁺, начинается в первые 6 часов после восстановления кровотока, сопровождаясь изменением редокс-статуса в клетках печени. Вторая фаза характеризуется активацией хемокинов и выработкой биологически активных веществ, что усиливает воспалительные реакции, приводя к инфильтрации лимфоцитами паренхимы печени. На ранних стадиях РС в печени сначала развиваются серьёзные микроциркуляторные нарушения, за которыми следуют патологические изменения в паренхиме органа [31, 97,122, 150,283]

В экспериментальных работах Ходосовский М.Н. с группой учёных подтвердили протекторное действие системы L-аргинин NO (в частности нитроглицерина) на модели тепловой ишемии. Внутривенное введение нитроглицерина перед восстановлением кровотока снизило выделение продуктов ПОЛ, и улучшило показатели антиоксидантной системы и функционального состояния печени. Нитропруссид натрия повышает кислородсвязывающие свойства крови, и проявляет гепатопротекторное действие [43].

Учёные установили роль процессов ПОЛ в возникновении РС. Ферменты системы антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза,

каталаза, глутатионпероксидаза) нейтрализуют свободные радикалы и продукты ПОЛ в печени [104, 115, 200].

Гипоксия оказывает содействие образованию свободных радикалов, которые повреждают эндотелиальные клетки и гепатоциты, а также активируют клетки Купфера. Эти клетки начинают продуцировать активные формы кислорода, включая супероксидный анион и перекись водорода, усиливая окислительный стресс. На стадии ишемии в печени IL-12 и IL-23, экспрессируемые звёздчатыми и клетками Купфера, запускают каскад цитокинов. Воспалительный ответ усиливается за счет миграции лимфоцитов в область поражения и активации секреции фактора некроза опухоли (TNF- α) гепатоцитами [40,72,140,256].

Микроциркуляторные нарушения, выраженные в адгезии и агрегации форменных элементов крови, способствуют усугублению ишемии тканей. В ходе реперфузии эндотелиальные клетки артериол, венул и синусоидов взаимодействуют с тромбоцитами, при этом степень интенсивности данного процесса зависит от продолжительности ишемии [20,67,120,191]

Исследования подтвердили значимость биогенных факторов, ионов железа и меди, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и цитотоксических реакций в развитии реперфузионного синдрома. Кроме того, при реперфузионном синдроме наблюдается снижение белоксинтезирующей функции печени, Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП), считается пусковым звеном развития дисфункции трансплантата 23% [122,179, 287,301].

В исследовании J. Rhu была разработана модель, прогнозирующая раннюю дисфункцию трансплантата после трансплантации печени. Регрессионная модель Кокса для прогнозирования ранней недостаточности функции с использованием посттрансплантационной аспаратаминотрансферазы, общего билирубина и международного нормализованного отношения протромбинового времени была построена на

основе данных по трансплантации печени как от живого донора, так и от умершего донора. Использовались лабораторные показатели в течение первой недели, максимальный уровень АСАТ в течение первой недели (AST_{max7}), максимальный уровень общего билирубина и МНО с 3-го по 7-й день после ТП (TB_{max3-7}) (INR_{max3-7}) использовались для прогнозирования выживаемости трансплантата [240].

По данным некоторых ученых ишемически - реперфузионное повреждение трансплантата занимает особенное место в патогенезе развития дисфункции трансплантата в раннем посттрансплантационном периоде. Ранняя дисфункция трансплантата печени (РДТП) встречается в 8-24% случаев в посттрансплантационном периоде, плохой исход зависит от несвоевременной диагностики и недостаточной изученности механизмов патогенеза. Факторы возникновения РДТП многообразны, отсутствуют общепринятые классификации, лабораторные критерии [48, 155, 161, 245].

Дисфункция печеночного трансплантата - это сложный мультифакторный процесс, который зависит от состояния реципиента и донора, размера трансплантата, продолжительности операции, длительности ишемии и реперфузии, а также используемой хирургической техники и протоколов иммуносупрессивной терапии. В раннем посттрансплантационном периоде дисфункция печени является одной из основных причин осложнений и затяжного послеоперационного восстановления [191, 214, 236].

Частота РДТП, по данным К. Otthoff и соавт. (2010), по результатам крупного многоцентрового исследования составила 24%. Прогноз РДТП, определение ранних предикторов нарушения функции ТП для своевременной диагностики, внедрение протоколов интенсивной терапии реципиентов с обратимой РДТП, а также оптимизация лечебных мероприятий в раннем посттрансплантационном периоде являются актуальными вопросами [221].

Необходимо указать, что нет точного определения и причины возникновения РДТП, так как частоты выявления этого осложнения отличаются в различных исследованиях. Постишемические реперфузионные расстройства остаются главной причиной дисфункции трансплантированной печени [43, 173, 216, 222].

Некоторые исследователи для диагностики дисфункции трансплантата делают упор на анализ лабораторных маркеров синтетической функции печени и протромбинового времени в течение первых дней и недель после трансплантации [42,88,179,279].

Малый размер печеночного трансплантата и развитие синдрома малого размера, который встречается обычно при ТПЖД, возникновение несоответствие размеров печеночного трансплантата при наличии портальной гипертензии приводит к сокращению внутripеченочных сосудов. Влияние портальной крови с более высоким портальным потоком на грамм ткани печени, вызывает повышение портального давления и напряжение в синусоидах. Это синусоидальное напряжение может вызвать повреждение синусоидальных клеток, которое приводит к последующим процессам гепатоцеллюлярного повреждения [19,131, 212, 252,268].

По данным Мойсюк Я.Г., ранняя дисфункция значительно ухудшает выживаемость трансплантата и пациента в ранние сроки после ТП. Однако обратимая РДТ не влияет на долгосрочные результаты; несмотря на повышенный риск РДТ, печень от доноров с высоким риском обычно может быть использована для трансплантации. Наиболее важным и модифицируемым фактором риска исследователь считает продолжительность холодовой ишемии (оптимально 6-8 часов при использовании для консервации раствора Custodiol-НТК). Риск РДТ/ПНФТ возрастает при сочетании факторов риска донора и реципиента [25].

Прогноз выживаемости больных патологией печени в терминальной стадии, с целью проведения трансплантации печени оценивается по шкале

MELD. В сфере пересадки части печени от ЖД в возникновении дисфункции трансплантата относительным противопоказанием является если оценка по шкале MELD достигает выше 15 баллов. Предиктором утраты печеночного трансплантата и смертности реципиентов после трансплантации печени является возникновение РДТП [24,78,116,122,208,240].

Ишемическое-реперфузионное повреждение трансплантата является патогенетическим фактором развития РДТП, которое выражается совокупностью факторов риска, как донора, так и реципиента. Алгоритм контроля реципиента заключается в проведении лабораторных биохимических исследований (с определением АлАТ, АсАТ, ГГТ, уровня щелочной фосфатазы, концентрации билирубин, альбумина, показателей протромбинового индекса, и уровня желчных кислот) [62,96,155,236,295]. Данные источников не всегда эффективно используют в прогнозировании осложнений трансплантата. Однако своевременная и селективная диагностика факторов повреждения, являющиеся степенью прогнозирования развития РДТП, остаются не до конца изученными.

Последовательность развития реперфузионного повреждения печеночного трансплантата зависит от исходного состояния органа, травматических изменений во время диссекции паренхимы донора, длительности ишемии и реперфузии, а также от реакции на процессы свободнорадикального окисления. Эндотелиальные клетки печени особенно уязвимы к холодовой ишемии, тогда как гепатоциты страдают преимущественно от тепловой ишемии. Продолжительная холодовая консервация и последующая реперфузия усугубляют повреждения [72,79, 108,155,167, 196,214, 301,].

Исследования показали, что янтарная кислота нормализует уровень гистамина и серотонина и восстанавливает активность цитохромоксидазы, важного митохондриального фермента. Гипоксия увеличивает выработку и окисление эндогенного сукцината, а дефицит сукцината замедляет цикл

трикарбоновых кислот и активирует анаэробный гликолиз. Восстановление энергетического метаболизма зависит от сукцината, в том числе экзогенного. Экзогенное введение сукцината активирует окисление сукцинат-оксидазы, восстанавливает его утилизацию в митохондриальной дыхательной цепи и повышает антиоксидантную активность глутатиона. Янтарная кислота также стимулирует синтез церулоплазмينا, который играет важную роль в антиоксидантной системе организма [92,94,226].

Основой ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) является гипоксия смешанного происхождения, которая вызывает внутриклеточный ацидоз, активацию свободнорадикального окисления и нарушение работы митохондриальных ферментов. Восстановление адекватного газообмена и устранение гипоксии сопровождаются развитием реперфузионного повреждения разной степени тяжести. Ключевую роль в этих процессах играют свободные радикалы кислорода и метаболиты, вырабатываемые эндотелиальными клетками, лейкоцитами и паренхимными элементами [80, 120,196,230,237].

Совокупность эффектов янтарной кислоты позволяет эффективно предотвращать реперфузионные повреждения при нарушении кислородного баланса. Обнаруженная антигипоксическая активность меглюмина натрия сукцината (Реамберина) на уровне тканей стала основанием для изучения его применения в профилактике и лечении ишемически-реперфузионных повреждений (ИРП) в нашем исследовании.

1.6. Факторы риска развития ранней дисфункции трансплантированной печени

На функционирование трансплантата после ТП влияют разные факторы, которые объединены в несколько групп: 1) донорские факторы риска; 2) технические аспекты трансплантации; 3) факторы, связанные с

реципиентом. Спорным вопросом в развитии РДТП остается возраст донора [162,257,278]. Наличие стеатоза печени, сахарного диабета, атеросклеротическое поражение сосудов у возрастных доноров значительно повышает ее вероятность. Изучение регистра реципиентов после ТП от возрастных доноров 50 и 60 лет показало, что дисфункция встречалась чаще, так как такая печень больше подвержена ишемии и обладает меньшей регенерационной способностью [211]. Olthoff с соавторами при многофакторном анализе указывают возраст донора старше 45 лет существенным фактором риска развития РДТП [22,221].

Ишемическое/реперфузионное повреждение протекает во всех пересаженных органах в более или менее тяжелой форме. Повреждение тканей холодной ишемией и последующей теплой реперфузией - сложный процесс. Это комбинация травм, вызванных гипоксией и последующей реоксигенацией, а также переохлаждением и последующим согреванием во внутриклеточном пространстве. Хотя некоторые клетки непосредственно подвергаются апоптозу или некрозу еще до реперфузии трансплантата, во время трансплантации запускается комплекс, способствующий дальнейшему повреждению трансплантата. Некоторые ключевые факторы, вызывающие это повреждение, были идентифицированы [19,37, 170, 226].

При использовании печеночного трансплантата без стеатоза, дисфункция может возникать в 1,8% случаев, а при стеатозе >30% она развивается в 5,1% случаев. Эта категория относится к донорам с расширенными критериями. Есть научные исследования, при которых наличие стеатоза трансплантата печени приемлемо при отсутствии других факторов риска [95,101,123].

Наличие стеатоза, гипернатриемия и вирусные гепатиты расцениваются, как факторы риска, способствующие быстрой утрате трансплантата. Большинство факторов риска, по отдельности не имеют

клинически значимого влияния, если не рассматриваются комплексно [162, 213].

Feng S. и соавт. разработали алгоритм количественной оценки индекса рисков донора. Совокупность параметров донора, связанных с риском неблагоприятного прогноза после ТП: возраст, антропометрические данные, фрагментарная или сплит-трансплантация считались существенными факторами в прогнозе потери трансплантата [116].

Исследовательская группа, проанализировав результаты ортотопической трансплантации печени (ОТП), выполненных у взрослых пациентов выделила значимые факторы высокого риска возникновения РДТП: возраст, асистолический донор, частичная или сплит-трансплантация, выявление признаков стеатоза, а также показатели гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ) [95, 151,216,241,287].

Длительная первичная тепловая ишемия более 45 минут с продолжительной холодовой ишемией способствует повреждению пересаженного органа [5,34,175]. Факторами риска развития РДТП при наложении сосудистых анастомозов является длительная вторичная тепловая ишемия более 40 минут, чтобы снизить риски развития дисфункции вторичная тепловая ишемия должна продолжаться не более 60 минут [33].

Возраст реципиента считается спорным фактором при трансплантации печени, учённые считают, что риск развития РДТП у молодых реципиентов минимален. Мнения других авторов противоречат предыдущему, они утверждают, что у молодых реципиентов чаще развивается РДТП при пересадке фрагмента печени от живых доноров. Высокая встречаемость РДТП у реципиентов определяется недостаточным объёмом печеночного трансплантата и проявляется повышением печеночных тестов, нарушением синтетической функции [131, 246,268].

Тяжелое исходное состояние реципиентов во время трансплантации являются важным фактором риска развития РДТП. Интраоперационная гемотрансфузия, высокие показатели билирубина и креатинина плазмы крови реципиента, протромбиновая активность послетрансплантационном периоде возможны следствия тяжелого состояния реципиента. С целью оценки тяжести состояния и прогноза летальности реципиентов, применяется бальная шкала MELD. Ученные предложили в первые сутки после трансплантации применить MELD, для оценки и прогнозирования первичной функции ТП [116, 208,250].

В ряде стран система выбора реципиентов устроена таким образом, что приоритет отдается наиболее тяжелым больным, что негативно сказывается на показателях выживаемости. В одном из исследований отмечается, что показатель MELD свыше 20 баллов является фактором риска развития ранней дисфункции трансплантата печени (РДТП) [147,233].

Тщательная оценка комплекса факторов риска перед трансплантацией необходима, так как они могут негативно воздействовать на первичную функцию печеночного трансплантата. Совокупность факторов риска для реципиента до ТП, способствующих повышению риска развития РДТП: ИВЛ, применение инотропной и вазопрессорной терапии, необходимость в проведении гемодиализа, высокий индекс массы тела – выше 25 кг/м² [144,159, 289,291].

На развитие РДТП также влияет совокупность факторов, таких как редуцированный трансплантат, трансплантация по экстренным показаниям, сужения сосудистых анастомозов, коагулопатия, гемотрансфузия, продолжительность операции [42,89,147,294].

1.7. Клинические признаки, особенности течения и исходы ранней дисфункции при трансплантации печени

Поскольку раннее функциональное нарушение можно рассматривать как стадию ИРП, клиническая картина этих состояний может быть сходной, но различной. Существенными клиническими проявлениями являются повышение аминотрансминаз, нарушение коагуляции и снижение секреции желчи. У исходно тяжелых реципиентов симптомы и клинические проявления РДТП на ранних стадиях малозаметны [25,65,105].

В раннем посттрансплантационном периоде основными задачами интенсивной терапии становятся своевременная диагностика и адекватное лечение различных нарушений функции пересаженной печени. Начальная дисфункция трансплантата, варьирует от умеренной дисфункции органа с ранним послеоперационным восстановлением до полной и необратимой потери функции, и утраты печеночного трансплантата. Поэтому крайне важно уделять особое внимание диагностике и лечению ранних осложнений, связанных с ранней дисфункцией трансплантата печени (РДТП), чтобы обеспечить оптимальное восстановление функции пересаженного органа и предотвратить серьезные последствия для пациента [45,148,168].

Клинические проявления РДТП можно подразделить на отдельные группы в зависимости от предикторов нарушения функций гепатоцитов (обменные расстройства, биохимические и синтетические нарушения), а также с учетом появления патологических изменений в других органах (неврологические расстройства, обменные расстройства, кардиоваскулярные и ренальные нарушения) и появления признаков портальной гипертензии. Исходные показатели клиренса лактата ниже 24,8% можно считать ранним (в течение первых 6 часов) признаком дисфункции трансплантата, чувствительность которого составляет 95,5%, а специфичность - 88,9% [131, 175,254].

По клиническим признакам РДТП делиться на две формы: первичную и вторичную. Первичная встречается чаще, умеренно выражена, разрешается самостоятельно. Вторичная РДТП, вызванная хирургическими причинами - кровотечением, осложнениями сосудистых и билиарных анастомозов, а не связанные с хирургией, в основном обусловлены иммунологическими или инфекционными проблемами [88,91,144,164,245].

Таким образом, необратимый характер дисфункции трансплантата, может быть установлен в течение первых суток после трансплантации.

1.8. Профилактические мероприятия и подходы к терапии ранней дисфункции трансплантата

Патогенетический подход рассматривает варианты снижения рисков развития РДТП. Поскольку большинство факторов риска РДТП невозможно изменить, важной профилактической мерой считается максимальное сокращение времени холодовой и тепловой ишемии, применение инновационных технологий и фармакологическая протекция печени [45,148,168,301].

Применение терапевтических мероприятий в виде введения глюкозы, антиоксидантов, вазоактивных средств, улучшающих микроциркуляцию, так же противовоспалительных препаратов, являются профилактикой развития РДТП. По данным ряда авторов, при использовании в предоперационном периоде метилпреднизолона в больших дозировках наблюдалось заметное снижение в раннем послеоперационном периоде показателей АЛАТ, АСТ, уровня содержания билирубина в крови и воспалительных цитокинов [73,104,115].

Эффективными в клинической практике считаются профилактическое и терапевтическое применение севофлюрана, метилпреднизолона,

простагландинов, оксида азота (NO), ацетилцистеина, специфического ингибитора P-селектина [43,84,148,289,293].

Антитела к рецептору ангиотензина II типа 1 связаны с отторжением и потерей аллотрансплантата при трансплантации солидных органов и могут действовать синергически с HLA-донор-специфическими антителами (DSA). Результаты исследования ученых показывают, что антитела к рецептору ангиотензина II типа 1 чаще встречаются у пациентов с активной дисфункцией трансплантата и могут быть фактором риска плохих результатов, что указывает на необходимость дальнейших исследований [284].

Противовоспалительным и цитопротективным действием обладает NO, он модулирует в митохондриях дыхательные процессы, обладает антиоксидантными свойствами за счёт регуляции вазомоторного тонуса. Применение ингаляционной терапии NO, улучшало начальную функцию трансплантата [43].

1.9. Реконструкция венозного оттока при трансплантации правой доли печени от живого донора

Положительные результаты трансплантации печени и безопасность ЖД безусловное требование при выборе потенциального донора фрагмента печени. Преимущественно, при выборе трансплантата для взрослого реципиента выбирается правая доля печени [7,5,77].

Частота встречаемости дополнительных сосудов, кроме правой печеночной вены, составляет более 50%; реконструкция требуется в 80% случаев. Наиболее распространенная техника забора правой печеночной доли у донора с сохранением средней печеночной вены (ССП) означает, что анатомические особенности венозной системы трансплантата правой печеночной доли должны быть тщательно изучены и оценены, чтобы выбрать

наиболее подходящий метод реконструкции этого сосуда оттока при будущей трансплантации [114,135,139,154, 265].

Сформированный гепатикокавальный анастомоз может быть сужен или деформирован при короткой или узкой правой печеночной вене реципиента и представлять технические трудности для последующей укладки трансплантата и нормализации венозного оттока. При родственной трансплантации могут быть использованы сосудистые графты синтетического или аллогенного происхождения. В клинической практике предложены различные методы формирования гепатикокавального анастомоза при пересадке правой доли печени. Эту проблему решают различные методы сосудистой реконструкции [1,18,59,82, 109,149].

Попытки упростить этап реконструкции за счет получения правой доли печени с СПВ не имеют большого числа сторонников, поскольку противоречат важнейшему принципу безопасности донора. Анатомия вен правой доли печени изменчива, что создает значительные трудности для ТП [197,269,285].

Представленная Воскоян С.Э., и его командой классификация эфферентной сосудистой анатомии анатомии правой печеночной доли дополняет существующую классификацию и наиболее подходит для трансплантации донорской правой печеночной доли. Три определенных типа и 14 подтипов оттока крови от правой доли печени расширяют и дополняют существующую классификацию анатомии печеночных вен. Тщательная оценка анатомии донорской внепеченочной вены оттока с помощью МСКТ необходима для обеспечения максимальной реконструкции [5].

М. Ghazaly с группой исследователей считают, что трансплантацию печени у взрослых можно безопасно осуществить с лучшими результатами как для реципиентов, так и для доноров, забирая трансплантат правой доли без СПВ, при условии, что будут реконструированы значительные притоки СПВ (сегменты V и VIII более 5 мм), а также будут анастомозированы любые

дополнительные значительные нижние правые печеночные вены или поверхностные правые печеночные вены [124].

Группа учёных из Киотского университета, применяя компьютерное моделирование, разделяла трансплантаты правой доли печени (ТПДП) на 2 вида: первый - при котором правая печеночная вена доминировала и территория, дренируемая в среднюю печеночную вену, составляла менее 40% от трансплантата правой доли, и другой - трансплантат с доминированием средней печеночной вены. Решение об использовании трансплантата правой доли с или без средней печеночной вены основано на преобладании печеночной вены, соотношении веса трансплантата к реципиенту и оценке остаточного объёма печени. Группа успешно выполнила 217 трансплантаций правой доли от живых доноров в соответствии с этим алгоритмом [266, 285].

Трансплантация правой доли печени с притоком средней печеночной вены, использование расширенных трансплантатов правой доли были впервые выполнены Гонконгской группой в 1996 году, поскольку трансплантаты анатомической правой доли от относительно небольших добровольных доноров не удовлетворяли метаболические потребности более крупных реципиентов. Сообщалось о высокой частоте послеоперационных осложнений (доноры 29%, реципиенты 86%). Из-за высокого донорского риска стали использовать модифицированные трансплантаты правой доли без средней печеночной вены [114,124,183].

С целью профилактики развития стеноза правой печеночной вены в зоне анастомоза были использованы различные методы расширения просвета правой печеночной вены реципиента. Вместо того, чтобы создавать типичный анастомоз между печеночными венами донора и реципиента, Ли предложил расширять отверстие в реципиентской вене, рассекая ее по передней поверхности с переходом на нижнюю полую вену [8].

Fan Cheng, сравнивая данные КТ-венографии с результатами интраоперационной оценки, визуализировал печеночные вены в 100%

случаев. Диагностическая точность данного метода при исследовании основных и второстепенных венозных сосудов, просвет которых превышал 5 мм, составляла 88,2% [92]. Результаты исследования также показывают, что точность МР-венографии в обнаружении дополнительных и мелких вен печени составляет 87,5%, что совпадает с другими литературными данными.

С января 2006 года Tashiro, успешно применил технику дренирования вен 8 и 5 сегментов, используя среднюю печеночную вену реципиента. Сосудистых осложнений не диагностировано, венозный отток восстановлен [269].

Маркос и др. ввели полную кавопластику правой печеночной вены реципиента путем создания эллиптического дефекта в нижней полой вене, примерно в 1,5-2 раза превышающего диаметр донорской правой печеночной вены [197].

Сугавара и соавт., разработали стратегию реконструкции оттока при трансплантации правой доли печени. Если требовалась реконструкция нескольких коротких печеночных вен, криоконсервированный трансплантат нижней полой вены анастомозировали с печеночной веной трансплантата в бассейне. Если в трансплантате не было крупной короткой печеночной вены использовали трансплантат из прямоугольной вены, а среднюю и правую печеночные вены трансплантата использовали для формирования единого отверстия. При отсутствии притока средней печеночной вены, подлежащего реконструкции, ромбовидная венозная заплатка анастомозировалась с передней стенкой устья трансплантата правой печеночной вены [261].

Сохранение правой печеночной вены у реципиента позволило создать резервуар между трансплантатом печени и нижней полой веной реципиента. Для этого через поперечный разрез передней стенки правой печеночной вены и отверстие в нижней полой вене, с использованием U-образной вставки воротной вены реципиента, а также с применением печеночной или большой подкожной вены, расширяли отверстие правой печеночной вены.

Использование заплаты в форме ромба, предложенное группой ученых из Токио, позволяет расширить анастомотическое устье правой печеночной вены и сформировать резервуар. Разработаны новые способы реконструкции печеночных вен, позволяющие избежать компрессии зон венозных анастомозов регенерирующим печеночным трансплантатом [261].

Группа учёных из Токио, использовала криоконсервированную крупную вену, а группа Асана использовала аутовену [25]. Токийская группа использовала криоконсервированную нижнюю полую вену для создания «общего большого отверстия», когда присутствовало несколько крупных притоков средней печеночной вены от 5, 8 сегментов (калибр ≥ 5 мм). Группа Асана разработала методику с использованием аутовены реципиента вместо криоконсервированного сегмента нижней полую вены [149].

Ли и соавт. приводят данные об эффективной реконструкции притоков средней печеночной вены переднего сегмента с применением большой подкожной вены в тех случаях, когда встречаются значительные притоки СПВ, чтобы предотвратить возможные осложнения, связанные с венозным застоем [183].

При сосудистой реконструкции Cattal с соавторами в качестве графта благополучно использовали левую воротную вену реципиента, в некоторых случаях - пупочную вену реципиента. Для реконструкции венозного оттока использовались различные венозные трансплантаты, включая подкожную вену, пупочную вену, левую воротную вену реципиента, нижнюю брыжеечную вену или подвздошную вену донора. Некоторые исследователи применяли криоконсервированные вены для восстановления венозного оттока, считая этот метод оптимальным, поскольку он упрощает техническую часть реконструкции. Однако такой подход сопровождается повышенным риском тромбообразования при длительном наблюдении [82].

В исследовании WU Hong использовали большую подкожную вену в качестве трансплантата для транспозиции и разработали стратегию

восстановления оттока из трансплантата правой доли печени без средней печеночной вены [285].

Yu et al. (Ханчжоу, Китай) также в основном использовали воротную вену реципиента (главную воротную вену и ее ветвь) в качестве межпозиционного трансплантата средней печеночной вены. Этот вид венозного трансплантата имеет несколько преимуществ перед другими сосудами, всегда доступен, имеет оптимальный калибр, толщина стенки и структура воротной вены реципиента снижают риск тромбоза после ТП [296].

В исследовании M. Ghazaly 10,9 % реципиентов умерли в результате синдрома малого размера трансплантата, почечной недостаточности, полиорганной недостаточности в течение 3 месяцев после трансплантации или рецидивирующей гепатоцеллюлярной карциномы в течение 13 месяцев после трансплантации. Общая выживаемость трансплантата составила 90,9%. Причиной отказа трансплантата были стеноз печеночной вены, синдром малого размера, тромбоз сосудов и сепсис. В этом анализе одна смерть в позднем трансплантационном периоде, вызванная рецидивом опухоли, не считалась недостаточностью трансплантата [285].

Таким образом, при трансплантации правой доли печени от живого донора реконструкция венозного оттока представляет собой сложный технический этап. Из-за различных анатомических вариантов печеночных вен, для каждого случая может потребоваться индивидуальная стратегия восстановления оттока. Несмотря на это, нет единого мнения относительно оптимальной стратегии для такого восстановления. Длина восстановленной правой печеночной вены остается спорным вопросом. Для предотвращения обструкции оттока, техника, которая обеспечит анастомоз правой печеночной вены необходимой длины и ширины, может быть более предпочтительной.

1.10. Асцит в раннем послеоперационном периоде после трансплантации печени от живого донора

В настоящее время трансплантация печени считается стандартом лечения пациентов с терминальными диффузными поражениями печени различной этиологии, а также при некоторых видах очаговых опухолей. Благодаря высокой клинической и экономической эффективности, а также хорошей выживаемости, количество пациентов, перенёсших трансплантацию печени, включая операции с участием живых доноров, продолжает расти. Однако, несмотря на разработанные алгоритмы решения проблем, возникающих на всех этапах трансплантации, причины и механизмы развития и персистирования асцита после трансплантации остаются недостаточно изученными [51,98,112,156,171,259,272].

Часто после трансплантации печени возникают терапевтические и хирургические осложнения, в том числе отторжение трансплантата, бактериальные инфекции, сосудистые осложнения, осложнения со стороны желчных анастомозов. Возникновение асцита после трансплантации печени - нередкое явление, которое может быть связано с техникой хирургического вмешательства, а может и с другими причинами. Развитие данного осложнения повышает риск появления почечной недостаточности, дисфункции трансплантата, дисбаланса электролитов, возникновения внутрибрюшных инфекций вплоть до перитонита, потери трансплантата и смерти реципиента [133,145,174,185,249,264,270,288].

Причины могут быть системными не связанными с портальной гипертензией, или связанными с портальной гипертензией (prehepatic, hepatic и posthepatic). Среди системных причин наиболее значительны бактериальный или грибковый перитонит (70%) и почечная недостаточность (6%), сердечно-сосудистая недостаточность. Кроме того, нарушение кровотока в воротной вене, печеночных венах и вено-окклюзионное

заболевание, являются преобладающими причинами, связанными с портальной гипертензией [63,74,98,102,112,274,276].

Также были выявлены факторы риска, которые предрасполагают к развитию асцита после трансплантации печени. К ним относятся: гипоальбуминемия, стеноз нижней полой вены, несоответствие размеров трансплантата, приводящих к неадекватному его кровообращению, послеоперационные осложнения, такие как сужение просвета сосудов и стеноз при остром клеточном отторжении, тромбоз и инфекция [249,255,259,260].

Одним из патофизиологических механизмов, лежащих в основе этого осложнения, является портальная гипертензия. Это состояние проявляется клинически как асцит или гидроторакс и не поддается лечению диуретиками. Портальная гипертензия приводит к уменьшению печеночного артериального потока через так называемый ответ на печеночный артериальный буфер. Это внутренний механизм саморегуляции, который выделяет аденозин, сильное артериальное сосудорасширяющее вещество, для уменьшения артериального кровотока. Согласно этой теории, накопление аденозина в пространстве Молла ведет к печеночной вазодилатации в присутствии уменьшенного портального потока. И наоборот, когда портальный поток крови увеличивается, уровни аденозина снижаются, что приводит к артериальной вазоконстрикции. Точное место, где продуцируется аденозин, остается неизвестным. Однако, пока эта буферная система работает надлежащим образом, повреждение в виде ферментативного нарушения не будет развиваться в течение первых нескольких месяцев после трансплантации. Однако стойкая портальная гипертензия может вызвать рефрактерный асцит [55,201,218,220,242,247,270,288,].

При портальной гипертензии развиваются висцеральные коллатерали. Поэтому, если артериальный поток к селезенке уменьшается, венозный возврат и циркуляция в воротной вене уменьшаются. Таким образом,

снижение портальной гипертензии и увеличение выделения аденозина, приводит к вазодилатации печеночной артерии и улучшению артериального потока крови. Проблема решается путем ориентации одного из звеньев в цепочке, то есть путем эмболизации сосудов селезенки и уменьшения циркуляции крови в селезенке [55,102,166,177,203,228,235].

Группа ученых сообщили о случаях массивных асцитов после трансплантации печени, и нарушения коагуляции в основе гиперкоагуляционного состояния. Однако, несмотря на эти сообщения возможные факторы, связанные с патогенезом массивного асцита, после трансплантации печени не были полностью исследованы [54,184,201,218,220,234].

По данным авторов, гемодинамические причины в механизме образования асцита после трансплантации постсинусоидальная портальная гипертензия является вторичной. Эти данные подтверждаются тем фактом, что градиент между печеночной веной и давлением в правом предсердии был значительно выше у пациентов. Необходимо отметить эти проблемы возникают при преодолении порогового значения синусоидального давления 12 мм.рт.ст.,[115, 212].

Менее известной причиной асцита после трансплантации печени является применение такролимуса с целью иммуносупрессии. Основными недостатками такролимуса являются его узкое терапевтическое окно, его биодоступность и связь с развитием посттрансплантационного диабета и нефротоксичности. В отличие от быстрого улучшения функции печеночного трансплантата в ответ на более высокие дозы такролимуса, возможно возникновении неразрешимого асцита [145].

Сообщается также о роли задержки жидкости и натрия. Для пациентов с побочными эффектами такролимуса режим иммуносупрессии на основе сиролимуса является спасательной терапией. Конверсия терапии с такролимуса на сиролимус привело к полной клинической ремиссии, и исчезновению асцита после трансплантации. Исследования указали на роль

такролимуса в развитии синдрома синусоидальной обструкции после трансплантации печени, поджелудочной железы и трансплантации легких [115,145,252]. Некоторые вероятные причины, которые играют роль в патогенезе массивного асцита после трансплантации печени, остаются неизвестными. В настоящее время варианты лечения асцита основаны на применении диуретиков, эвакуации асцитической жидкости путем парацентеза, перитонео-венозных шунтов и в крайних случаях ретрансплантации. В то же время, использование диуретиков и некоторые вышеперечисленные методы приводят к развитию почечной дисфункции [74,174].

Появление асцита в раннем посттрансплантационном периоде является полиэтиологическим осложнением. Проведенный анализ литературы показал, что наряду с вышеперечисленными причинами асцита после трансплантации печени, резервно-сократительная способность портальной вены и вен брюшной полости не изучена.

Заключение по обзору литературы

Таким образом, на основе анализа представленных данных литературы можно сделать вывод, что, несмотря на значительный прогресс в области трансплантации печени, распространённость хронических диффузных и очаговых поражений печени на терминальной стадии продолжает увеличиваться.

Трансплантация печени от посмертных доноров до настоящего времени не может удовлетворить существующую потребность и, как следствие, не наблюдается рост смертности среди больных, нуждающихся в трансплантации печени.

Повышаются требования по оптимизации выбора живого родственного донора и повышению выживаемости реципиентов и

трансплантатов печени. Помимо указанных составляющих, не менее важно уточнить алгоритм выполнения реконструкции венозного оттока при ТПЖД. Этот этап операции требует безукоризненной техники выполнения гепатэктомии поражённой печени и проведения трансплантации фрагмента печени с использованием новых модификаций формирования гепатикокавального анастомоза или анастомозов, позволяющих улучшить венозный отток и укладку печеночного трансплантата.

Не менее важны и методы ранней диагностики ишемически-реперфузионных повреждений печеночного трансплантата с целью снижения или предупреждения развития ранней дисфункции трансплантированной печени, которые позволят максимально нивелировать осложнения в раннем послетрансплантационном периоде.

Изучение основных факторов риска развития асцита в раннем послетрансплантационном периоде направлено на снижение влияния таких составляющих, как технический фактор и ишемия трансплантата, гипопроотеинемия, нарушение функции почек. Методы морфологической диагностики с целью выявления гистологических и физиологических изменений в стенках вен брюшной полости могут способствовать выбору патогенетического лечения асцита.

ГЛАВА II. Материал и методы исследования

2.1. Общая характеристика клинических наблюдений

Клинический материал научной работы основан на данных, накопленных в процессе организации и осуществления программы родственной трансплантации печени в Республике Таджикистан. В Национальном научном центре трансплантации органов и тканей человека МЗ и СЗН РТ с 2012 года проводится высокотехнологическая помощь в виде трансплантации фрагмента печени от живого донора взрослым и детям.

При изучении распространённости и заболеваемости диффузными и очаговыми заболеваниями печени в терминальной стадии применены отчёты Комитета статуправления МЗ и СЗН РТ. Научное исследование базировалось на обследовании и лечении 120 реципиентов до и после трансплантации печени от живого донора, оперированных в отделении портальной гипертензии и наблюдавшихся диспансерно в ННЦТОиТЧ МЗ и СЗН РТ.

Кандидатам на трансплантацию фрагмента печени проведены сбор анамнеза, антропометрия, фибросканирование печени, ультразвуковая сонография с доплерометрией, гелиевая магнитно-резонансная томография, МСКТ печени с внутривенным усилением с исследованиями артериальной, венозной фаз и портографией, HLA- типирование и cross-match исследование, ПЦР и серологические исследования вирусологического профиля, общеклинические обследования. УЗДГ сосудов трансплантированной печени проводилось аппаратом **GE Voluson S8**, производитель GE HeAlAThcare. США.

Биохимические исследования выполнялись на оборудовании Abbott Architect (США).

Абсолютные противопоказания к ТП

- ВИЧ-инфекция;
- внепечёночное распространение злокачественных опухолей;
- активная внепеченочная инфекция (туберкулез и другие);
- активный алкоголизм или наркотическая зависимость;
- психические заболевания, исключающие регулярный прием иммунодепрессантов.

Активное употребление алкоголя или наркотиков считали противопоказанием к ТП по многим причинам: риск рецидива, риск несоблюдения режима лечения, риск повреждения трансплантата. Отказ от курения - требование нашего центра для всех кандидатов на ТП.

Относительные противопоказания

- высокий кардиологический или анестезиологический риск;
- распространенный тромбоз воротной вены (ТВВ);
- ранее перенесенные вмешательства на печени;
- возраст более 60 лет;
- индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м²

ТВВ 1-2 степени (по Yerdell) наблюдали у 12(10%) оперированных больных. ТВВ 3-4 степени (по Yerdell) является относительным противопоказанием к ТП.

Трансплантат правой доли был изъят у живых родственных доноров, идентичных или совместимых по системе АВО (таблица 1).

Таблица 3.1. - Комбинации при подборе реципиентов и доноров по системе АВО

Группы крови донора	Группа крови реципиента			
	О(I)	А(II)	В(III)	АВ(IV)
О(I)	И	С	С	С
А(II)	Н	И	Н	С
В(III)	Н	Н	И	С
АВ(IV)	Н	Н	Н	И

Примечание. И-идентичные; С-совместимые; Н-несовместимые

У всех доноров и реципиентов печеночного трансплантата определяли наличие ДНК-НВV, РНК-НСV и РНК-НДV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Больным в фазе репликации вирусов трансплантация не проводилась, им назначался курс противовирусной терапии, в амбулаторных условиях в период ожидания и подготовки к трансплантации печени.

HLA - типирование и реакция cross-match проводились на оборудовании Luminex 200.

Потенциальные доноры были практически здоровы и подходили по антропометрическим критериям. Возраст доноров колебался в пределах от 18 до 50 лет. Доноры мужчины - 26 (21,7%) и женщины - 94 (78,3%), характеристики ЖД представлены в таблице 2.

Отбор потенциального донора осуществлен проведением УЗИ органов брюшной полости, фибросканированием печени (необходимым условием считали отсутствие стеатоза и фиброза). Исключали наличие сопутствующих инфекционных заболеваний (туберкулез, сифилис, сепсис). На первичном этапе проводили определение группы крови, выявление Hbs - антигена, НCV-антител, маркеров гепатитов В, С, D, антител к ВИЧ, RW; PCR НВV, НCV, EBV, CMV, при негативных результатах проводили дальнейшее клиническое исследование крови: развернутый биохимический анализ крови,

коагулограмма; вирусологическое исследование ЦМВ, ВЭБ. Подобранные живые доноры соответствовали параметрам выбора ЖД.

Таблица 2.2 - Доноры печеночного трансплантата (n=120)

Параметр	Количество	
	Абс	%
Пол: муж	26	21,7
Жен	94	78,3
Степень родства: мать	48	40,0
отец	7	5,8
брат	12	10,0
сестра	35	29,2
дядя	3	2,5
тетя	5	4,2
муж	4	3,3
жена	6	5,0
Правая доля	120	100%
Возраст доноров, год, M±m (min-max)	35,7±3,7 (18-50)	
ИМТ, M±m (min-max)	23,2±2,1 (18-35)	

2.2. Методы инструментального обследования

В дотрансплантационном периоде и послетрансплантационном периоде фиксировали ультразвуковые параметры строения и гемодинамики печени: передне - задний размер правой доли печени, длина, диаметры воротной и селезеночной вен, средняя линейная скорость кровотока в этих сосудах,

максимальная систолическая скорость кровотока и индекс резистентности в печеночной артерии.

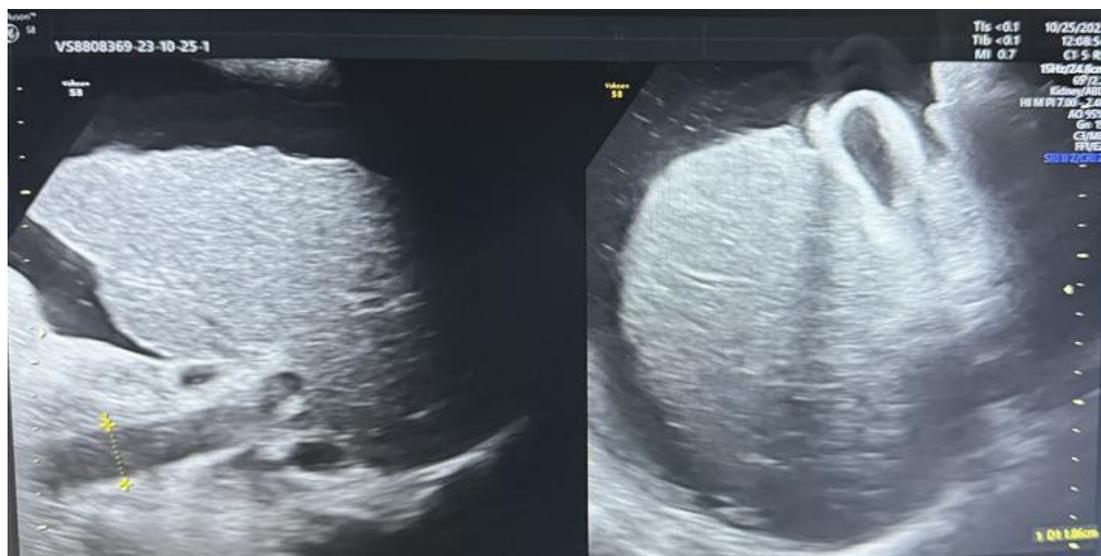


Рисунок 2. 1. -Ультразвуковая картина у больного циррозом печени с асцитом.

При исследовании 120 (100%) реципиентов с циррозом печени, наблюдалось увеличение сопротивления кровотоку в сосудах печени, выражающееся понижением скорости воротного кровотока и повышением индекса резистентности в печеночной артерии более чем 0,70.

Индекс резистентности в печеночной артерии печеночного трансплантата измерялся по формуле:

$$RI = Vms - Ved / Vms$$

где Vms - максимальная систолическая скорость кровотока, Ved - конечная диастолическая скорость кровотока. Этот ультразвуковой показатель отражает количественную величину периферического сопротивления в артерии трансплантата, также измеряли диаметр печеночной артерии.

При исследовании реципиентов заметили повышение периферического сопротивления печеночному кровотоку, незначительное снижение средней

скорости воротного кровотока - $14,9 \pm 3,3$ см/сек и повышение индекса резистентности в артерии ТП - $0,71 \pm 0,05$.

После наложения портального анастомоза и восстановления кровотока по воротной системе измеряли портальное давление трансплантата, а также при формировании артериального анастомоза и после реперфузии трансплантата, повторно измеряли давление в портальной системе и кровотоки в печеночной артерии.

Интраоперационно после имплантации трансплантата путем катетеризации левой желудочной вены иглой 25G и магистралью для измерения давления, присоединенной к датчику для мониторинга нормального центрального венозного давления (CVP), проводили мониторинг портального давления (ПВД). Градиент портального давления определяли как ПВД минус ЦВД. Также интраоперационно проводили биохимическое исследование и измеряли КЩС локальной крови в первые минуты после трансплантации печени в области гепато-кавального анастомоза, установленным катетером.

С первых суток после трансплантации ежедневно проводилось ультразвуковое исследование печеночного трансплантата с доплерографией. Оценивали параметры гемодинамики трансплантата, фиксировали скорость кровотока по воротной вене, печеночной артерии, наличие и объем скоплений жидкостей – асцита, гематом, лимфоцеле, желчных затеков. Позитивной стороной такого мониторинга считаются малая инвазивность, простота выполнения, оперативность получения информации, возможность многократного применения и динамическая оценка состояния органа.

Исследования МРТ и МСКТ являются неотъемлемым компонентом алгоритма обследования ЖД, для визуализации вариантов кровоснабжения печени у доноров. МСКТ выполняли на 64 - срезовом томографе «Somatom Sensation-64» фирмы «Siemens», Германия, с контрастированием и 5D

моделированием, с селективной печеночной артериографией, портографией и венографией печеночных вен.

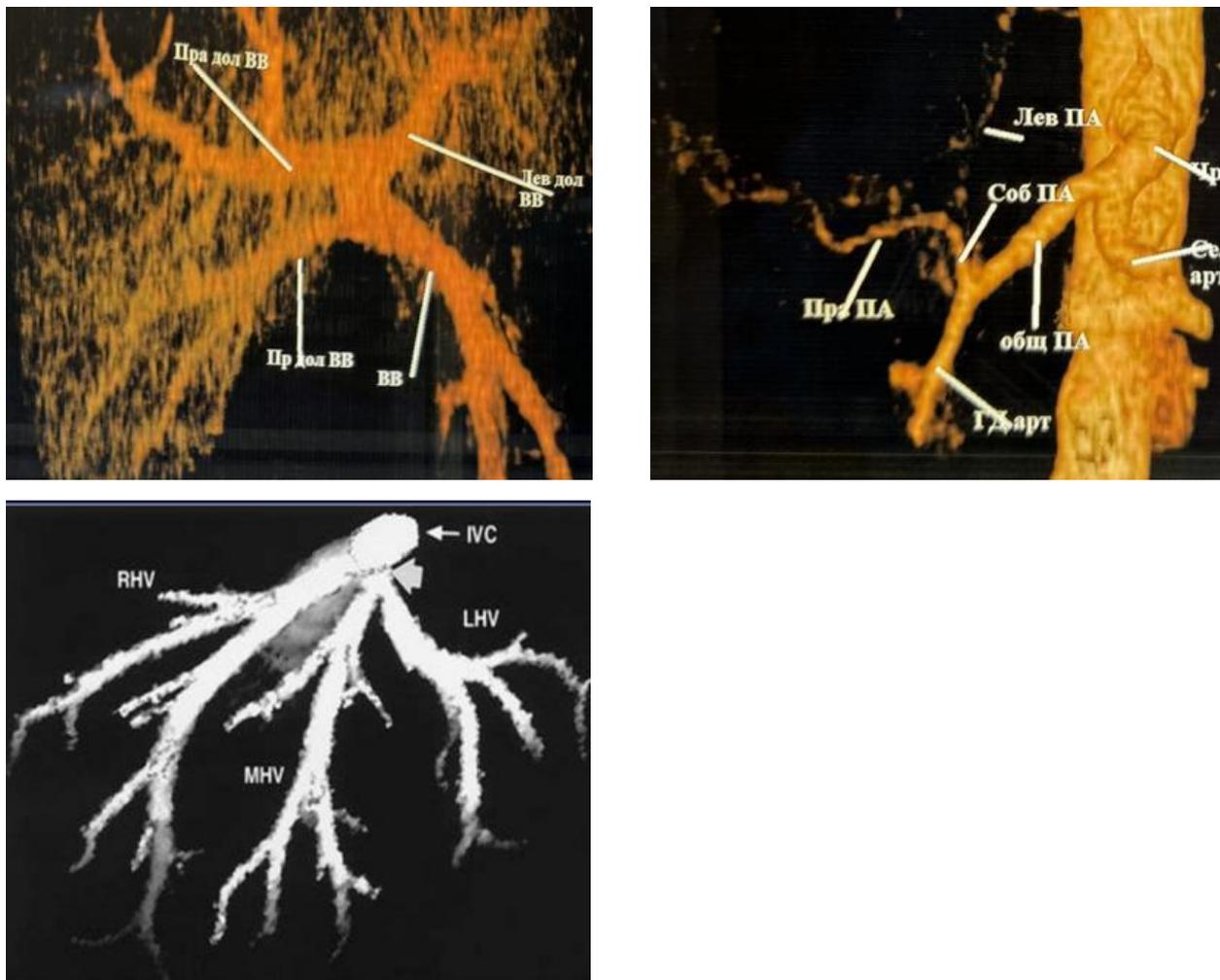


Рисунок 2. а), б), с). - 4 МСКТ донора с контрастированием (портография, артериальная, венозная фазы)

МРТ проводилась на оборудовании (Magnetom «Sonata», фирмы «Siemens», Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т., а также выполняли МРТ холангиографию для визуализации анатомических вариантов желчного дерева.

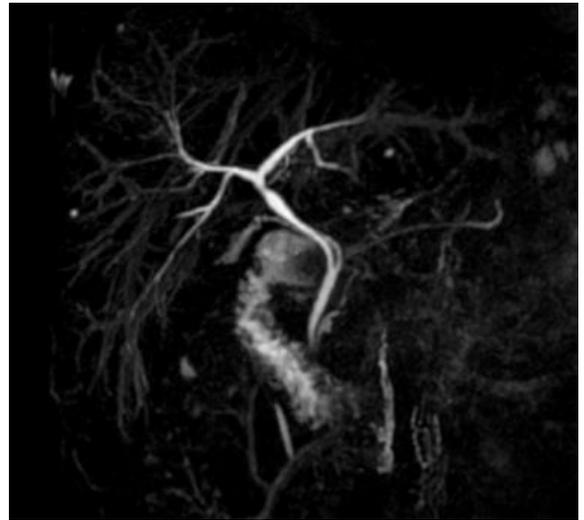
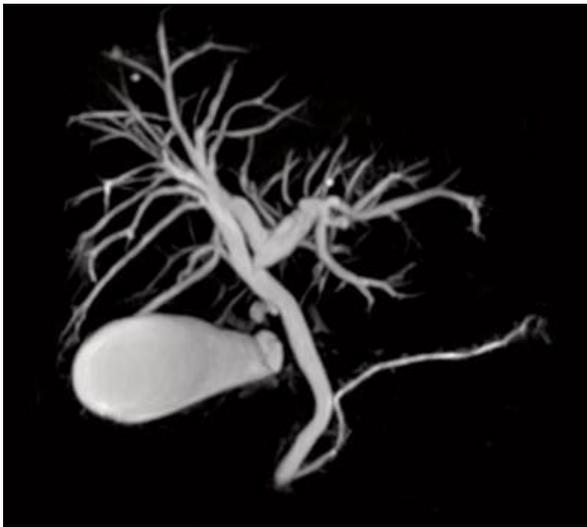


Рисунок 2.5. а), б). -МРТ холангиография, визуализация желчного дерева

Все реципиенты и потенциальные доноры прошли обследование на аппарате FibroScan с количественным измерением жесткости печени и степени стеатоза. В здоровой печени донора объем жирового перерождения должен составлять до 5 %.



а

б

Рисунок 2.7. - а) Фиброскан донора и б) фиброскан реципиента

Значения ниже 238 дБ/м означают, что объем жирового перерождения печени не превышает нормы. При наличии стеатоза печени у донора, ему отказывали в донорстве и дальнейшем обследовании.

Жесткость печени измеряется в килопаскалях (кПа). Нормальные результаты обследования доноров на этапе выбора находились в диапазоне от 2 до 7 кПа (таблица 3).

Таблица 2.3. - Соответствие показателей фиброза по шкале МЕТАВИР и результатов эластометрии у доноров и реципиентов (n=120)

Диагностика заболевания	Результаты эластографии (кПа)	Показатель по шкале МЕТАВИР	К-во
Доноры печени	2–7 кПа	F0	120 (100%)
Реципиенты			
Алкогольная болезнь	19 кПа или выше	F4	7 (5,8%)
Холестатическое заболевание	17 кПа или выше		16 (13,3%)
Гепатит В (+HDV)	12 кПа или выше		6 (5,0%)
	До 40		14 (11,7%)
	40 до 75		12 (10%)
Гепатит С	14 кПа или выше		6 (5,0%)
	До 40		F4
	40 до 75	14 (11,7%)	
HBV+HDV+HCV	25и выше	3 (2,5%)	
ГЦК	22 кПа или выше	10 (8,3%)	
Аутоиммунный гепатит	14 кПа или выше	6 (5,0%)	
Криптогенный цирроз печени	16 кПа или выше	13 (10,8%)	
Первичный склерозирующий холангит	16 кПа или выше	5 (4,2%)	

При заболевании печени у всех реципиентов результаты были выше нормы, максимально возможный результат составлял от 12 до 75 кПа.

2.3. Клинико-лабораторный мониторинг

Для оценки прогноза периоперационной летальности больных при циррозе печени использовали шкалу Чайльд - Пью (Child-Pugh)(Таблица 2.4).

Таблица 2.4. - Оценка параметров по Чайльд – Пью (Child-Pugh)

Критерий	1 балл	2 балла	3 балла
Общий билирубин, мкмоль/л	<34,2	34,2-51,3	>51,3
Альбумин сыворотки крови, г/л	>35	28-35	<28
МНО	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Асцит	Нет	Легкий	Средний или тяжелый
Степень энцефалопатии	0	1-2	3-4

У реципиентов с признаками печеночной энцефалопатии проводилось нейропсихологическое тестирование, невропатологом проводилась электроэнцефалография для определения обратимости нейропсихического дефицита.

Степень энцефалопатии оценивалась по критериям FDA:

- Степень 0: Ясное сознание; ориентированность в личности, времени, пространстве; нормальный неврологический статус; нормальная энцефалограмма у 60 (50%) реципиентов при осмотре невролога.

- Степень 1: беспокойство, нарушение сна, раздражительность, тремор, нарушения письменной речи – диагностирована у 30 (25%) обследованных.
- Степень 2: сонливость, дезориентированность во времени, астериксис, атаксия, медленные трехфазные волны выявлены у 15(12,5%) реципиентов.
- Степень 3: сомноленция или ступор, дезориентированность в месте, гиперрефлексия, ригидность, на ЭЭГ более медленные волны -12(10%) больных.
- Степень 4: кома, на ЭЭГ дельта активность – у 3(2,5%) реципиентов.

В биохимических показателях крови реципиента определяли уровень Na, так как его использовали в оценке по MELD-Na, для прогнозирования летального исхода в течение 3 месяцев при декомпенсированном циррозе (таблица 2.5). Летальный исход прогнозируется в 80% случаев при MELD-Na >34 баллов, и 10-60% при MELD-Na от 20 до 34 баллов.

При наличии показаний к ТП проводили оценку нутритивного статуса, при обнаружении недостаточности проводили коррекцию (таблица 5).

Таблица 2.5. - Распределение реципиентов по ИМТ

Показатель ИМТ (кг/м²)	Кол-во	%
< 18,5	6	5,0
≥ 18,5 и < 25	56	46,7
≥ 25 и < 30	31	25,8
≥ 30 и < 35	22	18,3
≥ 35 и < 40	5	4,2

Реципиенты с ожирением 1 степени и выше по классификации ВОЗ нуждаются в коррекции веса до проведения ТП. Противопоказанием к выполнению ТП считали ожирение 3 степени и ИМТ более 40 кг/м².

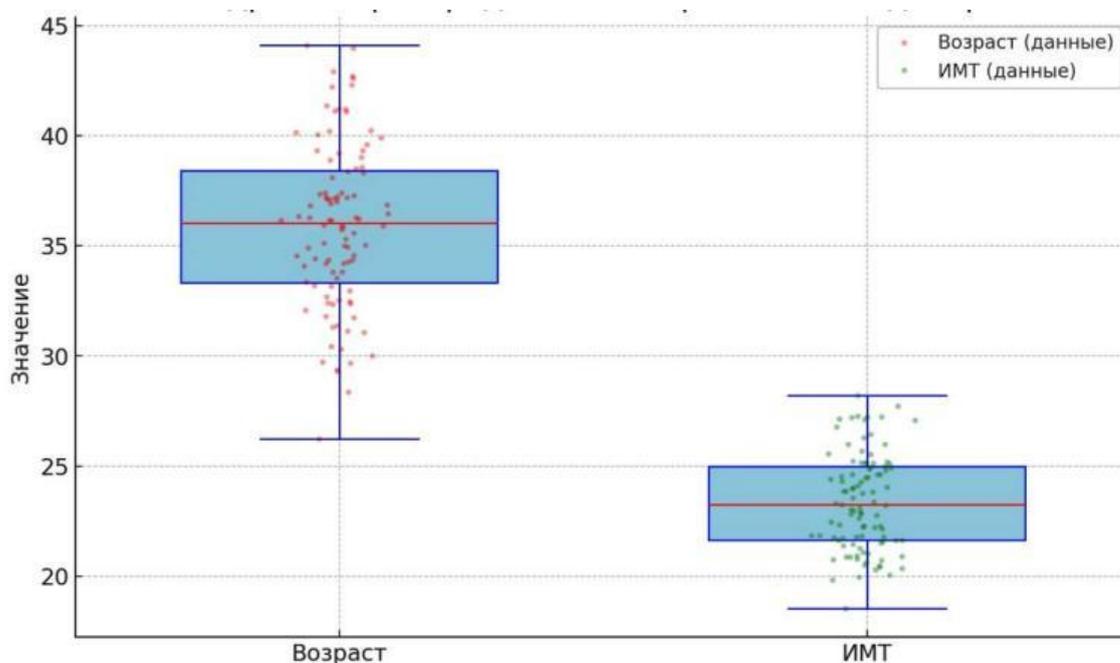


Рисунок 2.9. - ИМТ у разной возрастной категории

Всем кандидатам на ТП выполнены ЭКГ и ЭхоКГ и осмотр кардиолога. Пациентам с множественными факторами риска сердечно-сосудистых патологий и лицам старше 50 лет проводилась сердечно-легочная проба с физической нагрузкой и консультация кардиолога.

Кандидатам на ТП в обязательном порядке проводили скрининг на рак толстой кишки: колоноскопию или КТ-колонографию. Эзофагогастродуоденоскопия проведена 104 (87%) реципиентам, для обнаружения или оценки варикозного расширения вен пищевода и желудка, а 16 (13,3%) больным, из-за риска рецидива кровотечения из ВРВП исследование не проводилось.

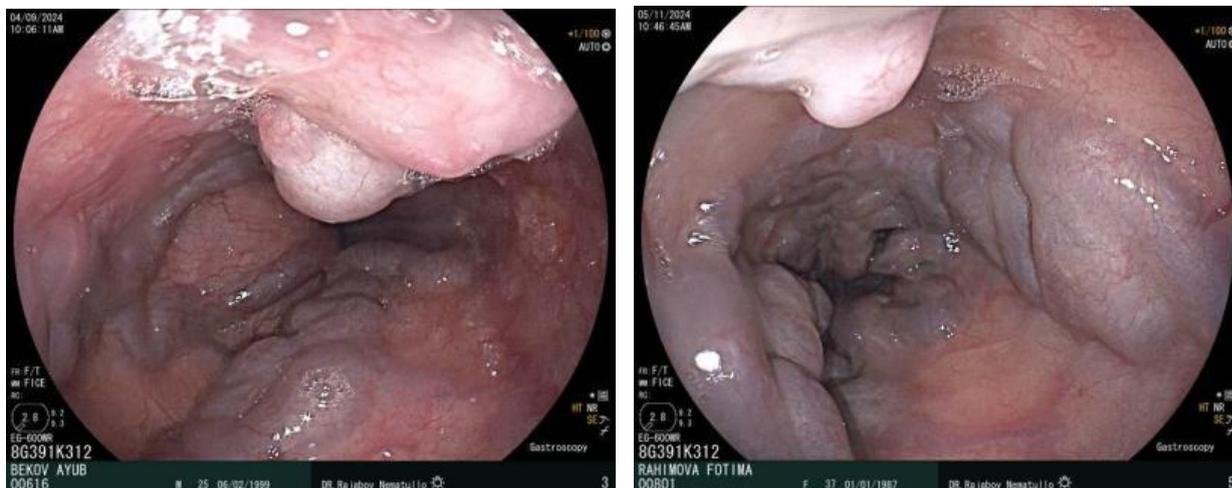


Рисунок 2.10-11. - ФЭГДС реципиентов с ВРВП

Реципиентам женского пола проводили гинекологический осмотр. Реципиентам-мужчинам проводили консультации уролога.

Биохимические и иммунохимические исследования крови реципиентов и доноров проведены на анализаторе Dimension EXL 200 – интегрированная биохимическая система, производство Германии. Показатели кислотно-щелочного состояния определяли на аппарате OPTI – TSSA.

Биомаркеры окислительного стресса и воспаления после родственной трансплантации печени исследованы у 36 (30%) реципиентов. Определяли содержание тиобарбитуровой кислоты и показатели антиокислительной активности сыворотки крови в раннем после трансплантационном периоде.

Учитывая основной фармакологический эффект препарата - меглюмина натрия сукцината (Реамберина) 1,5%-400,0, (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» г. Санкт#Петербург) - его способность усиливать компенсаторную активность аэробного гликолиза, снижать степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии, он был использован интраоперационно и в раннем посттрансплантационном периоде.

Эффективность применения препарата оценивалась по клинико-лабораторным показателям.

При анализе уровня интерлейкинов у реципиентов после трансплантации печени брали сыворотку крови в объеме 3-5 мл и исследовали методом иммуноферментного анализа. Изучение уровня ФНО- α (0 до 8,2 пг/мл), ИЛ-1 β (<5пг/мл.) и ИЛ-6 (<7,0 пг/мл.) проводилось у 36 (30%) больных.

При обследовании донора и реципиента перед ТП проводили посевы на бактериальные и грибковые инфекции. Исследовалось содержание асцитической жидкости из дренажей в послеоперационном периоде, морфологическое исследование стенок вен брюшной полости и воротной вены.

2.4. Морфологические исследования

Интраоперационно взяты на патоморфологическое исследование вены мезентерикопортального бассейна разного калибра. Основные показатели исследования касаются определения толщины и элементов стенки, диаметра вен на фиксированном материале. Препарат фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафиновые блоки, окрашивали гематоксилин-эозином, до окрашивания проводилось депарафинирование срезов. Коллагеновые, мышечные, соединительнотканые структуры окрашивались гематоксилин-эозином, а эластические волокна - по методу Вейгерта. Срезы готовились на санном микротоме толщиной 5-8 мкм. Внутренний и внешний диаметр сосудов, толщина стенок вен и отдельные слои элементов измерялись продольно и поперечно.

Микропрепараты изучены под микроскопом model Nikon Elipse Ci, при различных увеличениях x4, x10, x20 с последующим микрофотографированием.

2.5. Технические аспекты трансплантации фрагмента печени

Гемигепатэктомия фрагмента печени у ЖД выполняли под современной комбинированной общей анестезией с мониторингом показателей жизненноважных органов, в условиях сохраненного кровообращения. Требования, предъявляемые к трансплантату: жизнеспособность и оптимальная масса фрагмента печени, имеющего автономную ангио-архитектонику и систему желчеоттока.

Хирургическая тактика сосредоточена на исключении ишемизации паренхимы печени при диссекции, минимизации кровопотери, сокращении времени тепловой ишемии при изъятии трансплантата.

Операционный доступ по R. Calne: субкостальный абдоминальный разрез справа, в поперечном направлении пересекаются все мышцы передней брюшной стенки, а слева только прямая мышца.

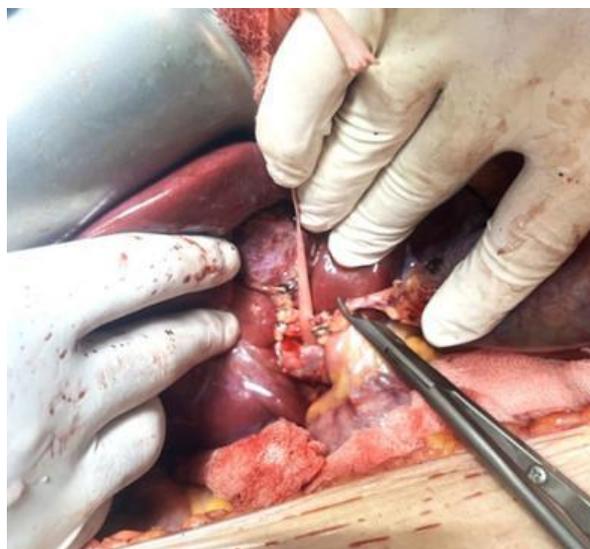
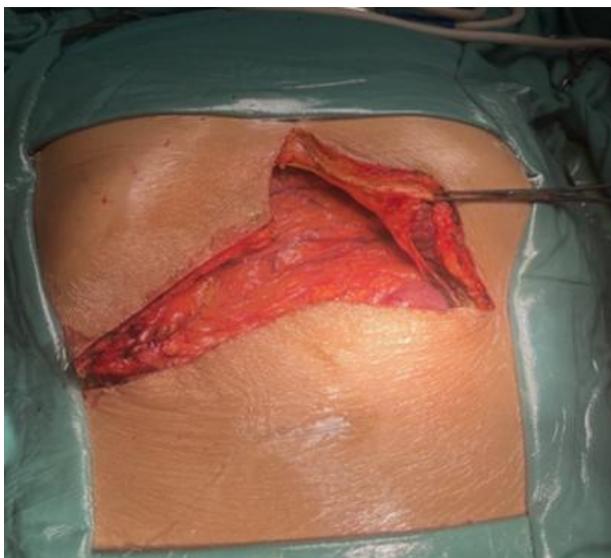


Рисунок 2.12-13. - Операционный доступ при трансплантации печени

Правая доля печени мобилизовалась поэтапно, пересекался связочный аппарат печени - серповидная, венечная и треугольная связки, выделялась поддиафрагмальная часть нижней полой вены. Короткие мелкие

печеночные вены до 5мм, отходящие от правой доли печени к нижней полой вене, выделялись, перевязывались и пересекались, со стороны нижней полой вены прошивались проленом 5/0. Правая печеночная вена выделялась диссектором и бралась на держалку. Последующим этапом выполняли выделение желчного пузыря от дна с раздельным перевязыванием и пересечением пузырного протока и пузырной артерии. Пережимая дистальную часть холедоха, через культю пузырного протока проводили интраоперационную холангиографию для визуализации желчного дерева.

Далее проводили диссекцию печеночно-двенадцатиперстной связки, идентифицируя и выделяя элементы артериального и портального кровоснабжения печени, а также долевых желчных протоков.

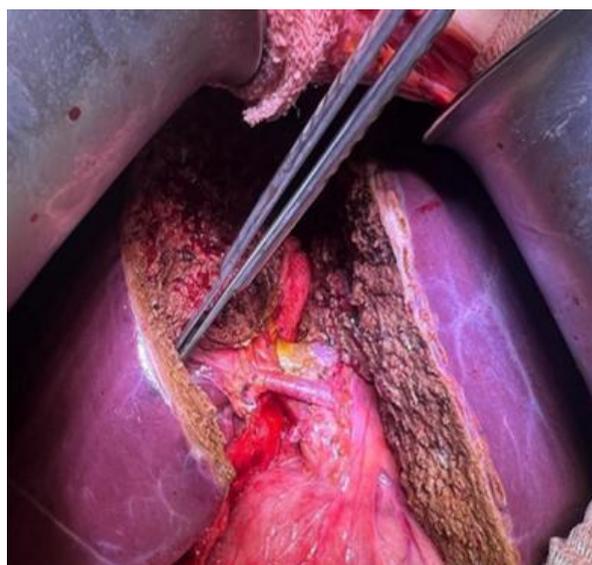
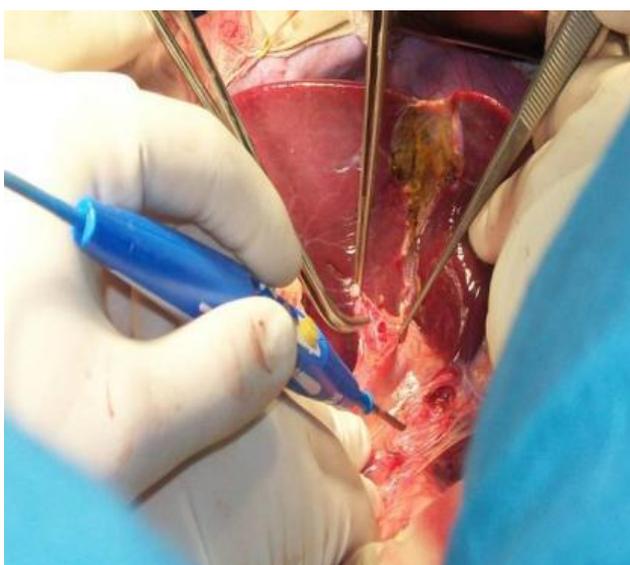


Рисунок 2.14-15. -Этапы трансплантации печени (операция на доноре)

Правую печеночную артерию и правую долевую ветвь воротной вены брали на тесьму. Паренхима I сегмента печени справа от нижней полой вены пересекалась по направлению к воротной вене с целью мобилизации правого желчного протока. Гемигепатэктомия справа предусматривает холецистэктомию. Ориентируясь на диафрагмальную поверхность печени проводили линию от точки между срединной и правой печеночными венами у места их впадения в нижнюю полую вену до правого печеночного протока,

поддерживая проведенной тесьмой. Рассечение паренхимы печени проводили при помощи биполярной коагуляции и ультразвукового диссектора-аспиратора CUSA.

После последовательного пережатия и пересечения правой печеночной артерии, правой ветви воротной вены, правой печеночной вены трансплантат помещали в посуду со льдом.

Культи сосудов реципиента ушивали непрерывным швом, устье артерии перевязывали лигатурой и дополнительно прошивали нитью Prolen 6.0. Устье желчного протока ушили рассасывающейся мононитью PDS 6.0. Контроль гемо- и билиостаза. Левую долю печени фиксировали восстановлением серповидной связки. После дренирования правого поддиафрагмального пространства дренажной трубкой рану послойно ушивали.

На этапе BACK-TABLE в лотке со льдом правую ветвь воротной вены печеночного трансплантата канюлировали и проводили гипотермическую перфузию консервирующим раствором Кустодиол (Custodiol) в объеме 2000 мл с гепарином, при необходимости совершали экстракорпоральную реконструкцию сосудов.



Рисунок 2.16. - BACK-TABLE обработка правой печеночной вены трансплантата

Правая доля печени взвешивалась, проводилась обработка сосудов трансплантата, и орган передавался для трансплантации. Длительность тепловой ишемии составила не более 15 минут. Холодовая ишемия длилась от 10 до 30 минут.

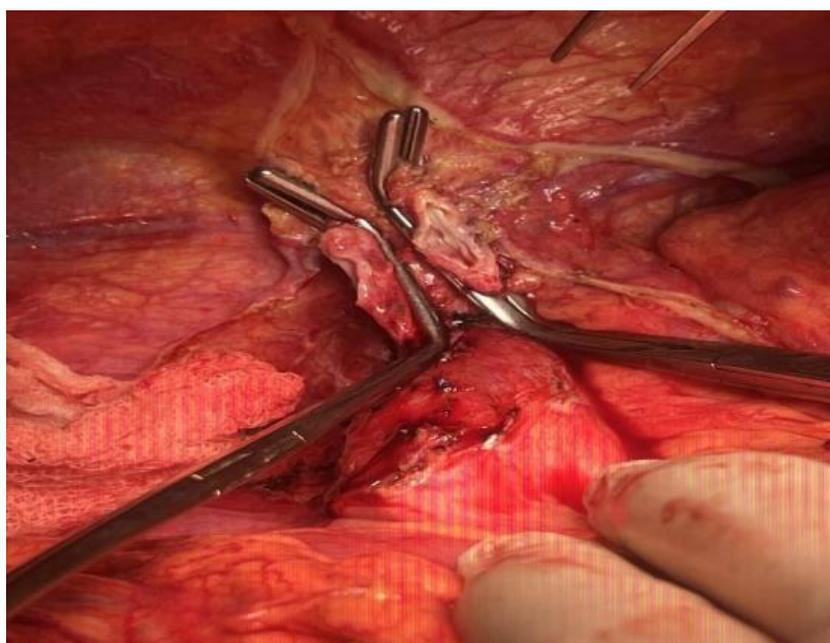


Рисунок 2.17. - Агепатический период (реципиент)

После гепатэктомии у реципиента сосудистый гепатикокавальный анастомоз формировали непрерывным швом с Prolene 4/0 по разработанной методике. Вторым по очередности создавали портальный анастомоз нитью Prolene 5/0 и проводили реперфузию трансплантата. После реваскуляризации печеночного трансплантата при необходимости осуществляли тщательный гемо- и билиостаз поверхности резекции и области анастомозов. Далее накладывали артериальный анастомоз конец в конец нитью Prolene 7/0- 8/0. После восстановления кровотока печеночный трансплантат приобретал розовую окраску.

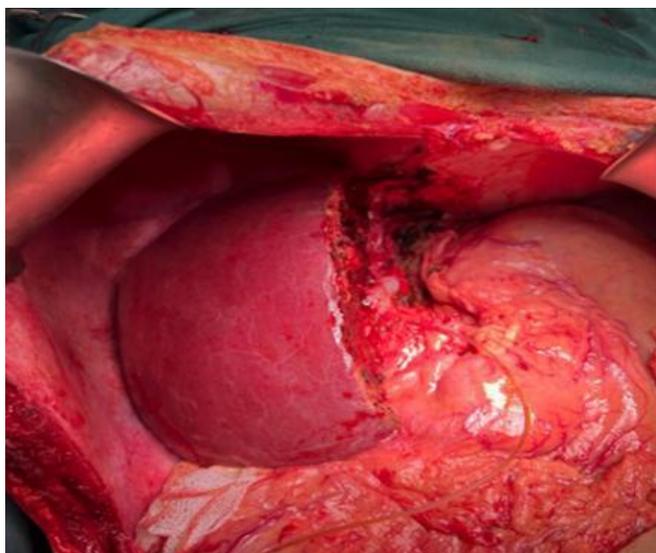


Рисунок 2.18. - Печеночный трансплантат после реваскуляризации

Билиарную реконструкцию осуществляли формированием гепатико-холедохо-анстомоза в 85% случаев, а при наличии нескольких протоков в 15% случаев создавали гепатико-еюноанастомозы на петле по Ру.

У реципиентов при наличии асцита асцитическую жидкость брали на биохимическое исследование и посев. При выраженном асците брали вены брюшной полости различного калибра для патоморфологического исследования.

2.6. Режим иммуносупрессии

Комбинация иммуносупрессивных препаратов, доступных в клинике, разнообразна, что допускает применение различных иммуносупрессивных протоколов.

С целью предотвращения кризов отторжения вводили Базиликсимаб в дозе 20 мг утром в день операции и повторно на 4 сутки. Глюкокортикоиды в виде 1000 мг метилпреднизолона внутривенно вводили интраоперационно. В раннем послетрансплантационном периоде реципиентам перорально назначалась базовая 3-х компонентная схема иммуносупрессия: Такролимус (Програф) или Циклоспорин (Неорал), микофенолаты (Селлсепт или Майфортик), преднизолон или метилпреднизолон. Индивидуальный подбор дозы препаратов базовой иммуносупрессии зависел от функции трансплантата и почек, уровня лейкоцитов, концентрации иммуносупрессантов в крови. Определяли концентрацию иммуносупрессантов 2 раза в неделю на анализаторе Architect 4000 фирмы Abbott (США).

Первый месяц после ТП терапевтической концентрацией Неорала в крови считали 200-250 нг/мл. При хорошей функции ТП первый год концентрацию поддерживали в пределах 150-200 нг/мл. Преднизолон назначался в дозе 0,8-1,0 мг/кг веса в сутки, с последующим снижением дозы. Третий компонент иммуносупрессии - Майфортик 720 мг утром и вечером два раза в сутки, или Селлсепт по 1000 мг два раза в сутки.

У реципиентов, принимающих такролимус определяли только базовую концентрацию, а у принимающих циклоспорин определяли базовую и пиковую концентрацию (C_0 и C_2) с интервалом 2 часа. Начало приема ингибиторов кальциневрина зависело от функции почек в раннем после трансплантационном периоде. Применение производных микофеноловой кислоты и их дозирование зависело от показателей лейкоформулы крови. В зависимости от диагноза дозу кортикостероидов постепенно снижали ко второму месяцу до 5мг или отменяли.

Интраоперационно и после трансплантации ведение реципиентов зависит от функционирования печеночного трансплантата. Возникновение ишемических-реперфузионных повреждений диагностировали по клинической картине, показателям билирубина, печеночных ферментов, глюкозы крови, и данным УЗДГ.

2.7. Ведение послеоперационного периода

В раннем послетрансплантационном периоде функциональную состоятельность и качество печеночного трансплантата оценивали по степени ИРП. Тяжесть ишемически-реперфузионного повреждения печеночного трансплантата оценивали по показателям маркеров продуктов ПОЛ и сдвигу интерлейкинов, глюкозы, КЩС в составе венозной крови через катетер, установленный в просвете печеночной вены трансплантата, ферментемии в течение первой недели после операции.

В палате интенсивной терапии продолжалась коррекция жизненно-важных функций и мониторинг состояния реципиентов и доноров, проводились диагностические процедуры, а также профилактика и коррекция осложнений.

Профилактика тромбо-образования интраоперационно и в отделении интенсивной терапии проводилась внутривенным введением гепарина через перфузор, далее низкомолекулярный гепарин (эноксапарин, фраксипарин), а на 7 сутки назначались дезагреганты (тромбоАСС, аспирин кардио по 100 мг).

Реципиентам, имеющим нарушения свертывания крови, внутривенно вводили СЗП (600-1200 мл в сутки), гипопроteinемия и гипоальбуминемия корригировалась инфузией 200 - 500 мл 20% раствора альбумина. Белковый обмен поддерживался сбалансированным парэнтеральным и последующим энтеральным питанием.

Для профилактики возникновения инфекционных осложнений парэнтерально вводили антибиотик меропенем из группы карбапенемов, или цефалоспорины IV поколения. При необходимости после определения чувствительности микрофлоры осуществляли смену препаратов.

Для предупреждения грибковой инфекции назначали флюконазол в/в капельно. В раннем послетрансплантационном периоде реципиентам с целью профилактики вирусных инфекций (ЦМВ, ВПГ и ВЭБ) перорально назначался противовирусный препарат Валганцикловир по 450мгх2 раза в сутки курсом от 3-х недель до 3месяцев, или внутривенно – ганцикловир в дозе 5 мг/кг/массы тела в сутки.

Реципиентам в раннем послеоперационном периоде обязательно назначали пантопрозол, или блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов в сочетании с антацидными и обволакивающими средствами для профилактики эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта. В раннем периоде после трансплантации и после выписки реципиенты наблюдались специалистами центра для динамического диспансерного контроля состояния реципиента и трансплантата. Послеоперационные осложнения были классифицированы по Clavien-Dindo.

В период госпитализации реципиентов после проведения операции трансплантации печени проводился ежедневный лабораторный контроль за клиническими, биохимическими, КЩС, и показателями свертывания крови. Иммунологический мониторинг и определение концентрации иммуносупрессантов проводились 2 раза в неделю, а после выписки амбулаторно 1 раз в 10 дней.

У реципиентов с асцитом асцитическая жидкость подвергалась биохимическому анализу, микроскопии и бактериологическому исследованию. Реципиентам после операции выполняли серологические исследования на определение наличия вирусных инфекций.

Реанимационная палата и отделение, где находились реципиенты, содержались в асептических условиях. Бактериологический мониторинг крови реципиентов, установленных сосудистых катетеров, отделяемого из брюшной полости, изолированные концы дренажных трубок, мочевого катетера, исследование отделяемого из дыхательных путей проводилось на 3-7 сутки. При повышении температуры тела реципиентам менялись антибактериальные препараты после выявления чувствительности. Бактериологическое исследование в специализированной лаборатории на селективных питательных средах и определение чувствительности к антибиотикам проводили на автоматическом микробиологическом анализаторе API систем.

2.8. Оценка функции трансплантата печени

Ранняя диагностика возникновения РДТП базировалась на следующих критериях: уровень билирубина на 7 сутки ≥ 170 мкмоль/л, международное нормализованное отношение (МНО) на 7 сутки ≥ 1.6 , максимальные показатели АЛАТ или АСАТ >2000 МЕ/мл.

РДТП у реципиентов после трансплантации правой доли печени была выявлена у 38 (31,6%) реципиентов.

Диагностика ИРП в первые минуты после трансплантации проводилась по анализу крови, полученной из правой печеночной вены по катетеру, установленному интраоперационно.

Исследование показателей свертывающей системы крови проводилась ежедневно, оценивали коагулограмму по уровню фибриногена, антитромбина-III, плазминогена, протромбинового индекса, АЧТВ; исследовали кислотно-щелочное состояние, газовый и электролитный состав крови.

Функция трансплантата оценивалась по биохимическому анализу крови: определяли уровень общего билирубина и его фракций, общего белка

и альбумина, глюкозы, холестерина, азотистых шлаков. Определяли уровень гемоглобина и форменных элементов крови в динамике, используя автоматический анализатор.

2.9. Статистическая обработка материала

Для статистической обработки материала использовалась программа «Statistica 10» (Stat Soft Inc., США). Соответствие выборок нормальному распределению оценивалось по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для количественных величин вычисляли среднее значение и стандартную ошибку, для качественных величин вычисляли доли (%). При сравнении количественных показателей между двумя независимыми группами использовался U-критерий Манна-Уитни, при сравнении более двух групп использовался H-критерий Крускала-Уоллиса. При парных сравнениях между независимыми группами по качественным показателям использовался критерий χ^2 , в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера, при множественных сравнениях использовался Q-критерий Кохрена. При парных сравнениях между зависимыми группами по количественным показателям использовался T-критерий Вилкоксона, при множественных сравнениях – ANOVA Фридмана. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава III. Клинико - социальная характеристика больных, имеющих показания трансплантации печени, в Республике Таджикистан

3.1. Обеспеченность населения республики Таджикистан трансплантацией печени

За последнее десятилетие, несмотря на разработку и внедрение современных методов лечения больных с заболеваниями печени, наблюдается увеличение численности больных циррозом печени в терминальной стадии [14,110,251]. Среди причин смерти по данным Всемирной организации здравоохранения, ЦП занимает восьмое место среди лиц в возрасте 35-64 лет экономически развитых стран мира он входит в число шести основных причин смерти [6,111,222,251].

Этиологическая структура цирроза печени значительно различается в зависимости от региона, что обусловлено культурными традициями, этническими особенностями, миграцией и другими факторами. К сожалению, в Республике Таджикистан на данный момент нет достоверных эпидемиологических данных о распространённости и смертности от заболеваний печени, особенно на их терминальных стадиях. Распространённость хронического вирусного гепатита В, в Таджикистане колеблется от 7 до 11% в зависимости от региона (Хатлонская область: 11%, Согдийская область: 8%, Горно-Бадахшанская область: 7%, город Душанбе: 8%). Распространённость хронического вирусного гепатита С среди здорового населения Таджикистана составляет 8,0%. В группах повышенного риска анти-НСV обнаружены в крови наркоманов (40,9%), медицинских работников (6,2%), беременных женщин (3,4%) и доноров крови (6,6%). По нашим данным, среди всех больных, госпитализированных в гепатологическом отделении Научно-исследовательского института гастроэнтерологии и терапевтических отделениях города Душанбе, а также областных больниц в 2011-2022 гг., количество больных ЦП ежегодно достигало 1880 человек [2,13].

Распространенность цирроза, выживаемость и продолжительность жизни цирротических больных в Таджикистане изучены у 1374 пациентов с ЦП; основными этиологическими причинами ЦП являются вирус гепатита В, вирус гепатита С и алкоголь. Заболеваемость вирусным циррозом в Таджикистане составляет 23,2 на 100 000 взрослого населения, что не отличается от аналогичного показателя в России и Западной Европе. Алкогольный цирроз и первичный билиарный цирроз встречаются в 10 и 5 раз реже, соответственно. Продолжительность жизни и 3-летняя выживаемость пациентов зависят от степени прогрессирования цирроза. При ЦП класса А отмечается самая высокая 3-летняя выживаемость с момента постановки диагноза - 79 %, по сравнению с 28 % при ЦП класса А [2,6,13].

Следовательно, по распространенности вирусного гепатита В Таджикистан относится к гиперэндемичным регионам мира. Большую угрозу жизни и здоровью населения республики представляют не только вирусоносители гепатита В, но и больные ГВ и дельта. Наиболее распространённой причиной развития цирроза печени (ЦП) в Республике Таджикистан является цирроз на фоне хронического гепатита С (ХГС), который встречается в 26% случаев. Вирус гепатита В (HBV) и сочетание HBV с HDV-инфекцией приводят к циррозу в 15% случаев [2,13]. Следующей по значимости причиной является алкоголь, на который приходится более 20% случаев ЦП. Циррозы печени при сочетании HCV-инфекции и алкогольной болезни составляют около 15%, криптогенные циррозы - 18%. На циррозы иной этиологии приходится примерно 5% случаев (рис. 1).

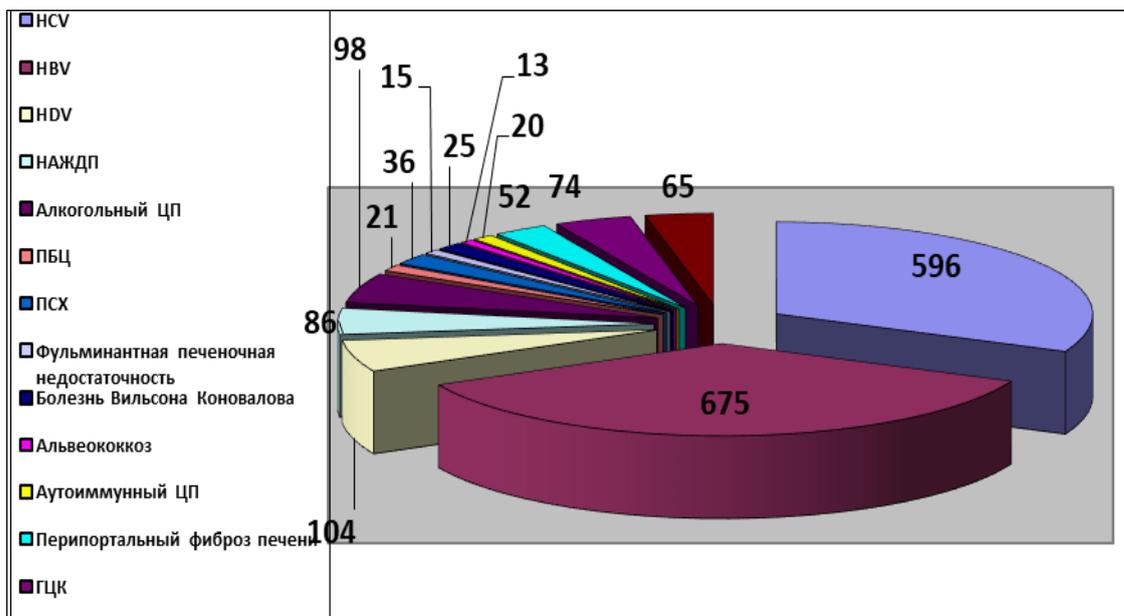


Рисунок 3.19. - Нозологическая структура заболеваний печени в РТ

В целом, статистически заметно растёт заболеваемость ЦП, что связано с улучшением выявляемости болезней печени и доступности медицинской помощи. Учитывая высокую распространённость вирусного гепатита, первичное обследование на наличие австралийского антигена (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С (anti-HCV) проводится у каждого пациента при обращении за любой медицинской помощью, а также при регистрации брака в ЗАГСе.

Среди различных комбинаций вирусов, вызывающих гепатит и цирроз печени, особый интерес представляют смешанные вирусные инфекции (HBV+HDV+HCV). Согласно статистике, такие смешанные инфекции чаще поражают молодых людей из группы высокого риска, включая наркозависимых, гомосексуалов, заключённых, лиц с насыщенной историей парентеральных вмешательств, а также медицинских работников.

Несмотря на значительное увеличение количества пациентов, нуждающихся в трансплантации печени, обеспеченность жителей Таджикистана высокотехнологической помощью значительно ниже остальных

стран. Причиной является различный экономический статус и особенности организации и финансирования здравоохранения.

После организации в 2011 году ННЦТО и ТЧ количество пациентов, которым проведена ТП, в РТ возрастает, но отсутствие посмертных донорских органов ограничивает объём трансплантаций и приводит к увеличению числа больных, ожидающих трансплантацию печени.

Заболеваемость ХДЗП возрастает из-за значительной распространенности хронических гепатитов среди населения трудоспособного возраста. Эта проблема социально-экономически значима, а терапия цирроза печени сложна и требует немалых материальных затрат.

По данным ВОЗ, в следующие 10-20 лет смертность от ХДЗП поднимется в 2 раза. Современный уровень высокотехнологической помощи в виде трансплантации и интенсивной терапии, не снижает уровень смертности при развитии печеночной недостаточности. В мире приблизительно 200 миллионов пациентов ХДЗП, и цирроз печени составляет около 30%.

Проведенное Международное исследование по распространению ЦП за 1990–2017 годы в мире 195 странах цирроз в 2017 году стал основанием 1,32 миллиона эпизодов смерти (440 000- женщин и 883 000 - мужчин), или 2,4% от тотального числа смертей. Смертность при ЦП по данным некоторых авторов составляет 22,0 на 100 тыс. населения. В Египте смертность от цирроза печени составляет 72,0–73,0 на 100 тыс. населения, и самый низкий показатель в Ирландии - 8,2 на 100 тыс. населения. Среди причин летальных исходов ЦП стоит на 8-м месте в США [6,14,222,244,251].

В экономически развитых странах смертность от алкогольного ЦП превосходит ЦП вирусной этиологии. Вирусный гепатит В, является главной причиной ХДЗП. От ЦП в России за год умирают 47,2 тыс. (2%) в год и ЦП

занимает 7-е место среди причин смерти. Вирусные гепатиты В, С, D и алкоголь являются основными причинами ЦП [6,13,111].

Для дальнейшего развития ТП в РТ актуален вопрос совершенствования амбулаторного звена гастроэнтерологической службы и проведение мероприятий своевременного выявления и оценка больных хроническими болезнями печени на наличие показаний и противопоказаний к ТП.

Потребность в ТП реально, по-прежнему, многократно превышает имеющиеся возможности проведения трансплантации печени. Именно трансплантация печени даёт возможность снижения смертности и существенного повышения качества жизни.

Актуальной задачей здравоохранения является внедрение в регионах программы медицинского обследования населения для раннего выявления больных ЦП и расширение амбулаторной службы на основе межгоспитального взаимодействия (рисунок 3.20). Таким образом, единственной системой учёта и регистрации данной патологии в Республике Таджикистан является регистр пациентов с заболеваниями печени, который ведётся комитетом статистики при Президенте. Эта система позволяет собирать информацию о диагностированных случаях заболеваний печени на всех стадиях и анализировать влияние различных этиологических факторов. Однако медицинские регистры отдельных учреждений не дают возможности составить полное представление о состоянии здоровья населения в целом, поскольку их данные ограничены только обращениями за медицинской помощью.

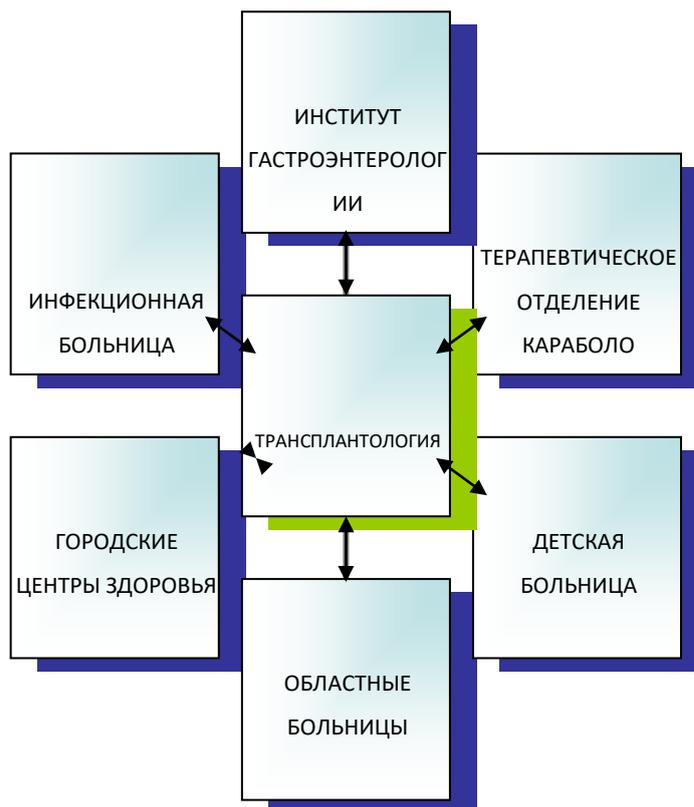


Рисунок 3.20. - Межгоспитальное взаимодействие с ННЦТО и ТЧ

Негативная тенденция ежегодного увеличения числа пациентов с циррозом печени объясняется не только отсутствием массового скрининга и длительным бессимптомным течением болезни, но и частым сочетанием нескольких патологий, которые усугубляют течение заболевания и ускоряют его прогрессирование. Внедрение в Республике Таджикистан комплексной системы раннего выявления больных с хронической печёночной недостаточностью, а также их регулярное наблюдение у гастроэнтеролога и трансплантолога является важным шагом. Это позволит проводить трансплантацию печени в оптимальные сроки, что значительно улучшит результаты лечения и повысит выживаемость пациентов.

3.2. Характеристика больных, которым была выполнена трансплантация печени от живого родственного донора

Подробное обследование больных, имеющих показания к ТП, необходимо для комплексной оценки тяжести состояния и прогнозирования результатов ТП.

Возраст оперированных больных (далее – реципиентов) варьировался от 15 до 67 лет (медиана 44 года). Среди исследуемых 120 реципиентов было 86 мужчин (71,7%) и 34 женщины (28,3%) (таблица 3.6).

Таблица 3.6. - Возрастно-половой состав реципиентов (n=120)

Пол	Возраст, лет				
	до 25	25-34	35-44	45-54	55 и более
Мужчины	28 (23,3%)	23 (19,2%)	21 (17,5%)	12 (10,0%)	2 (1,7%)
Женщины	8 (6,7%)	11 (9,2%)	9 (7,5%)	4 (3,3%)	2 (1,7%)
Всего	36 (30,0%)	34 (28,3%)	30 (25,0%)	16 (13,3%)	4 (3,3%)

Показания к трансплантации печени у взрослых пациентов включали следующие состояния: хронический вирусный гепатит С - 28 случаев (23,3%), цирроз печени, вызванный хроническим гепатитом В и D - 32 случая (26,7%), сочетанная инфекция HCV+HBV+HDV - 3 случая (2,5%).

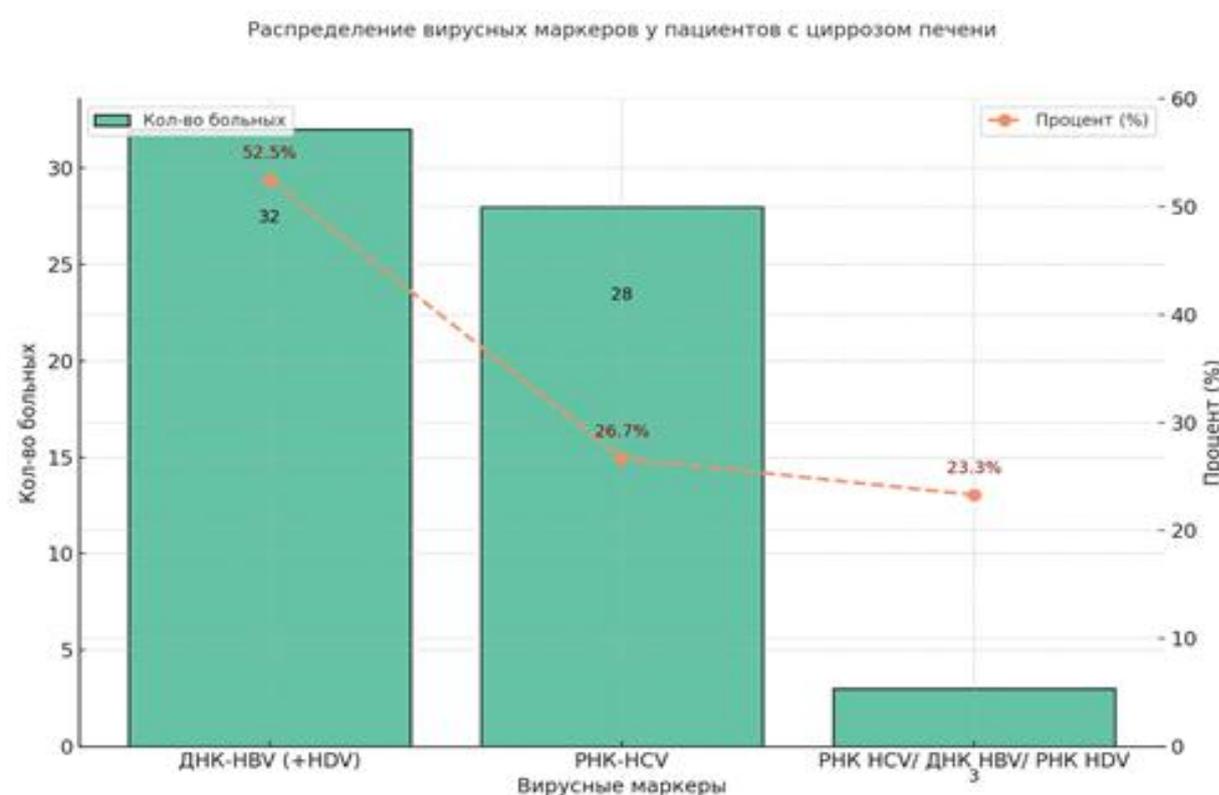


Рисунок 3.21. - Распределение вирусных маркеров среди реципиентов.

Продолжительность хронического диффузного заболевания печени от момента постановки диагноза до проведения операции варьировала от 3 месяцев до 6 лет.

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) - 16 случаев (13,3%), аутоиммунный гепатит - 6 случаев (5,0%), алкогольный цирроз - 7 случаев (5,8%), гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦР) на фоне вирусного цирроза - 10 случаев (8,3%), первичный склерозирующий холангит - 5 случаев (4,2%) и криптогенный цирроз - 13 случаев (10,8%).

Оценку тяжести состояния реципиентов перед операцией проводили по общепринтым шкалам Чайльд-Пью и MELD (таблицы 7,8).

Таблица 3.7. -Распределение реципиентов по шкале Чайльд-Пью (Child-Pugh)

Кол-во больных	Класс В (≥ 7- < 10 балл)	Класс С (≥ 10 баллов)
120 (100%)	52 (43,3%)	68 (56,7%)

По данным ученых, MELD ≥ 10 является рекомендацией для введения больных с терминальной стадией поражения печени в лист ожидания. Наши пациенты поступали в центр трансплантации с высокой оценкой по шкале MELD (> 35), с целью улучшения прогноза операции больным предлагалось проведение трансплантации печени при MELD ≥ 14 , но не всегда оказывалось возможным убедить гастроэнтерологов и врачей терапевтов, а также пациентов в целесообразности проведения ТП.

Таблица 3.8. - Оценка тяжести состояния реципиентов перед трансплантацией по шкале MELD (Model for End-stage Liver Disease, 2016)

Показатель MELD в баллах	Количество пациентов (n=120)
10–19	25 (20,8%)
20–29	67 (55,8%)
30–39	28 (23,3%)

Кроме того, больные обращались в центр трансплантации с тяжелыми осложнениями ЦП, такими как кровотечение из ВРВП и желудка, асцит, гепаторенальным синдромом и энцефалопатия, фульминантная печеночная недостаточность (таблица 9). К фульминантной печеночной недостаточности привели вирусные инфекции (гепатиты А, В) в 2 (1,7%), случаях и токсическое лекарственное поражение печени на фоне приема Альбендазола 800 мг (1 пациентка).

Таблица 3.9. -Осложнения цирроза печени, наблюдавшиеся у реципиентов

Осложнения цирроза печени	Количество больных
Резистентный асцит	55(45,8%)
Повторные кровотечения из ВРВП и желудка	37 (30,8%)
Печеночная энцефалопатия	50 (41,7%)
Желтушный синдром	54 (45,0%)
Портальная гипертензия	102 (85,0%)
Спленомегалия	102 (85,0%)
Варикозное расширение вен пищевода	93 (77,5%)
Гиперспленизм	40 (33,3%)
Гепато-пульмональный синдром	12 (10,0%)
Гепаторенальный синдром	6 (5,0%)
Кожный зуд	24 (20,0%)

Фактически, отсутствие трупного донорства и ограниченная доступность органов от живых доноров, замедляют проведение ТП, и повышают заболеваемость и смертность потенциальных реципиентов.

Время проведения операции ТП немаловажно, так как больные с терминальной стадией заболевания печени подлежат трансплантации до развития осложнений угрожающих жизни.

Наиболее частым осложнением заболевания является кровотечение из ВРВП как проявление портальной гипертензии. Данное осложнение является главной причиной смерти больных циррозом печени. 25 больных (21%) с кровотечением из ВРВП и желудка поступили в отделение интенсивной терапии и реанимации центра трансплантации и в реанимационное отделение Института гастроэнтерологии в тяжелом и крайне тяжелом состоянии. В условиях нашей республики по показаниям после диагностической ФЭГДС

пациентам проводилось комбинированное лечение с применением вазоактивных лекарственных средств, антибактериальных препаратов, дополненное эндоскопическим лигированием у 12(10%) больных.



Рисунок 3.22-23. - Варикозное расширение вен пищевода у реципиентов

Трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт (TIPS) - процедура формирования анастомоза между воротной и печеночной веной с применением ангиохирургической техники оправдана для вторичной профилактики кровотечений из ВРВП и лечения при рефрактерном к медикаментозной терапии асцита у пациентов с циррозом печени. Данная процедура в нашей республике недоступна.

Баллонная тампонада (зондом Блекмора) использована в 13 (10,8%) случаях, была эффективна для временной остановки кровотечения, и применена в тех регионах, где невозможно быстрое проведение эндоскопического лигирования варикозно-расширенных вен пищевода. Эта процедура способствовала стабилизации пациента на время, необходимое для проведения транспортировки. Комбинированное эндоскопическое и

фармакологическое лечение привело к лучшему контролю кровотечения, чем одно лишь эндоскопическое лечение.

Следовательно, подготовка реципиента для ТП проводилась совместными усилиями врачей смежных специальностей, наблюдающих за пациентами. Решение принималось коллективом специалистов ННЦТОиТЧ, в который входили гепатологи-трансплантологи, хирурги-трансплантологи, анестезиологи, врачи отделения интенсивной терапии, кардиологи и другие специалисты. В этой связи особую актуальность приобретают вопросы выявления и своевременной коррекции сопутствующих патологических состояний.

3.3. Сопутствующие заболевания у реципиентов

Адекватная поддержка пациентов с хронической печёночной недостаточностью требует проведения мониторинга сопутствующих заболеваний, оценки их клинического течения, тяжести и прогноза в долгосрочной перспективе.

Все потенциальные кандидаты на ТП прошли полное многопрофильное обследование для исключения/выявления сопутствующих заболеваний. Тенденция к увеличению числа кандидатов на трансплантацию связана с улучшением диагностики и с изменением эпидемиологии поражений печени. Решение о проведении трансплантации у кандидатов с сопутствующими заболеваниями должно приниматься после всестороннего рассмотрения на многопрофильном консилиуме специалистов.

Таблица 3.10. - Структура сопутствующих патологий у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, которым выполнена трансплантация в 2012-2022г.г.

Диагноз	Больные/возраст(лет)				
	Абс	%	≤18	19-44	45-65
Сахарный диабет II-го типа	6	5,0		2	4
Артериальная гипертензия	12	10,0		3	9
Стенокардия	9	7,5		3	6
Артериальная гипотензия	45	37,5	12	25	8
Поражение периферических сосудов	14	11,7	1	9	4
Анемия	58	48,3	18	25	15
Пневмония	28	23,3	6	14	8
Патология щитовидной железы					
Диффузно-токсический зоб	23	19,2	13	8	2
Узловой зоб	8	6,7	2	4	2
Кистозный зоб	4	3,3	1	2	1
Хронический гастрит	80	66,7	8	40	32
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	24	20,0	1	15	8
Хронический панкреатит	75	62,5	4	33	38
Патология желчевыводящих путей	15	12,5	6	4	5
Хронический пиелонефрит	25	21	8	7	10
Поликистоз почек	3	2,5	-	1	2
Мочекаменная болезнь	11	9,2	2	5	4
Остеопороз	19	16	3	9	7
Хронический эндометрит	21	17,5	-	12	9

Обследование сердечно - сосудистой системы с целью выявления патологии включало ЭКГ и ЭхоКГ. Реципиентам с риском сердечно-сосудистых заболеваний (возраст старше 50 лет, табакокурение) для

выявления бессимптомной ишемической болезни сердца (ИБС), проводилась сердечно-легочная проба с физической нагрузкой. Выносливость при выполнении упражнений была заметно понижена, при этом увеличение сердечного выброса наблюдалось у 14 (11,7%) больных циррозом печени. Таким пациентам проводился фармакологический стресс-тест, консультация кардиолога с заключением, а также последующее наблюдение. Наиболее часто диагностировались следующие сердечно-сосудистые заболевания: артериальная гипотензия у 45 (37,5%) больных, стенокардия у 9 (7,5%), сердечная недостаточность у 8 (6,7%), артериальная гипертензия у 12 (10%) и поражение периферических сосудов у 14 (11,7%) реципиентов.

Исследование дыхательной системы у реципиентов включало рентгенографию грудной клетки и спирометрию. Следует отметить, что гепатопульмональный синдром был выявлен у 12 (10%) пациентов с циррозом печени. У 5 (4,1%) больных с гипоксемией потребовалась оксигенотерапия и консультация пульмонолога. Трансплантация печени является радикальным решением, поскольку после операции шунты закрываются, что способствует улучшению состояния пациентов.

У пациентов с циррозом печени (ЦП), имеющих сопутствующую почечную недостаточность, риск смерти увеличивается в 7 раз, и в первые месяцы после трансплантации печени (ТП) 50% из них погибают. Гепаторенальный синдром был диагностирован у 6 (5%) реципиентов. Сопутствующие заболевания почек включали пиелонефрит у 25 (21%) пациентов, мочекаменную болезнь у 11 (9,1%), и поликистоз почек у 3 (2,5%) больных.

Хронический эндометрит был диагностирован у 21 (17,5%) реципиенток с помощью ультразвукового исследования и подтверждён бактериальным микроскопическим анализом выделений из влагалища и цервикального канала.

У 60% пациентов с терминальной стадией заболевания печени наблюдаются нарушения питания, особенно высокий риск у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) менее 18,5 кг/м² - таких было 50 (41,7%). Оценка общего состояния и питательного статуса пациентов с терминальной стадией поражения печени требует специфических методов обследования. Коррекция питания перед ТП является сложной задачей, так как подбор адекватной диеты проблематичен. Ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) наблюдалось у 18 (15%) реципиентов, нормальная масса тела - у 52 (43,3%).

У пациентов с ожирением и метаболическим синдромом часто встречается сахарный диабет. Сахарный диабет второго типа был выявлен у 6 (5%) реципиентов перед ТП путём определения уровня гликозилированного гемоглобина, сахара крови натощак, инсулина и С-пептида. Также оценивались уровни липидов для диагностики дислипидемии (холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП). Пациентам проводились консультации эндокринолога и кардиолога. Уровень гликозилированного гемоглобина за последние три месяца позволяет оценить долгосрочные результаты контроля гликемии. Прогноз ухудшается у пациентов с сахарным диабетом при прогрессировании макро- и микроангиопатий. Так как Таджикистан является эндемической зоной патологии щитовидной железы, среди 120 реципиентов диффузный зоб выявлен у 23 (19%), узловой зоб 8 (6,7%), кистозный зоб 4 (3,3%). Эти больные находились на лечении и диспансерном наблюдении у эндокринолога.

Остеопороз у пациентов с циррозом печени, особенно при хроническом холестазах, был выявлен у 19 (16%) пациентов, что свидетельствует о высокой распространённости костных нарушений в этой группе. Денситометрия позволила не только выявить остеопороз, но и оценить риск патологических переломов, что дало возможность начать профилактические мероприятия ещё до трансплантации печени. Поражения костей чаще диагностировались у женщин - 13 (10,8%) пациентов, тогда как

среди мужчин это состояние отмечено у 6 (5%). Данное обследование имеет особое значение, так как после трансплантации печени реципиенты часто получают глюкокортикоиды, что может способствовать ухудшению уже существующих костных изменений или развитию нового остеопороза. Таким образом, своевременное выявление и лечение остеопороза в дотрансплантационном периоде помогает минимизировать осложнения, связанные с потерей костной массы после трансплантации.

Пациенты с циррозом печени восприимчивы к инфекциям, и инфекционным осложнениям, поэтому обследование на инфекции необходимо для диагностики острой или хронической инфекции, проведения лечения до ТП и профилактики инфекционных осложнений после ТП на фоне иммуносупрессивной терапии.

При обращении в центр всем кандидатам на трансплантацию и потенциальным донорам проводился скрининг на антитела к ВИЧ-1 и ВИЧ-2, реакцию Вассермана (RW), серологические маркеры вирусов гепатита В (HBV), С (HCV), D (HDV), антитела к вирусу гепатита А (HAV), цитомегаловирус, а также выполнялась рентгенография грудной клетки. Потенциальные доноры также проверялись на наличие *Mycobacterium tuberculosis*, вируса Эпштейна-Барр, ВПГ I-II типов, проведение посева мочи, анализа кала, мазка из носовой полости и пазух. Дополнительно проводился осмотр стоматолога и гинеколога. При обследовании доноров и реципиентов применялись современные молекулярно-генетические методы диагностики GeneXpert/RIF, продвинутой технологии диагностики туберкулеза.

В связи с пандемией новой коронавирусной инфекции с начала 2021-го года всем парам, готовящимся к ТП, проводили ПЦР диагностика вируса SARS-CoV-19. Рентгенография грудной клетки проводили с целью тщательного исключения или выявления туберкулеза, а также, с 2021 постковидных изменений в легких.

Пневмония была выявлена у 28 пациентов (23,3%). У реципиентов с хроническими заболеваниями печени часто встречались грибковые поражения лёгких, кишечника, а также кандидемия.

Кандидаты на трансплантацию и доноры также проходили обследование на наличие психических заболеваний и зависимостей, включая консультацию психиатра. В случаях печёночной энцефалопатии проводилось нейропсихологическое тестирование, МРТ головного мозга и электроэнцефалография.

Анемия наблюдалась у 58 (48,3%) пациентов с циррозом печени, связанная со спленомегалией, гиперспленизмом и панцитопенией. Тяжёлые формы анемии после кровотечений из варикозных вен пищевода (ВРВП) диагностировались у 25 реципиентов, уровень гемоглобина ниже 70 г/л отмечался у 21%. Лечение анемии включало использование препаратов железа и эритропоэтина. При тяжёлых анемиях проводились гемотрансфузии.

Заболевания желудочно-кишечного тракта были выявлены у большинства пациентов - 104 (87%): хроническое воспаление слизистой желудка у 80 (66,7%), язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки у 24 (20%). Дискинезия желчевыводящих путей наблюдалась у 15 (12,5%) больных, а заболевания поджелудочной железы - у 75 (62,5%), что было подтверждено ультразвуковыми исследованиями и лабораторными данными.

Таким образом, можно отметить значительную соматическую нагрузку у пациентов с циррозом печени. Высокая частота сопутствующих заболеваний и их значительное влияние на прогноз подчёркивают необходимость проведения тщательного комплексного обследования, профилактических мер и лечения различных патологий внутренних органов.

ГЛАВА IV. Оптимизация венозного оттока при трансплантации печени от живого донора

4.1. Общая характеристика исследуемых групп

Недостаток донорских органов от посмертных доноров привёл к повышенному интересу к трансплантации фрагмента печени от живого донора. Пересадка правой доли печени взрослому пациенту может удовлетворить его метаболические потребности и избежать синдрома малого трансплантата. Одной из ключевых задач при трансплантации печени от живого донора является обеспечение полноценного венозного оттока из пересаженного органа, так как его обструкция может вызвать недостаточность трансплантата [19,59,176,261].

Тем не менее, недостаточность размера трансплантата левой доли представляет большой риск развития синдрома малого размера трансплантата у реципиента. Основная проблема выбора правой доли была сосредоточена на его безопасности для донора и необходимости включения средней печеночной вены в трансплантат во избежание нарушения оттока правого переднего сегмента, что необходимо для идеальной функции трансплантата [114,124, 130,197].

Вариабельность венозного оттока встречается в 30 процентах трансплантаций печени от живого донора. Поэтому использование ауто трансплантатов вен считается необходимым для восстановления венозного оттока при трансплантации правой доли печени. Правая печёночная вена имеет множество вариантов расположения относительно нижней полой вены. Поддержание адекватного венозного оттока трансплантата и отсутствие перегиба или чрезмерного натяжения в области гепатикокавального анастомоза являются важнейшими условиями успешной трансплантации фрагмента печени. Даже небольшое сужение гепатикокавального анастомоза может вызвать нарушение венозного оттока, дилатацию внутрипаренхиматозных отделов печёночной вены, турбулентный

поток и замедление пристеночного кровотока, что недопустимо при трансплантации печени [18, 82,125,139,285].

Дренаж коротких печеночных вен, притоков средней и нижней правой печеночной вены трансплантата печени, возможно, не менее важен, чем средней печеночной вены, однако для полноценной функции трансплантата правой доли в первую очередь необходим адекватный дренаж ствола правой печеночной вены [5,59,154,261]. Представленный раздел научного исследования охватывает разработку методов реконструкции правой печеночной вены с целью оптимизации венозного оттока от трансплантата.

За период с января 2012 по 2023год в Национальном научном центре трансплантации органов и тканей человека Республики Таджикистан было выполнено 120 трансплантаций печени с использованием трансплантатов правой доли печени без средней печеночной вены от живых доноров.

Из 120 печеночных трансплантатов 88 (73,3%) имели по одной артерии и вене, вариантная афферентная сосудистая анатомия встречалась у 32 (26,7%) трансплантатов.

В нашем исследовании атипичная анатомия печеночных вен была выявлена с помощью мультidetекторной компьютерной томографии (МСКТ) в 38 случаях (31,7%); были визуализированы множественные печеночные вены, которые отходили из правой доли печени. Когда данные МСКТ-венографии сравнивались с интраоперационными результатами, правая, средняя и левая печеночные вены были определены правильно (см.Рисунок 3).

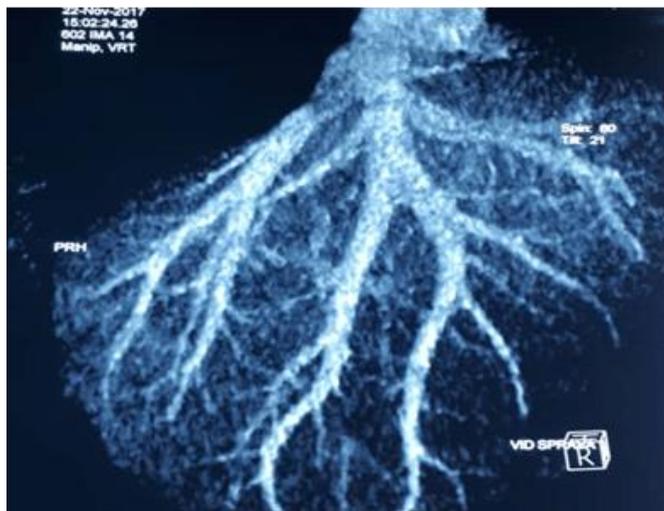


Рисунок 4.24. - МСКТ – венозная фаза исследования донорской печени.

Точность обнаружения ветвей магистральных печеночных вен диаметром 5 мм и более составляет 86,2%. Результаты данного исследования также показывают точность обнаружения дополнительных и мелких печеночных вен в фазе МСКТ-венозной визуализации собственных печеночных вен донора не менее 83,5%, что согласуется с данными литературы.

В исследуемую группу (группа А) вошли 38 (31,7%) доноров правой доли печени с вариантной анатомией правой печёночной вены, у которых применялся метод венозной пластики реципиентам при трансплантации. Контрольная группа включала 40 (33,3%) наблюдений, в которых венозная пластика не проводилась.

4.2. Способ пластики правой печеночной вены реципиента

Использование инновационных технологий в диагностике, предоставляет новые возможности для изучения анатомии печени и прогнозирования вариантов сосудистой реконструкции при трансплантации печени живого донора. Существует несколько методик элонгации и расширения печёночных вен, причём наиболее распространённым подходом является использование правой печёночной вены реципиента. Реконструкция

правой печёночной вены у реципиента проводится при ТПЖД в условиях агепатического периода.

В ходе нашего исследования разработан метод венопластики правой печеночной вены и её устья в нижней полой вене для предупреждения обструкции венозного оттока. Реконструкция притоков средней печеночной вены в трансплантате правой доле печени широко обсуждается в многочисленных исследованиях, однако, адекватный дренаж правой печеночной вены не менее важен для сохранения целостности и функции трансплантата правой доли.

Всем донорам выполнялась правосторонняя гемигепатэктомия. При этом соблюдались основные принципы хирургии живых родственных доноров, которые должны отвечать критериям безопасности хирургического вмешательства и необходимости получить жизнеспособный трансплантат с приемлемым анатомическим вариантом кровоснабжения при операции у реципиента.

При гепатэктомии у реципиента проводится интрапаренхиматозное выделение правой печеночной вены с учётом возможности проведения ее аутопластики с расширением кульги.

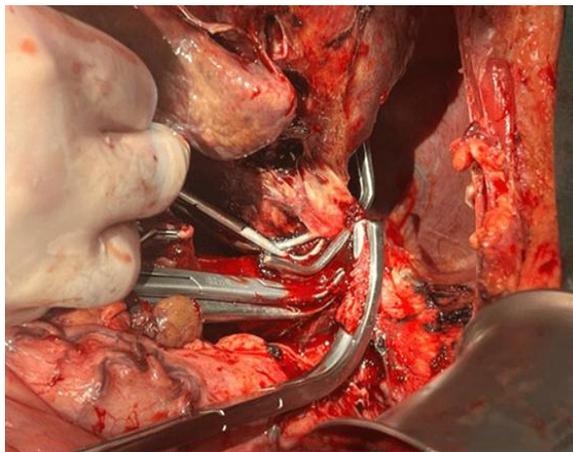


Рисунок 4.25-4.26. - Интраоперационная фотография, этап интрапаренхиматозного выделения правой печеночной вены реципиента.

Гепатикокавальный анастомоз у реципиентов был выполнен по клинически разработанной методике. Техника включала реконструкцию устья правой печеночной вены реципиента для создания широкого соединения, последующее иссечение нижнего угла и нижней полой вены в нисходящем направлении и ушивание дефекта лоскутом из задней стенки правой печеночной вены реципиента с использованием нити Prolene 5/0. Сформированное устье адекватно (конгруентно) по площади устью правой печеночной вены трансплантата после рассечения его угла с целью расширения. Анастомоз накладывался непрерывным швом нитью Prolen 4/0. Вовремя гепатэктомии у реципиента правая печеночная вена тщательно выделяется интрапаренхиматозно максимально на протяжении от 1 до 2 см от устья (рис. 3).

После гепатэтомии и проверки герметичности нижней полой вены, ушивали культю средней и левой печёночных вен непрерывным швом Prolen 4/0.

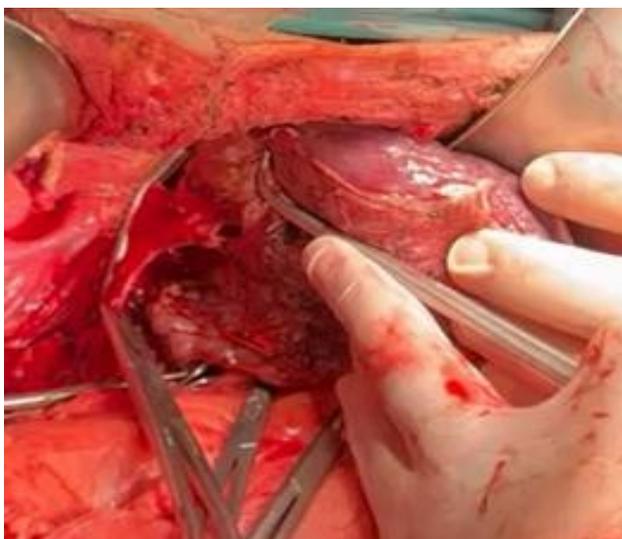


Рисунок 4.27-4.28. - Методика сохранения культи правой печеночной вены

Вариант впадения правой печеночной вены реципиента на заднебоковую поверхность нижней полой вены встречался в 6 (5%) случаях, потребовалась мобилизация задней стенки нижней полой вены. На этапе проведения гепатэктомии интрапаренхиматозно выделялась правая печеночная вена реципиента, которая затем использовалась для реконструкции и расширения гепатикокавального анастомоза у 38 (31,7%) больных. Возникающие дефекты от впадения мелких вен в культю правой печеночной вены ушивали шовным материалом Prolen 5/0. Проверяли герметичность культи (рис.5). Для расширяющей пластики анастомоза используется культя правой печеночной вены реципиента протяжённостью 1,5см за счёт её задней стенки.

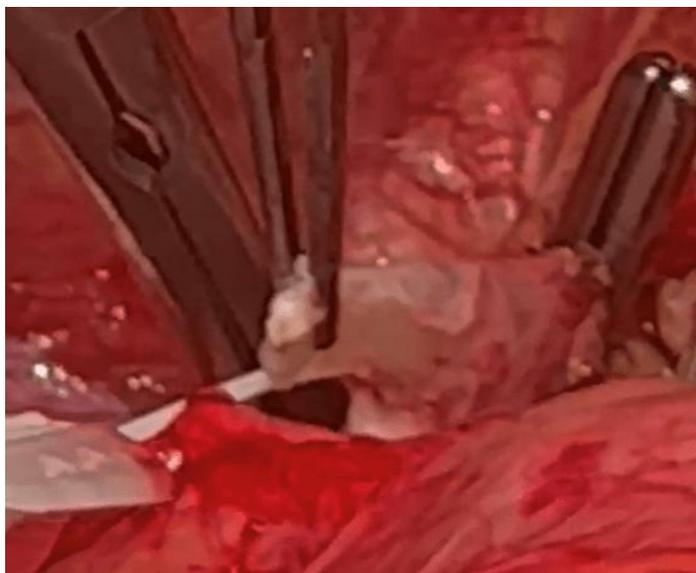


Рисунок 4.29. - Проверка герметичности культи правой печеночной вены реципиента.

После гепатэктомии производится рассечение печеночной вены по верхней поверхности (рис.30). Затем выполняется рассечение задней стенки правой печеночной вены на протяжении 2 см с образованием лоскута для последующей пластики (рис.31).

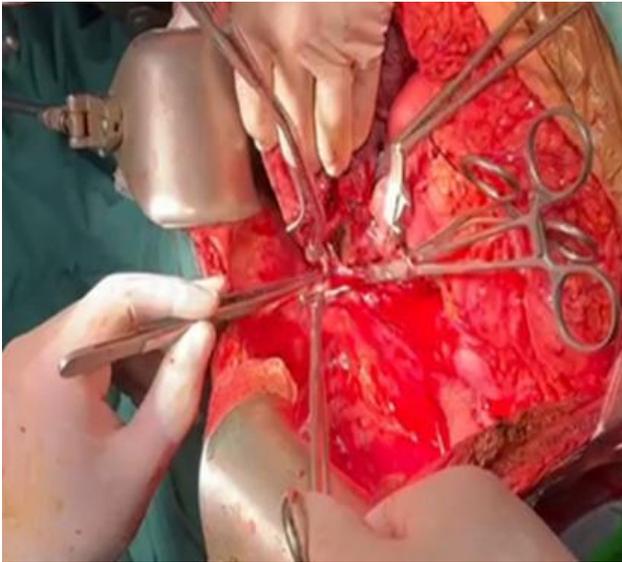


Рисунок 4.30-4.31. - Метод расширения устья правой печеночной вены реципиента.



Рисунок 4.32-4.33. - Рассечение задней стенки правой печеночной вены с образованием лоскута.

Для создания широкого отверстия правой печеночной вены со стороны реципиента добавляется разрез стенки нижней полой вены по направлению вниз. Далее край образовавшегося лоскута сшивается с краем образовавшегося окна в нижней полой вене непрерывным швом нитью Prolen 5/0 (рис.4.35).

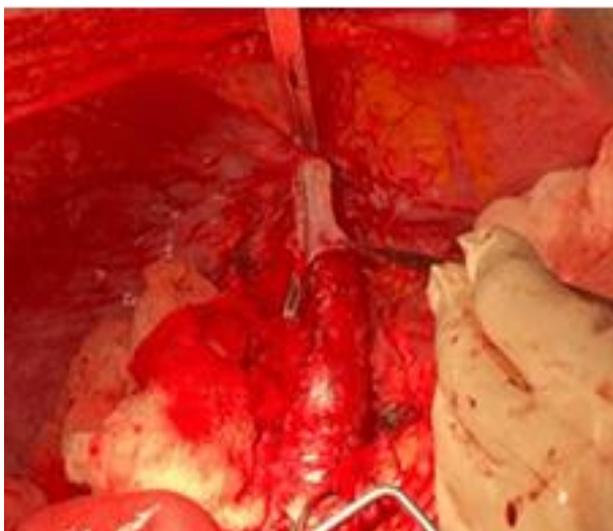


Рисунок 4.34- 4.35. - Окончательный вид устья правой печеночной вены реципиента после реконструкции

Выполненная таким образом кавопластика приводит к созданию эллипсоидного отверстия в нижней полой вене, примерно в 1,5-2 раза превышающего диаметр донорской правой печеночной вены.

При укладке трансплантата не суживается просвет анастомоза, как обычно наблюдается при стандартном анастомозе с короткой правой печеночной веной, визуально не деформируется, не наблюдается его натяжение и перекрут. Трансплантат всегда меньше стандартного объема печени, поэтому важна методика укладки трансплантата в брюшную полость. После укладки трансплантата в правое поддиафрагмальное пространство донорская правая печеночная вена рассекается по направлению вниз на необходимом протяжении.

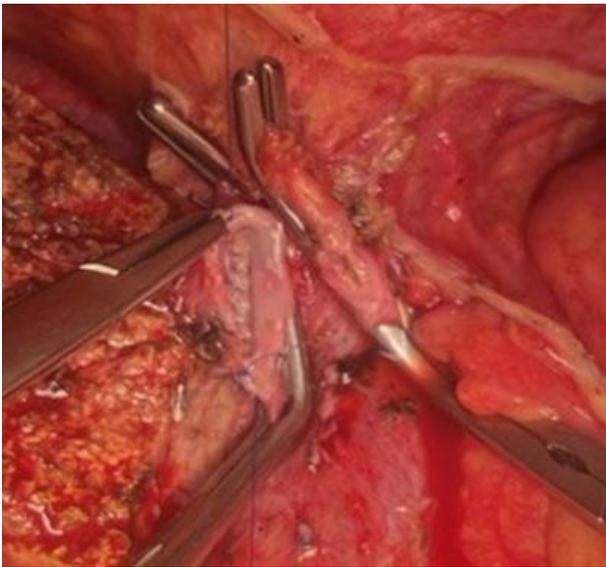


Рисунок 4.36- 4.37. - Укладка трансплантата. Рассечение донорской правой печеночной вены.

Расширенная таким методом вена трансплантата анастомозируется с широким окном, образованным в нижней полой вене реципиента после пластики, по типу «конец в бок» непрерывным швом нитью Prolen 5/0 (рис. 11).

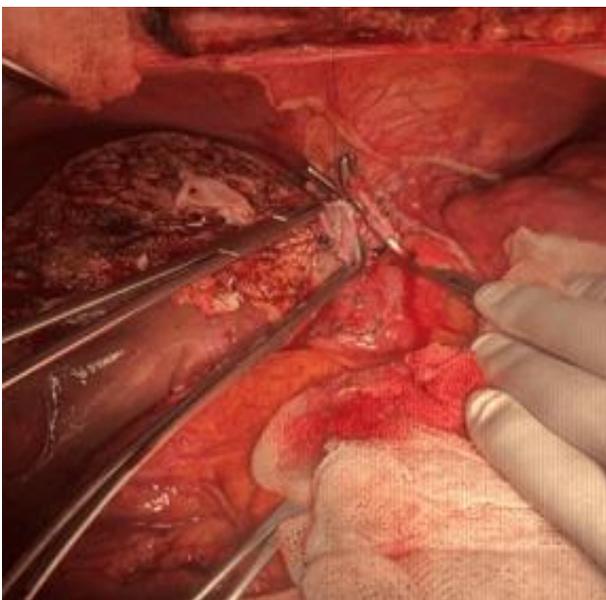


Рисунок 4.38-4.39. - Начало формирования гепатикокавального анастомоза

Применение данной техники, существенно уменьшает вероятность сужения гепатикокавального анастомоза. Получен Патент № ТЈ 1180 «Способ трансплантации правой доли печени от живых родственных доноров» от 13 апреля 2021 г.

При выполнении анастомоза без применения пластики плоскость диссекции трансплантата печени прилегает непосредственно к нижней полой вене. В процессе регенерации трансплантат печени увеличивается во всех направлениях в ограниченном правом поддиафрагмальном пространстве. В таких условиях анастомоз правой печёночной вены может подвергнуться сдавлению или даже окклюзии, а также возможно сдавление нижней полой вены с дорсальной стороны.

Таким образом, реконструкция зоны гепатикокавального соустья при трансплантации правой доли печени является технически сложной задачей. Индивидуальная стратегия для отдельных лиц может быть необходимой в зависимости от наличия показаний к применению данной методики. Соответствующая длина реконструируемой правой печеночной вены реципиента является необходимым условием для обеспечения в ходе имплантации правой доли печени адекватной длины и ширины анастомоза. Предложенный метод реконструкции является лучшим вариантом, чем растянутый короткий анастомоз, для предотвращения нарушений оттока, обструкции и последующего нарушения функции трансплантата печени и, возможно, её потери.

При выполнении анастомоза без применения пластики плоскость диссекции трансплантата печени прилегает непосредственно к нижней полой вене. В процессе регенерации трансплантат печени увеличивается во всех направлениях в ограниченном правом поддиафрагмальном пространстве. В таких условиях анастомоз правой печёночной вены может подвергнуться сдавлению или даже окклюзии, а также возможно сдавление нижней полой вены с дорсальной стороны. Безопасность метода расширения и удлинения

правой печеночной вены реципиента, а также эффективность данной методики позволяют рекомендовать его более широкое применение.

Применение предложенной методики реконструкции правой печеночной вены не увеличивает риск развития кровотечения по линии швов что доказывается при рассмотрении хирургических осложнений в нашем исследовании.

Положительные стороны элонгации и расширения анастомоза при пластике были установлены в случаях возникновении кровотечения. Улучшился доступ к анастомозам за счёт увеличения мобильности трансплантата, что способствовало легче управиться с кровотечением.

Таким образом, при правильном техническом выполнении расширения и элонгации правой печеночной вены улучшаются непосредственные результаты трансплантации печени.

4.3. Оценка функции гепатикокавального анастомоза.

Интраоперационная оценка герметичности сформированного анастомоза и области реконструкции оценивалась визуально по появлению или отсутствию кровотечения из линии сосудистых швов.

Из 38 проведенных реконструкций в 3 (7,9%) случаях при ревизии и контроле гемостаза обнаружено кровотечение из области реконструкции, которое остановлено наложением одного узлового шва Prolen 5/0. Из области гепатико-кавального анастомоза выявлены 4 (10,5%) случая кровотечений, которые также остановлены наложением одного узлового шва нитью Prolen 5/0.

Достоверность функции образованного гепатикокавального анастомоза оценивали по цвету и консистенции трансплантата печени (тургор). Во время операции были проведены доплеровские тесты для визуализации кровотока

через воротную вену (ВВ) и печеночную артерию (ПА) трансплантата. Осложнений со стороны гепатико-кавального анастомоза в виде нарушения оттока в наших наблюдениях не было. Данные результаты дают основания полагать, что избранная стратегия и техника реконструкции гепатикокавального анастомоза является обоснованной.

Нарушенный венозный отток приводит к неоптимальной функции трансплантата печени и, в конечном итоге, к недостаточности трансплантата и его утрате. Ультразвуковых отклонений в области гепатикокавального анастомоза у реципиентов не наблюдалось. Венозный дренаж печеночного трансплантата так же важен, как и приток артериальной и портальной крови для целостности и функции трансплантата. Уникальные функционально-анатомические характеристики венозного оттока необходимо учитывать для получения оптимальных результатов трансплантации правой доли печени.

4.4. Расположение печеночного трансплантата в брюшной полости

Среди аспектов трансплантации от ЖД вопрос оптимальной укладки трансплантата в брюшной полости реципиента занимает особое место. При выполнении реконструкции и наложении гепатико-кавального анастомоза по нашей методике нарушений кровообращения печёночного трансплантата не наблюдалось.

При недостаточной длине правой печеночной вены и артерии трансплантата, после сшивания раны брюшной стенки возможно нарушение кровотока вследствие сдавления сосудов. Печеночный трансплантат визуально приобретает синюшную окраску, пальпаторно повышается тургор. Вследствие неадекватной укладки печеночного трансплантата происходит нарушение оттока венозной крови, за счёт ротации или изгиба гепатикокавального соустья, приводит к подъёму венозного давления, полнокровию внутрипеченочных ультраструктур, что сопровождается стазом венозной крови.

Из-за отсутствия фиксации в брюшной полости печёночный трансплантат во фронтальной и сагитальной плоскостях остаётся подвижным. Тем не менее благодаря оптимальности длины и ширины гепатикокавального анастомоза удаётся обеспечить правильное расположение органа, и создания дополнительного пространства между диафрагмой и печеночным трансплантатом, что позволяет избежать препятствий для венозного оттока.

Нарушение внутриорганного кровотока способствует нарушению функции печеночного трансплантата. В последствие, перенесенная ишемия осложняет ранний посттрансплантационный период и влияет на развитие ранней дисфункции трансплантата и выживаемость. Диагностика данного осложнения затруднительна при проведении доплерографического исследования. Путь решения данной проблемы, заключается в повторном оперативном вмешательстве, после проведения предварительных диагностических мероприятий.

При укладке печёночного трансплантата недостаточная длина и ширина задней стенки правой печёночной вены может стать единственным объективным препятствием для его правильного положения, и позволяет избежать перегибов анастомоза. Решение о необходимости гепатикокавальной реконструкции принимается индивидуально, в зависимости от особенностей конкретного случая.

Таким образом, правильный выбор метода реконструкции гепатикокавального анастомоза с учётом архитектоники сосудов донорского органа и правой печёночной вены реципиента, а также качественное его выполнение существенно снижает риски осложнений. Эфферентная реконструкция правой печёночной вены реципиента в её дистальном отделе с использованием собственного лоскута, эффективный и безопасный способ достижения оптимальной укладки трансплантата и обеспечения его адекватной перфузии является одним из основных факторов успешной трансплантации правой доли печени.

4.5. Характеристика хирургических осложнений в группах

При трансплантации правой доли печени от живого донора с использованием гепатикокавальной реконструкции хирургические интраоперационные осложнения, такие как кровотечения, возникали в четырёх случаях. Следует отметить, что после наложения портального анастомоза и восстановления кровотока наблюдалось незначительное кровотечение из области реконструированной вены. Это было вызвано недостаточной герметичностью в месте пластики сосуда по линии шва. Развившиеся осложнения в посттрансплантационном периоде представлены в таблице 11.

Таблица 4. 11. - Послеоперационные осложнения у больных исследуемых подгрупп

Показатели	Группа А (n=38)		Группа В (n=40)		P
	Абс	%	Абс	%	
Частота развития поддиафрагмальных гематом	2	5,3	5	12,5	<0,05
Оперировано по поводу гематом	1	2,6	2	5,0	>0,05
Тромбоз вены трансплантата	0	0,0	0	0,0	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

В группе А частота развития поддиафрагмальных гематом составила 5,3% (2 случая), тогда как в группе В данный показатель был выше и составил 12,5% (5 случаев), при этом статистически значимая разница между группами отмечена ($p < 0,05$). Повторное хирургическое вмешательство по поводу гематом потребовалось одному пациенту в группе А (2,6%) и двум пациентам в группе В (5,0%), однако различия между группами по этому показателю статистически незначимы ($p > 0,05$). Тромбоз вены трансплантата отсутствовал в обеих группах (0 случаев, 0,0%), что свидетельствует об отсутствии различий по данному параметру между группами.

Послеоперационные осложнения у больных исследуемых подгрупп

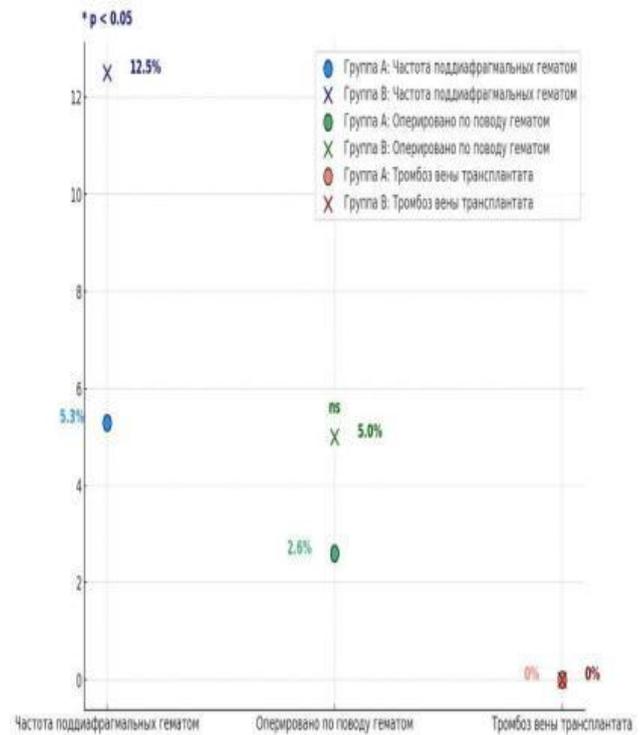
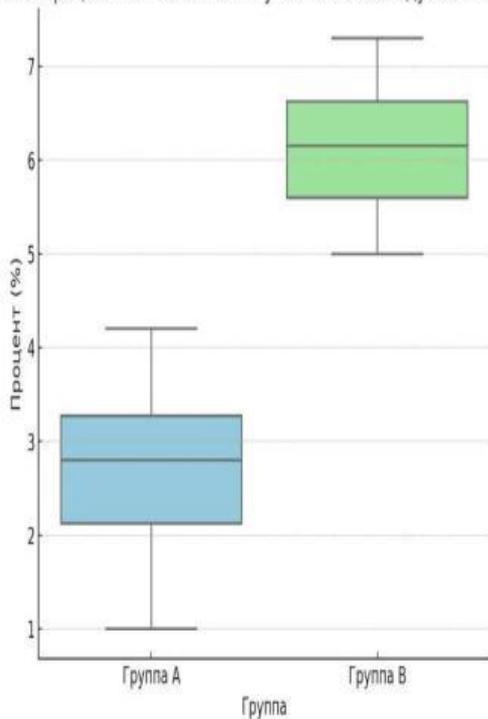


Рисунок 4.40-4.41. - Осложнения в послеоперационном периоде

В раннем послеоперационном периоде у группы пациентов, которым была выполнена реконструкция, гематомы обнаружены у 2 (5,3%) пациентов, причём ревизия послеоперационной раны была проведена в одном случае (2,6%) с санацией и устранением источника кровотечения.

В контрольной группе гематома в поддиафрагмальной области выявлена у 5 реципиентов (12,5%), в двух случаях (5,0%) была проведена санация и гемостаз. Тромбоз правой печёночной вены не наблюдался ни в одной из групп.

4.6. Оценка кровотока печеночного трансплантата в раннем послеоперационном периоде

Роль доплерографии сосудов ТП для обнаружения возможного нарушения кровотока в ближайшем послеоперационном периоде и в последующем диспансерном наблюдении важна. С целью мониторинга за трансплантированным фрагментом печени мы использовали неинвазивный метод УЗДГ.

Таблица 4.12. - УЗДГ - Исследование портального анастомоза

Тип кровотока	Объем портального кровотока в норме	Гиперперфузия	Гипоперфузия
Монофазный Гепатопетальный	1000-2000/мин	>2000 мл/мин	<900 мл/мин
120 (100%)	109 (90,8%)	8 (6,7%)	3 (2,5%)

Мониторинг проходимости сосудистых анастомозов и динамических характеристик кровотока печёночного трансплантата с помощью ультразвукового исследования с доплерфлоуметрией начинали интраоперационно и продолжали ежедневно в раннем посттрансплантационном периоде.

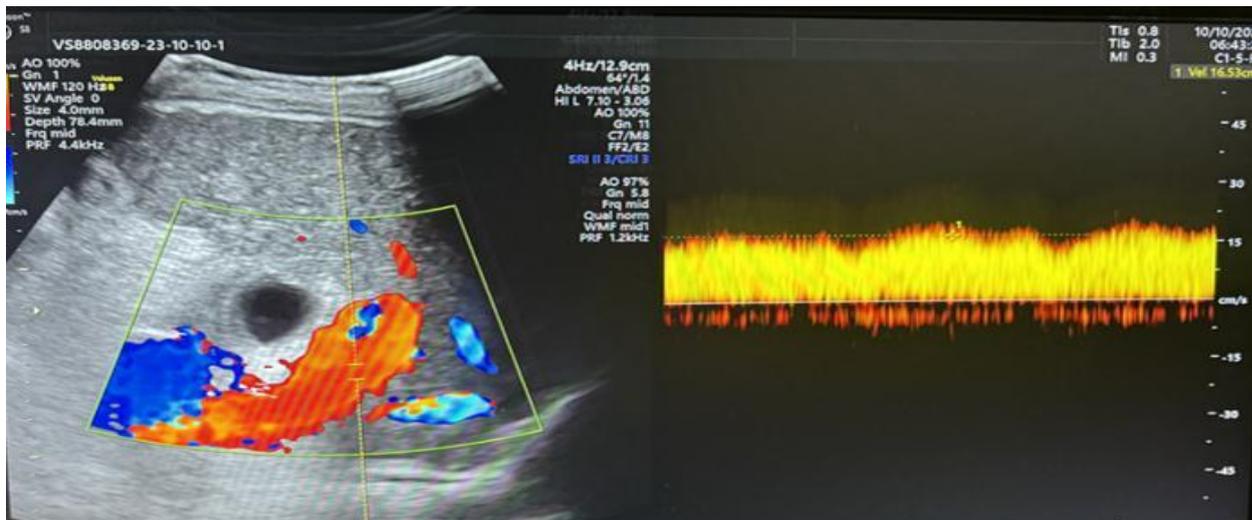
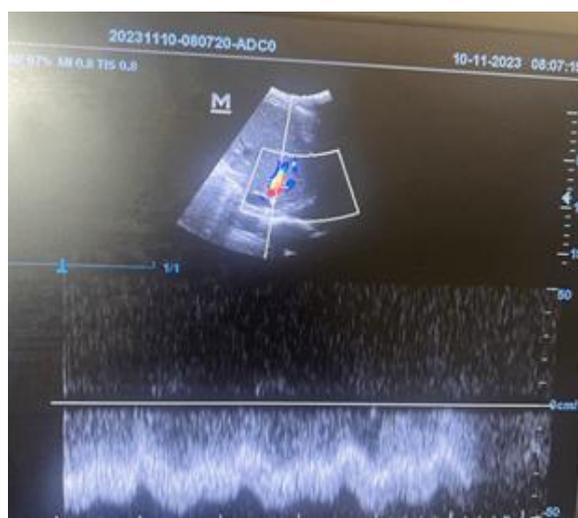
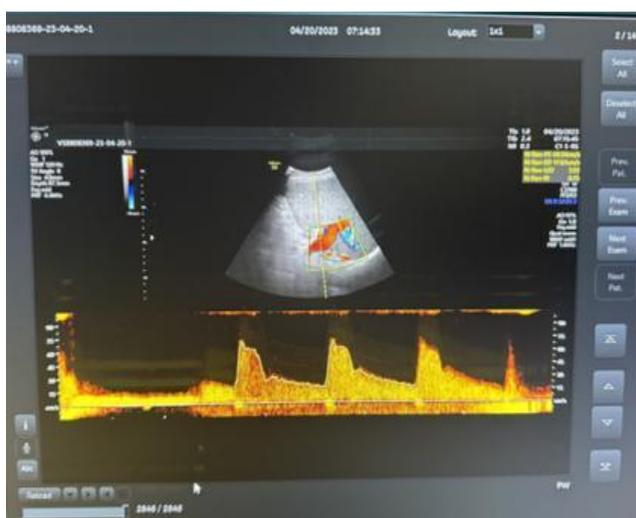


Рисунок 4.42-4.44. - УЗДГ правой печеночной артерии, вены и портальной вены

Цветовой доплер показывает и измеряет состояние кровотока и перфузионные изменения, помогает выявлять признаки дисфункции трансплантата. Также исключали острую патологию (отторжение трансплантата, тромбоз сосудов). Измерения кровотока в динамике по данным УЗДГ в группах А и В приведены в таблице 4.13.

Таблица 4.13. - Измерение кровотока в печеночном трансплантате

Сроки наблюдения		ССК ПА (см/с)	СрСК ВВ (см/с)	Давление в печеночной вене мм рт. ст.
1 сутки	A (n=38)	32,8±2,8	65,6±4,4	7,1±0,4
	B (n=40)	31,2±2,6	64,5±4,6	8,0±0,5
	P	>0,05	>0,05	<0,05
3 сутки	A (n=38)	37,8±2,2	50,6±4,2	5,6±0,3
	B (n=40)	35,6±2,4	48,8±3,1	6,5±0,4
	P	>0,05	>0,05	<0,01
7 сутки	A (n=38)	33,2±2,5	42,6±3,4	6,2±0,3
	B (n=40)	32,5±2,4	44,5±3,6	7,2±0,4
	P	>0,05	>0,05	<0,01
10 сутки	A (n=38)	40,5±3,5	30,5±2,5	5,4±0,2
	B (n=40)	38,8±2,8	32,8±2,6	6,2±0,4
	P	>0,05	>0,05	<0,01
14 сутки п/о	A (n=38)	30,5±2,4	31,6±2,4	5,5±0,3
	B (n=40)	32,5±2,5	30,4±2,6	4,8±0,2
	P	>0,05	>0,05	<0,01
pA		<0,01	<0,001	<0,001
pB		<0,01	<0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни), pA – при сравнении динамических изменений показателей в группе А, pB – при сравнении динамических изменений показателей в группе В (pA – pB – по ANOVA Фридмана)

На основании представленных данных были изучены показатели средней скорости кровотока по печёночной артерии (ССК ПА), средней скорости кровотока по воротной вене (СрСК ВВ), а также давление в печеночной вене в динамике послеоперационного периода у пациентов групп А (n=38) и В (n=40).

На первые сутки после операции показатели средней скорости кровотока по печёночной артерии и воротной вене в обеих группах оставались сопоставимыми ($p>0,05$): в группе А ССК ПА составила $32,8\pm 2,8$ см/с, СрСК ВВ — $65,6\pm 4,4$ см/с, а давление в печеночной вене — $7,1\pm 0,4$ мм рт. ст.; в группе В аналогичные показатели составили $31,2\pm 2,6$ см/с, $64,5\pm 4,6$ см/с и $8,0\pm 0,5$ мм рт. ст. соответственно, при этом давление в печеночной вене в группе В оказалось статистически выше ($p<0,05$).

На третьи сутки наблюдения в группе А ССК ПА увеличилась до $37,8\pm 2,2$ см/с, СрСК ВВ уменьшилась до $50,6\pm 4,2$ см/с, а давление в печеночной вене снизилось до $5,6\pm 0,3$ мм рт. ст. В группе В значения составили $35,6\pm 2,4$ см/с, $48,8\pm 3,1$ см/с и $6,5\pm 0,4$ мм рт. ст. соответственно. Различия в скорости кровотока по обеим группам остались статистически незначимыми ($p>0,05$), но давление в печеночной вене в группе В продолжало оставаться статистически выше ($p<0,01$).

На седьмые сутки наблюдалось снижение ССК ПА в группе А до $33,2\pm 2,5$ см/с и до $32,5\pm 2,4$ см/с в группе В, СрСК ВВ составила $42,6\pm 3,4$ см/с и $44,5\pm 3,6$ см/с в группах А и В соответственно. Давление в печеночной вене снизилось до $6,2\pm 0,3$ мм рт. ст. в группе А, но в группе В оставалось выше — $7,2\pm 0,4$ мм рт. ст. ($p<0,01$).

На десятые сутки в группе А ССК ПА возросла до $40,5\pm 3,5$ см/с, СрСК ВВ снизилась до $30,5\pm 2,5$ см/с, а давление в печеночной вене составило $5,4\pm 0,2$ мм рт. ст.; в группе В ССК ПА составила $38,8\pm 2,8$ см/с, СрСК ВВ — $32,8\pm 2,6$ см/с, а давление — $6,2\pm 0,4$ мм рт. ст., различия по давлению сохраняли статистическую значимость ($p<0,01$).

К четырнадцатым суткам показатели в обеих группах стабилизировались, при этом в группе А давление в печеночной вене составило $5,5 \pm 0,3$ мм рт. ст., а в группе В наблюдалось снижение до $4,8 \pm 0,2$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), тогда как различия в скорости кровотока оставались статистически незначимыми ($p > 0,05$). В обеих группах наблюдалась статистически значимая динамика изменения всех трёх показателей в течение периода наблюдения ($p_A < 0,01$, $p_B < 0,001$).

Всем 120 (100%) реципиентам после ТП выполняли динамические доплерографические исследования: оценивали гемодинамику трансплантата, артериальный, венозный и портальный анастомозы.

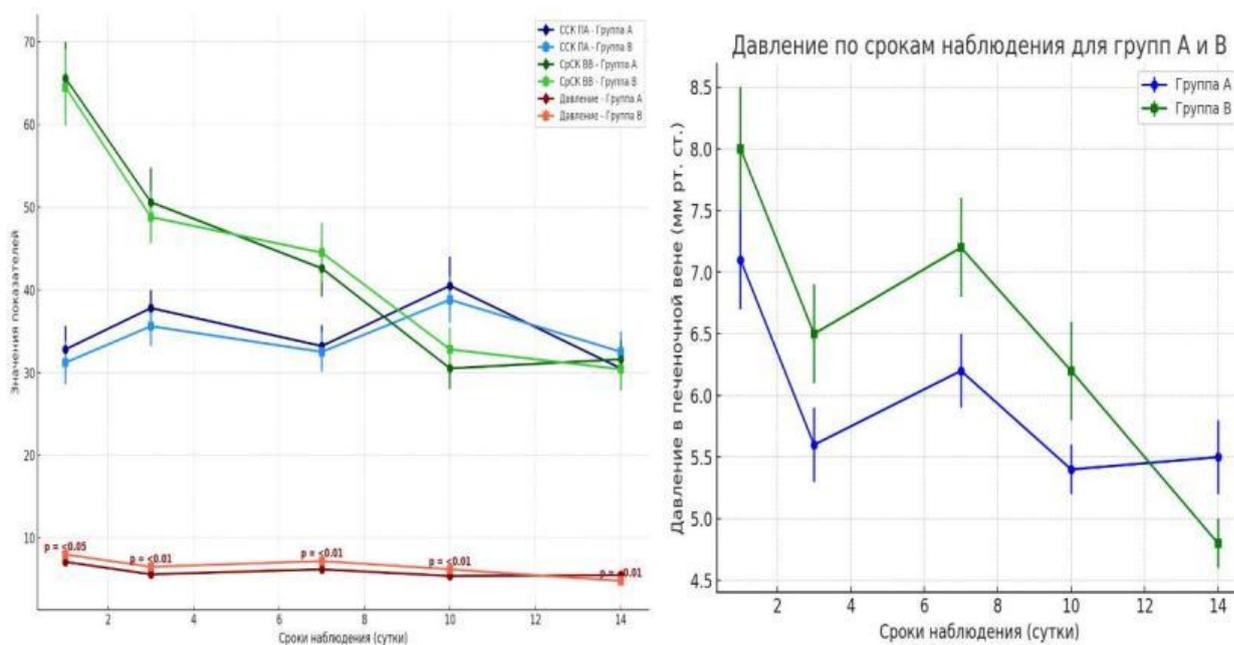


Рисунок 4.45-4.46. - Изменение кровотока в динамике.

Увеличение ССК ПА на третьи сутки наблюдения связано с компенсаторной гиперемией, необходимой для обеспечения адекватной перфузии трансплантата. Это типичный ответ на снижение портального кровотока, наблюдаемое в первые дни после трансплантации. На поздних этапах (7–14 сутки) снижение ССК ПА свидетельствует о завершении фазы

адаптации, когда баланс между артериальным и портальным кровоснабжением достигает физиологической нормы.

Снижение СрСК ВВ в первые дни связано с изменениями портального давления и перераспределением кровотока. Это может быть обусловлено снижением тонуса сосудов трансплантированной печени и увеличением резистентности внутри печени из-за отека и воспалительного ответа. Постепенная стабилизация показателей к 14-м суткам указывает на восстановление нормального сосудистого тонуса и улучшение микроциркуляции.

Повышенное давление в печеночной вене на ранних сроках связано с послеоперационным отёком трансплантата и изменением венозного оттока. У пациентов группы В более высокие значения давления на протяжении всего периода наблюдения могут быть объяснены особенностями операционной техники, наличием сопутствующих факторов, таких как гиперкоагуляция или васкулопатия, либо различиями в характеристиках трансплантата. К 14-м суткам нормализация давления в обеих группах связана с уменьшением отёка, восстановлением функции гепатоцитов и улучшением дренажа.

В раннем послеоперационном периоде сосуды трансплантированной печени находятся в состоянии вазодилатации, что сопровождается увеличением артериального притока на фоне снижения венозного оттока. Эти изменения характерны для периода реперфузии. Динамическое наблюдение показывает постепенное восстановление гомеостаза, когда трансплантат адаптируется к системным и локальным гемодинамическим условиям.

Таким образом, изменения показателей отражают процессы адаптации трансплантированной печени к новым условиям кровоснабжения и являются важными критериями для мониторинга функции трансплантата и профилактики осложнений.

ГЛАВА V

Прогнозирование, диагностика и лечение реперфузионного повреждения печеночного трансплантата от живых родственных доноров

5.1. Факторы риска развития реперфузионного повреждения, ассоциированные с донором

Существует множество различных определений понятия «идеальный донор печени», однако, ряд критериев остается фактически неизменным для всех центров трансплантации.

Все 120 доноров, участвовавших в нашем исследовании, соответствовали критериям отбора потенциального живого донора: совместимость или идентичность по системе АВО, возраст от 18 до 50 лет, добровольное желание помочь больному родственнику, полное физическое и психическое здоровье, отсутствие алкогольной и наркотической зависимости.

После соответствия клинично-лабораторным критериям оценивалось функциональное состояние сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем с использованием инструментальных методов: рентгенографии, спирометрии, ультразвуковых и эндоскопических исследований, а также проведением МРТ и МСКТ.

При ТПЖД принципиальное значение имеет оценка качества донорского органа и начальная функция печеночного трансплантата. При наложении зажима на печеночные сосуды донора и прекращении поступления артериальной крови в печень на донорском этапе операции, начинается ишемическое повреждение, а реперфузионное повреждение развивается в процессе последующего восстановления кровотока в организме реципиента и постепенно усугубляется.

В нашем исследовании реперфузионное повреждение, проявившееся развитием РДТП, установлено у 38 (31,6%) реципиентов. Возникновение и

степень реперфузионного повреждения зависит от возраста донора, антропометрических данных, от анатомических вариантов кровоснабжения донорского органа и особенностей его имплантации, от длительности операции гемигепатэктомии, холодовой и тепловой ишемии и многих других факторов. Для комплексного прогнозирования непосредственных результатов трансплантации - развития реперфузионного повреждения силе каждого из этих факторов давалась оценка по трехбалльной шкале.

Возраст донора. В нашем исследовании из 120 живых доноров молодые составили 64 (53,4%), доноры среднего возраста - 40 (33,3%), а доля доноров в возрасте старше 50 лет составляла не более 13,3%, данные представлены в таблице 13. Средний возраст доноров составил 40 лет.

Таблица 5.14. - Распределение доноров по возрасту (n=120)

Возраст	Количество	%	Средний возраст, лет	Баллы
18-35	64	53,4	27,1±2,3	0
35-50	40	33,3	42,4±2,7	2
51 и выше	16	13,3	55,6±3,4	3

ИМТ донора. Всем донорам проводились антропометрические измерения. Индекс массы тела (ИМТ) использовался для определения степени избыточного веса, риск развития заболеваний, связанных с ожирением, таких как жировой гепатоз. ИМТ рассчитывался по следующей формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (в килограммах)} : (\text{рост (м)})^2$$

Доноров с дефицитом массы тела в нашем исследовании было 2 (1,7%), доноров с нормальным индексом массы тела - 68 (56,7%), 18 (15%) доноров - имели повышенный вес. Ожирение первой степени наблюдалось у 22 (18,3%) доноров, 10 (8,3%) доноров были с ожирением второй степени (таблица 14).

Для доноров мужчин, занимающихся спортом, ИМТ до 27 является нормой. Потенциальные доноры, которые имели избыточный вес с ожирением третьей степени, были исключены из дальнейшего обследования и донорства.

Таблица 5.15. - Классификация ожирения у доноров в зависимости от ИМТ и риска коморбидности

Наличие и выраженность ожирения	ИМТ	Риск заболеваний	Кол-во	Баллы
Дефицит массы тела	<18,5 кг/кв. метр	Имеется риск других заболеваний	2 (1,7%)	3
Нормальная масса тела	18,5 – 24,9 кг/кв. метр	Обычный	68 (56,7%)	0
Увеличение массы тела	25 – 29,9 кг/кв. метр	Повышенный	18 (15, %)	1
Ожирение 1 ст.	30 – 34,9 кг/кв. метр	Высокий	22 (18,3%)	2
Ожирение 2 ст.	35 – 39,9 кг/кв. метр	Очень высокий	10 (8,3%)	3
Ожирение 3 ст	≥ 40 кг/кв. метр	Чрезвычайно высокий	-	-

Тщательный отбор потенциального родственного донора требует отсутствия в анамнезе заболеваний печени, таких как вирусные гепатиты, алкогольные поражения и очаговые образования. Даже при нормальных биохимических показателях крови и отсутствии явной патологии печени не исключается возможность наличия стеатоза, особенно у доноров с избыточным весом.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) печени, у 70 (58,3%) доноров эхогенность паренхимы была нормальной, что определяли по визуальному равенству эхогенности с паренхимой правой почки.

У 40 (33,3%) доноров была незначительно повышенная эхогенность, и у 10 (8,3%) потенциальных доноров - умеренно повышенная эхогенность паренхимы печени. Фибросканирование показало отсутствие фиброза и стеатоза (F0, S0) у всех 120 доноров.

Морфологическое исследование трансплантата считается «золотым стандартом» для оценки его состояния и прогнозирования послеоперационного периода. Интраоперационная биопсия была проведена у 12 (10%) трансплантатов, когда при визуальном осмотре возникли подозрения на стеатоз. Образцы тканей получали путём иссечения кусочков печени скальпелем для морфологической оценки. Для выявления жирового гепатоза применялся экспресс-метод исследования, результаты морфологического исследования представлены в таблице 16.

Таблица 5.16. -Морфологические параметры трансплантата печени

Гистологический диагноз	Кол-во 12 (10%)	Баллы
Крупнокапельный стеатоз	2 (1,7%)	3
Мелкокапельный стеатоз	7 (5,8%)	2
Смешанный стеатоз	3 (2,5%)	1

Стеатоз печени гистологически оценивался как легкая степень у 10 (8,3%) доноров при содержании жира <30 %, умеренная у 2 (1,7%) доноров при содержании жира от 30 до 60 %.

У 18 потенциальных доноров на этапе обследования установлен выраженный стеатоз печени (содержание жира >60 %) при прохождении исследования на Фиброскане, им отказано в донорстве.

Макроскопические признаки жирового гепатоза коррелируют с морфологическими и функцией ТП в послетрансплантационном периоде. Исследователи установили, что стеатоз является потенциальным фактором риска нарушения функции трансплантата печени (ТП).

Однако в нашем исследовании ожидаемая корреляция между наличием стеатоза и тяжестью реперфузионных повреждений трансплантата, а также последующими функциональными нарушениями, не была выявлена.

Масса трансплантата. Коэффициент соотношения массы трансплантата и массы реципиента, выраженный в процентах – **GW/RW**, при ТПЖД в идеале должен иметь значение не менее 0,8 (табл. 17).

Таблица 5.17. - Коэффициент соотношения массы трансплантата и массы реципиента (n=120)

Трансплантат	Отношение GW/RW	Количество (%)	Баллы
Нормальный	$\geq 0,8\%$	85 (70,8%)	0
Средний	$<0,8\%$	35 (29,2%)	3

Соответствие массы правой доли печени донора требуемой массе трансплантата рассчитывалось предварительно по антропометрическим данным, ультразвуковым методом исследования, а также методами компьютерной волюметрии. Интраоперационно трансплантат печени взвешивался на этапе BACK-TABLE. Мы определяли функцию трансплантата в раннем периоде после ТП, оценивая изменения МНО и билирубина у двух категорий реципиентов.

Реципиенты с малым GW/RW по сравнению с реципиентами с большим GW/RW, как правило, имели более высокий уровень билирубина (129 ± 100 мкмоль/л против 90 ± 78 мкмоль/л) и МНО ($1,88 \pm 1,25$ мкмоль/л против $1,5 \pm 1$ мкмоль/л) в 1-е сутки. На 7-й день снижение билирубина составило -34 ± 188 мкмоль/л у реципиентов с малым GW/RW, по сравнению с -7 ± 112 мкмоль/л у реципиентов с большим GW/RW. Не наблюдалось различий в снижении МНО между реципиентами с малым GW/RW и реципиентами с большим GW/RW на 7-й день ($-0,70 \pm 1,2$ по сравнению с $-0,58 \pm 1,09$).

Технические особенности имплантации правой доли

Холодовая перфузия консервирующим раствором, а также нахождение печеночного трансплантата в ледяном растворе, на этапе BACK-TABLE продолжалась 25±5 минут. С целью профилактики нарушения венозного оттока вены V и VIII сегментов, сохранялись у 98 (81,7%) донорских фрагментов с последующим формированием отдельных анастомозов с нижней поллой веной реципиента. Технические особенности операции и их оценка в баллах в аспекте влияния на развитие РДТП приведены в таблице 5.18.

Таблица 5.18. - Технические характеристики операций

Параметр	Трансплантат правой доли		Кол-во (%)	Баллы
	до реконструкции	реконструкция		
Артериальный кровоток	Одна ППА	+ собственная ПА реципиента	120 (100%)	0
Воротный кровоток	ПДВВ	ВВ реципиента + ПДВВ донора	120 (100%)	0
Отток крови	Общая площадка НПВ с ППВ	+ НПВ	65 (54,2%)	0
	Общая площадка НПВ с ППВ и короткими венами, вена от SV	НПВ, вена от SV печени + венозный аллотрансплантат + НПВ	15 (12,5%)	2
	Общая площадка НПВ с ППВ и короткими венами, вена от SV+SVIII	НПВ, вена от SV печени + SVIII венозный аллотрансплантат + НПВ	40 (33,3%)	2
Желчные протоки	Три неразобщенных устья желчных протоков	– одной площадкой + ОПП реципиента	74 (61,7%)	0
	Два отдельных устья желчных протоков	Реконструкция, пластика+ ОПП	22 (18,3%)	2
		Гепато-энтероанастомоз по РУ	24 (20,0%)	3

Рассыпная форма венозного оттока от V-VIII сегментов встречалась у 8 (6,7%) донорских фрагментов печени, наложение отдельных анастомозов было невозможным.

Во всех случаях (120, 100%) артериальный кровоток обеспечивался комбинацией одной правой печеночной артерии (ППА) с собственной артерией реципиента без необходимости реконструкции. Воротный кровоток также реализовывался без реконструктивных вмешательств через правую долевую ветвь воротной вены (ПДВВ) и воротную вену реципиента (120 случаев, 100%). Это указывает на четкую и надежную тактику забора трансплантатов и их подключения.

Сложности возникали при обеспечении венозного оттока: в 54,2% случаев использовалась общая площадка нижней полой вены (НПВ) с правой печеночной веной (ППВ) без реконструкций, тогда как в 12,5% случаев потребовались сложные реконструкции с использованием коротких вен, венозного аллотрансплантата и сегментов V (SV) печени. В 33,3% случаев дополнительно использовались вены от сегмента VIII (SVIII) и венозный аллотрансплантат, что подтверждает высокую сложность таких операций.

Особое внимание уделяется реконструкции желчных протоков. У большинства пациентов (61,7%) применялась техника с сохранением трех неразобренных устьев желчных протоков, что не требовало реконструкции. В 18,3% случаев проводилась пластика двух отдельных устьев, а в 20% применялся гепато-энтероанастомоз по Ру, что свидетельствует о более сложных технических решениях.

5.2. Факторы риска развития реперфузионного повреждения, ассоциированные с реципиентом и операцией

Возраст реципиента. Ранняя дисфункция печеночного трансплантата (РДПТ) является серьезным осложнением, которое может значительно ухудшать прогноз пациентов после трансплантации печени. Данное

осложнение требует глубокого анализа и понимания факторов, влияющих на его развитие. Возраст реципиента старше 55 лет является фактором риска развития ранних послеоперационных осложнений, что связано с низкими функциональными резервами, наличием сопутствующих заболеваний и высокой вероятностью их декомпенсации.

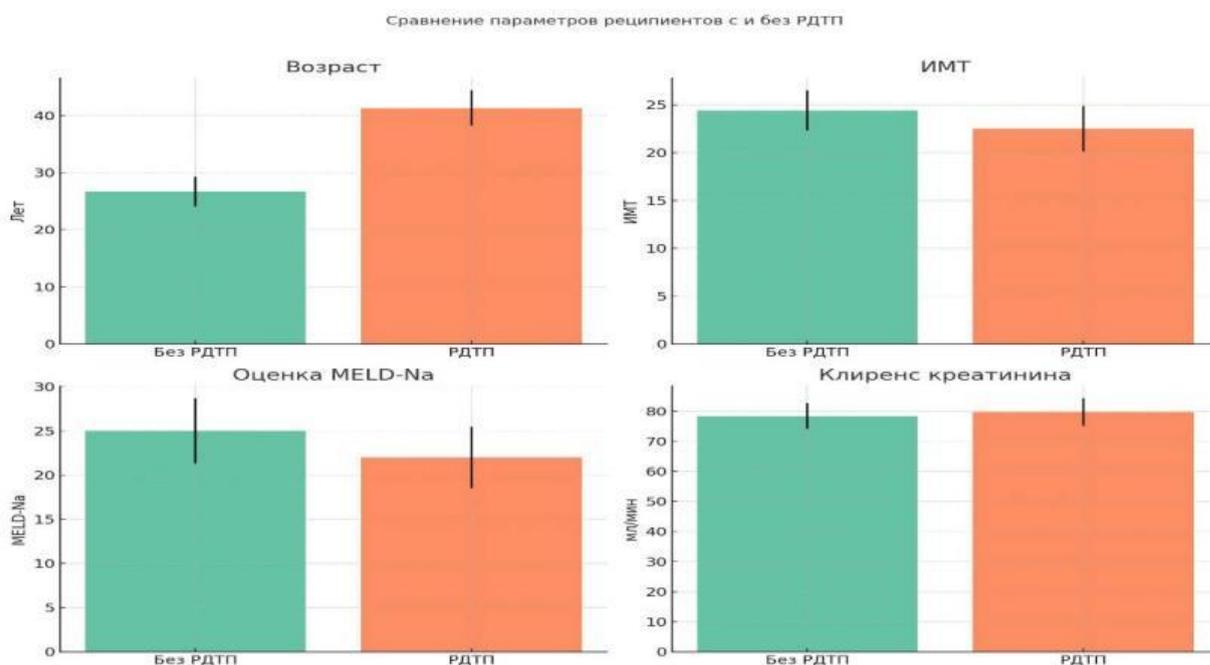


Рисунок 4.47. - Сравнение параметров реципиентов с РДТП и без дисфункции.

Результаты анализа показывают, что средний возраст пациентов с РДТП был значительно выше по сравнению с группой без этого осложнения. Данный факт указывает на возраст как важный предрасполагающий фактор. В пожилом возрасте у пациентов наблюдаются изменения сосудистой системы, снижение регенераторной способности тканей и частое наличие сопутствующих хронических заболеваний. Все это может способствовать ухудшению адаптации трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, у пожилых пациентов часто выявляются изменения в системе микроциркуляции, что может влиять на функцию трансплантата.

Анализ ИМТ у реципиентов показывает, что пациенты с РДТП имеют тенденцию к более высокому ИМТ по сравнению с группой без дисфункции.

Избыточная масса тела является известным фактором риска в трансплантологии, так как она может провоцировать метаболические нарушения, усиливать воспалительные процессы и ухудшать кровоснабжение трансплантата. У пациентов с ожирением отмечается повышенная нагрузка на систему кровообращения и более сложное послеоперационное течение. Это подчеркивает необходимость коррекции массы тела перед трансплантацией, что могло бы снизить риск развития РДПТ. Тем не менее, тщательная диагностика, плановая подготовка реципиентов и подбор подходящего живого родственного донора позволяют достичь показателей послеоперационной выживаемости, сопоставимых с таковыми у реципиентов младше 55 лет.

Оценка MELD-Na, отражающая тяжесть заболевания печени до трансплантации, в обеих группах оказалась практически идентичной. Это свидетельствует о том, что тяжесть состояния до операции не оказывает значительного влияния на вероятность развития РДПТ. Основные риски, по-видимому, связаны с послеоперационным периодом, что подчеркивает важность контроля состояния пациента после трансплантации.

Ранняя дисфункция трансплантата сопровождается значительными клиническими последствиями, такими как нарушение обмена веществ, гипоксия тканей, повышение воспалительных маркеров и снижение общей функции трансплантата. Пациенты с РДПТ требуют более интенсивного мониторинга и лечения, включая контроль метаболических процессов, обеспечение адекватного кровоснабжения трансплантата и профилактику инфекций. Учитывая высокий уровень осложнений у пациентов с РДПТ, необходимы дополнительные исследования для выявления более точных маркеров риска.

Таблица 5.19. - Прогнозирование факторов реперфузионного повреждения у 38 реципиентов с РДТП

Факторы, связанные с реципиентом и операцией		Количество		Баллы
		абс	%	
Возраст	18-35	4	10,5	0
	36-45	23	60,5	1
	46-56	11	28,9	2
ИМТ	16-18,5	2	5,3	0
	18,5-25	5	13,2	1
	25-30	13	34,2	1
	30-35	16	42,1	2
	35-40	2	5,3	3
MELD	15-20	3	7,9	1
	20-25	13	34,2	2
	25 и выше	22	57,9	3
СКФ	>80	26	68,4	0
	<80	9	23,7	2
	<60	3	7,9	3
Шкала Чайльд-Пью-Туркота	B	22	57,9	2
	C	16	42,1	3
Технические погрешности		2	5,3	3
Нарушение венозного оттока		8	21,1	3
Сопутствующие заболевания		38	100,0	2
Сахарный диабет 1 и 2го типа		6	15,8	3
Сердечно сосудистые заболевания		18	47,4	3
Асцит	Мягкий	26	68,4	1
	Резистентный	12	31,6	3
Сосудистые проблемы	Стеноз	2	5,3	2
	Тромбоз	2	5,3	3
	Кровотечение	5	13,2	3
Биллиарные осложнения	Стриктура	4	10,5	2
	Несостоятельность	6	15,8	2
Инфекционные осложнения		12	31,6	3

Показатель клиренса креатинина оказался значительно ниже у пациентов с РДПТ. Это может быть как предиктором, так и последствием ранней дисфункции трансплантата. Нарушения почечной функции могут ухудшать общее состояние пациента, увеличивая риск развития осложнений. Важно отметить, что между функцией печени и почек существует тесная взаимосвязь, и нарушение в одном органе может оказывать значительное влияние на другой. Это требует комплексного подхода к лечению, включающего мониторинг обоих органов.

Масса тела реципиента. Избыточная масса тела ($\text{ИМТ} \geq 30$) была выявлена у 22 (18,3%) реципиентов. При обследовании 5 (4,2%) реципиентов с ИМТ от 35 до 40, которые страдали избыточной массой тела и ожирением, было установлено, что снижение веса на этапе подготовки к трансплантации оказало положительное влияние на клинические результаты после трансплантации печени (см. табл. 5.19).

По возрасту большинство реципиентов (60,5%) находились в группе 36–45 лет с оценкой сложности 1 балл. Пациенты 18–35 лет (10,5%) не добавляли сложности, а более старшие (46–56 лет, 28,9%) получали 2 балла. Индекс массы тела у 47,4% пациентов находился в диапазоне 18,5–30, что оценивалось в 1 балл, тогда как ожирение II и III степени (30–40) наблюдалось у 47,4% пациентов, увеличивая сложность до 2–3 баллов. По шкале MELD наибольшая доля пациентов (57,9%) имела значения ≥ 25 , что соответствует 3 баллам, отражая тяжелое состояние до трансплантации. СКФ >80 мл/мин зафиксирована у большинства реципиентов (68,4%) и не добавляла сложности, тогда как СКФ <80 или <60 мл/мин у 31,6% пациентов оценивалась в 2 и 3 балла соответственно. По шкале Чайлд-Пью-Туркота 57,9% пациентов относились к классу В (2 балла), а 42,1% – к классу С (3 балла), что указывает на тяжелую степень печеночной недостаточности.

Операционные факторы включали технические погрешности (5,3%), которые оценивались в 3 балла, и нарушения венозного оттока (21,1%), также

получившие 3 балла. Сопутствующие заболевания отмечены у всех пациентов (100%), включая сахарный диабет (15,8%) и сердечно-сосудистые патологии (47,4%), каждый из которых оценивался в 3 балла. Асцит был у 100% реципиентов: мягкий (68,4%) получил 1 балл, резистентный (31,6%) – 3 балла. Среди сосудистых осложнений наиболее значимыми оказались тромбоз (5,3%) и кровотечения (13,2%), каждое из которых оценивалось в 3 балла. Биллиарные осложнения, такие как стриктуры и несостоятельность желчных протоков, наблюдались у 26,3% пациентов (2 балла). Инфекционные осложнения выявлены у 31,6% пациентов, также получивших 3 балла.

Таким образом, РДТП, согласно критериям Otthoff в первую неделю после операции ТП наблюдали у 38 больных, в 31,6% случаев. Проведенный анализ подтвердил значение факторов риска развития РДТП, таких как тяжесть состояния реципиента по шкале MELD, возраст донора и объём трансплантата печени. Минимальная продолжительность холодовой ишемии, которая составляла 25 ± 5 мин, способствовала снижению риска развития РДТП при ТПЖД. Интраоперационные параметры в группах с РДТП и без РДТП не отличались (табл. 5.20).

Таблица 5.20. - Интраоперационные параметры

Параметры реципиентов	Группы наблюдений	
	Без РДТП	РДТП
Вес трансплантата	681 (588 – 760)	
Время холодовой ишемии (мин.)	25,2±3,1	
Время теплой ишемии (мин.)	30,4±3,6	
Беспеченочная фаза (мин.)	10,1±0,7	
Портальный венозный кровоток (л/мин)	2,7 (1,0–6,5)	
Продолжительность операции (мин.)	420,7±16,3	
Кровопотеря (мл)	1200,8±46,5	

5.3. Ишемическое/реперфузионное повреждение в раннем послеоперационном периоде

ИРП проявляется в виде ранней дисфункции трансплантата. Влияние многообразных факторов со стороны донора и реципиента, усиливающих проявления ИРП, требует дальнейшего изучения. Также выполнение ранних диагностических процедур актуально и нуждается в усовершенствовании, а диагностическая значимость лабораторных критериев проявления реперфузионного повреждения печеночного трансплантата у больных в раннем послеоперационном периоде требует уточнения.

Смещение показателя кислотности периферической крови (табл. 21) ниже 7,35 свидетельствовало об ацидозе у 34 (28,3%) реципиентов, отклонение рН выше 7,45 возникло – у 4 (3,3%) реципиентов.

Таблица 5.21. - Изменения кислотности крови реципиентов

Показатель	Количество	
	Абс	%
КЩС норма (рН 7,45-7,38 ВЕ +1,0 до -4)	82	68,3
Метаболический ацидоз рН 7,33±2,6, ВЕ -5,5±1,2)	34	28,3
Метаболический алкалоз	4	3,3

Выявление содержания растворенных в крови газов, осуществляется реаниматологами для объективного понимания нарушений КЩС и целесообразности своевременной коррекции.

Данная часть исследования проведена с целью ранней диагностики реперфузионного повреждения и дальнейшего его мониторинга.

Нами разработана методика катетеризации печеночной вены трансплантата для мониторинга состояния энергетического обмена, раннего

метаболизма и гемодинамики в пересаженном фрагменте печени сразу после перфузии органа интраоперационно и в раннем послетрансплантационном периоде.

Описание методики. После надлежащей обработки области шеи, интраоперационно под ультразвуковым контролем через внутреннюю яремную вену вводится интродьюсер, далее под контролем флюороскопии по струне рентгеноконтрастный катетер продвигается до сформированного гепатикокавального анастомоза в правую печеночную вену трансплантата (рис.48).

Из этой области будут производиться повторные заборы венозной крови и измерения давления. Эта процедура позволяет проведение повторных локальных измерений газового и биохимического состава крови с целью ранней диагностики и мониторинга ИРП и последующей дисфункции трансплантата.

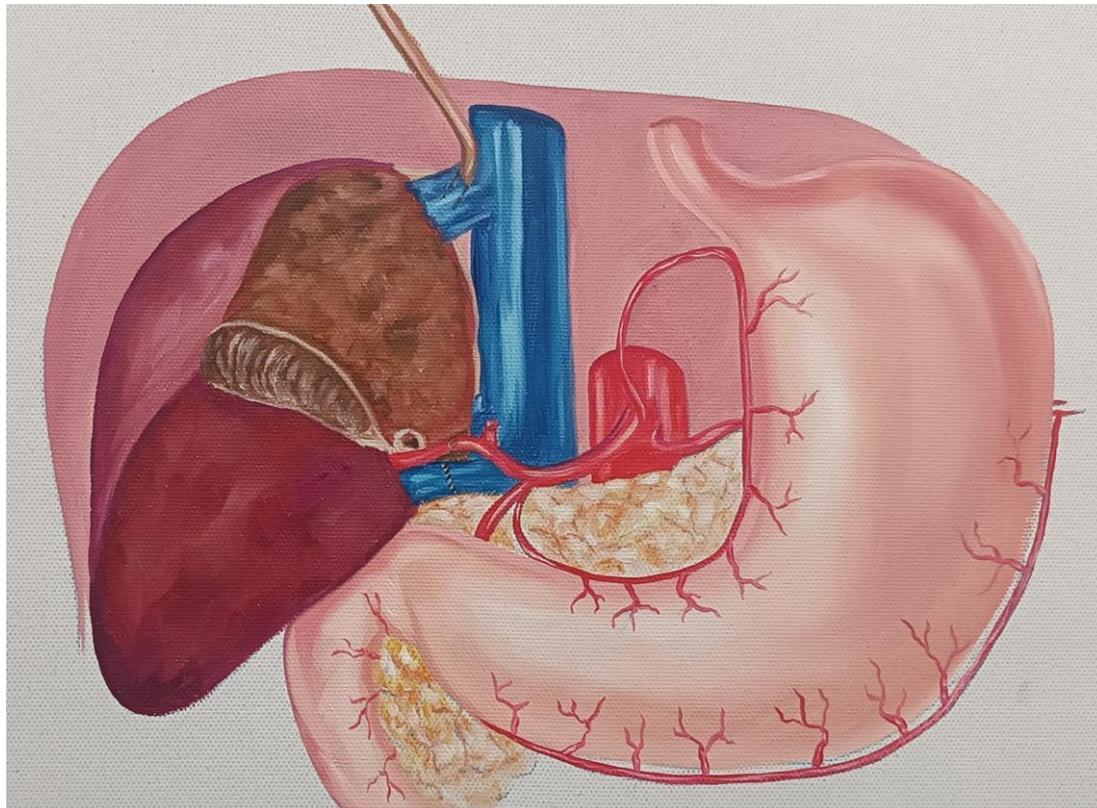


Рисунок 4.48. - Катетеризация правой печеночной вены с целью динамического контроля давления и состава локальной венозной крови.

Таким образом, мы получили возможность изучения состава венозной крови, оттекающей от трансплантата после восстановления портального и артериального кровотока интраоперационно и в раннем послетрансплантационном периоде.

Степень тяжести ишемически-реперфузионного синдрома является достоверным маркером функции печеночного трансплантата. Мы считаем, что наибольшую информативность в оценке тяжести реперфузионного повреждения обеспечивает интраоперационный забор крови из вены печёночного трансплантата с последующим проведением лабораторных тестов для определения маркеров цитолиза. Уровни аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) измерялись сразу после восстановления кровотока по воротной вене, а также после артериальной реперфузии и в течение первых 24–72 часов после операции.

У исходно тяжелых пациентов с метаболическими, биохимическими и синтетическими нарушениями функции печени, дисфункцией внепеченочных органов, неврологическими, сердечно-сосудистыми и почечными патологиями и признаками портальной гипертензии ранние признаки и симптомы дисфункции малозаметны и могут быть трудно распознаваемы.

Для повышения информативности лабораторного мониторинга с целью диагностики ранней дисфункции в настоящей работе проведен анализ начальной функции трансплантатов у 38 (31,6%) реципиентов путем локальной диагностики венозной крови из собственной вены печени. Изучена корреляционная связь газового состава крови, продуктов ПОЛ и интерлейкинов с возникновением РДТП.

До трансплантации у реципиентов был диагностирован синдром печёночной недостаточности, что подтверждалось результатами биохимических исследований: гипоальбуминемия, повышение уровня билирубина и трансаминаз в крови. В раннем послеоперационном периоде

гепатоциты повреждаются в результате ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП), уровни АлАТ и АсАТ увеличивались в 3–4 раза.

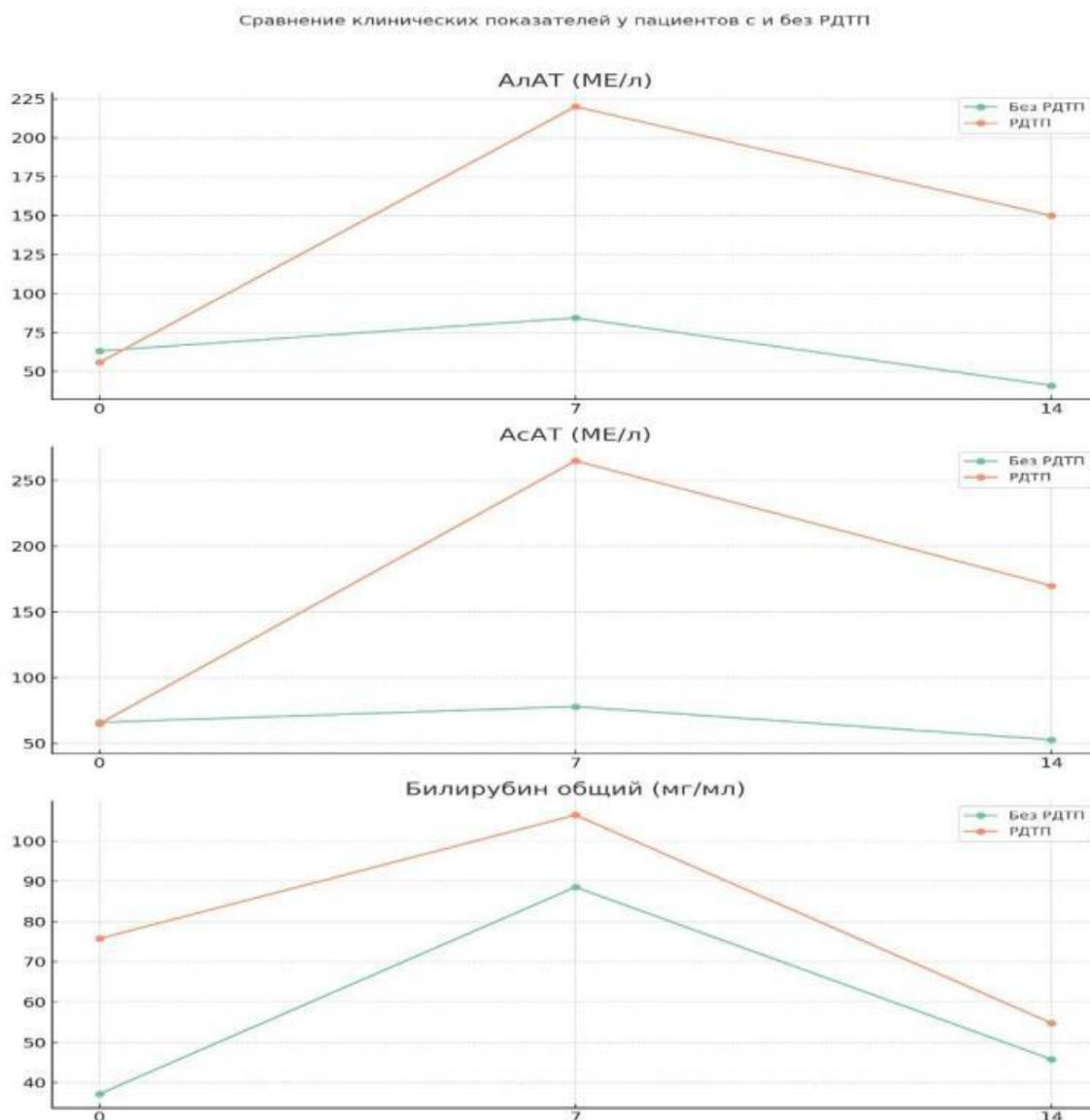


Рисунок 4.49. - Динамика биохимического анализа крови.

При благоприятном течении посттрансплантационного периода и при дисфункции трансплантата активность ферментов на 3-й день уровень фермента увеличился в 10 раз по сравнению с исходным значением; на 14-й день уровень фермента снизился в 3-4 раза, но не достиг предоперационного значения (табл.5.22).

Кроме того, на 3-й день в обеих группах повысился уровень АсАТ, тогда как ко второй неделе уровень АсАТ возвращался к исходным значениям в группе без ранней дисфункции трансплантата печени (РДТП).

Таблица 5.22. - Динамика биохимических показателей

Показатели	Сутки	Без РДТП (n=82)	РДТП(n=38)	p₁
АлАТ МЕ/л	0	63,2 (35,5-82,5)	55,8 (37,2-80,5)	<0,05
	7	84,4 (28,8-84,0)	220,0 (228,0-628,0)	<0,001
	14	41,0 (28,0-54,0)	150,0 (358,2-1261,4)	<0,001
	p ₂	<0,001	<0,001	
АсАТ МЕ/л	0	66,0 (45,0-91,0)	65,0 (39,5-138,2)	>0,05
	7	78,0 (45,0-89,0)	265,0 (148,3-352,0)	<0,001
	14	52,8 (42,0-62,0)	170,0 (111,0-240,0)	<0,001
	p ₂	<0,001	<0,001	
Билирубин общий мг/мл	0	37,2 (28,7-62,6)	75,8 (70,3-138,0)	<0,001
	7	88,6(19,3-90,3)	106,5(38,0-96,0)	<0,01
	14	45,8 (15,8-49,9)	54,8 (24,1-85)	<0,05
	p ₂	<0,001	<0,001	
Альбумин г/л	0	30,6 (26,5-32,6)	31,6 (28,0-34,0)	>0,05
	7	25,0 (25,3,0-60,0)	27,6(25,4-30,3)	>0,05
	14	32,4 (23,6-32,7)	31,8 (31,1-35,6)	>0,05
	p ₂	<0,05	>0,05	
МНО	0	1,5 (1,3-1,7)	1,8(1,2-1,8)	>0,05
	7	1,2 (1,2-1,4)	1,6 (1,0-1,4)	<0,05
	14	1,5 (1,1-1,5)	1,0 (1,0- 1,2)	<0,05
	p ₂	<0,05	<0,05	

Примечание: p₁ – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни), p₂ – статистическая значимость различия показателей между сутками наблюдения (по ANOVA Фридмана)

В раннем пострасплантационном периоде подъем АлАТ и АсАТ является результатом массивного повреждения гепатоцитов в следствии ИРП.

Уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) на исходном этапе был сопоставим в обеих группах ($p < 0,05$). Однако к 7-м суткам в группе с РДТП наблюдалось резкое повышение АлАТ (220,0 МЕ/л против 84,4 МЕ/л в группе без РДТП, $p < 0,001$), сохраняясь на высоком уровне на 14-е сутки (150,0 МЕ/л против 41,0 МЕ/л, $p < 0,001$). Это свидетельствует о значительном повреждении печеночной ткани у пациентов с РДТП.

Аналогичная динамика отмечена для аспартатаминотрансферазы (АсАТ). На 7-е сутки уровень АсАТ в группе с РДТП составил 265,0 МЕ/л против 78,0 МЕ/л в группе без РДТП ($p < 0,001$), а на 14-е сутки – 170,0 МЕ/л против 52,8 МЕ/л ($p < 0,001$). Это подтверждает выраженное повреждение гепатоцитов в группе с РДТП.

Общий билирубин в группе с РДТП был значительно выше на всех этапах исследования. На исходном этапе его уровень составил 75,8 мг/мл против 37,2 мг/мл в группе без РДТП ($p < 0,001$). К 7-м суткам различия сохранялись (106,5 мг/мл против 88,6 мг/мл, $p < 0,01$), а к 14-м суткам уровень билирубина в группе с РДТП оставался выше (54,8 мг/мл против 45,8 мг/мл, $p < 0,05$).

Уровень альбумина в обеих группах не показал статистически значимых различий, за исключением общего снижения на 7-е сутки ($p < 0,05$ для группы без РДТП). Это может свидетельствовать о системной реакции на трансплантацию, но не является специфическим маркером РДТП.

Международное нормализованное отношение (МНО) также демонстрировало некоторые различия. На 7-е и 14-е сутки в группе с РДТП МНО было выше (1,6 против 1,2 на 7-е сутки и 1,0 против 1,5 на 14-е сутки, $p < 0,05$). Это отражает дисбаланс свертывающей системы крови, связанный с повреждением печени.

Таким образом, у пациентов с РДТП наблюдаются значительные изменения биохимических показателей, таких как АлАТ, АсАТ, общий билирубин и МНО, что указывает на выраженное повреждение печени и системные нарушения. Эти результаты подчеркивают необходимость более тщательного мониторинга и коррекции состояния пациентов в

посттрансплантационном периоде. При нормальной начальной функции трансплантатов наблюдали следующие закономерности концентраций глюкозы и ее метаболитов (лактат, пируват) в периферической крови (табл. 5.23).

Таблица 5.23. - Маркеры тканевого метаболизма в раннем посттрансплантационном периоде

Параметры	Глюкоза	Лактат в течение 24 ч	Пируват в первые 12 ч	Количество Больных
Нормальная начальная функция трансплантатов	≥5,0 ммоль/л до 20 ммоль/л;	до 1,5–3,0 ммоль/л 0,5 до 2,0 ммоль/л;	0–50 до 250–500 мкмоль.	82(68,3%)
Обратимая форма РДТП	до 23 – 25 ммоль/л	до 20–25 ммоль/л	до 1200 мкмоль/л	38(31,6%)

В течение первых 24 часов концентрация лактата быстро снижалась до 1,5–3,0 ммоль/л, с последующей стабилизацией в пределах 0,5–2,0 ммоль/л. В первые 12 часов после артериальной реперфузии трансплантата наблюдался рост концентрации пирувата с начальных значений 0–50 до 250–500 мкмоль/л. К концу первых суток и далее концентрация пирувата снижалась и стабилизировалась на уровне 50–300 мкмоль/л.

При обратимой форме ранней дисфункции трансплантата печени (РДТП) отмечалась значительная вариабельность показателей, с увеличением верхней границы диапазона до 23–25 ммоль/л для глюкозы, до 20–25 ммоль/л для лактата, и до 1200 мкмоль/л для пирувата. Нормализация этих показателей происходила к концу вторых суток послеоперационного периода.

5.4. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная терапия

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) - универсальный механизм, регулирующий метаболические процессы при трансплантации печени.

Сбалансированная активация ПОЛ в ответ на РДТП обеспечивает нормальное течение адаптивной компенсаторной реакции организма и его полную резистентность.

Для повышения прогностической значимости изменений газового состава венозной крови необходимо учитывать корреляционную связь совместно с ПОЛ. Содержание продуктов ПОЛ отражают состояние локального метаболизма в трансплантированной печени при нормальной функции и при РДТП, поэтому кровь для исследования обычно брали из правой печеночной вены. Содержание первичных (диеновых конъюгатов - ДК), промежуточных (конъюгированных триенов - КТ) и конечных (оснований Шиффа - ОШ) продуктов липопероксидации в венозной крови определяли спектрофотометрически. Параметры ПОЛ в венозной крови обследованных лиц представлены в таблице 5.24.

Таблица 5.24. - Содержание продуктов ПОЛ у обследованных лиц в венозной крови, Me (1q-3q)

Показатель	Контрольная группа	Пациенты с РДТП	P
ДК	0,637 (0,612; 0,706)	0,515 (0,419; 0,667)	<0,001
СТ	0,421(0,339; 0,478)	0,251(0,174; 0,374)	<0,001
ОШ	0,021 (0,011; 0,025)	0,039 (0,012; 0,083)	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Результаты таблицы подтверждают наличие выраженного окислительного стресса у пациентов с РДТП по сравнению с контрольной группой. Снижение уровня антиоксидантов (СТ) и двойных связей (ДК) на фоне увеличения показателя окислительного стресса (ОШ) свидетельствует о нарушении гомеостаза и интенсивной перекисной деградации липидов.

У пациентов с РДТП показатель ДК составил 0,515 (0,419; 0,667), что значительно ниже, чем в контрольной группе – 0,637 (0,612; 0,706), p<0,001.

Снижение этого показателя указывает на нарушение окислительного баланса и активацию процессов повреждения липидов клеточных мембран.

Уровень СТ в группе с РДТП был существенно ниже – 0,251 (0,174; 0,374) против 0,421 (0,339; 0,478) в контрольной группе, $p < 0,001$. Это отражает снижение антиоксидантного потенциала у пациентов с РДТП, что может быть связано с интенсивным окислительным стрессом.

У пациентов с РДТП значение ОШ составило 0,039 (0,012; 0,083), что значительно выше, чем в контрольной группе – 0,021 (0,011; 0,025), $p < 0,001$. Повышение данного показателя свидетельствует о выраженном окислительном стрессе, связанном с повреждением тканей.

При высоких уровнях продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) интраоперационно выполняется катетеризация воротной вены через желудочную вену, и капельно вводится инфузионный раствор Реамберин, содержащий меглюмина натрия сукцинат (см. рисунок 13).

На сегодняшний день одним из перспективных методов воздействия на метаболические процессы в печёночном трансплантате является применение препаратов на основе янтарной кислоты, таких как Реамберин. Механизм действия Реамберина связан с опосредованным меглумином сукцинатом натрия переносом аминокислот, катализацией утилизации кислорода в цикле Кребса, активацией аэробного метаболизма, восстановлением окислительно-восстановительного состояния митохондрий и повышением утилизации жирных кислот, кетоновых тел, глюкозы и молочной кислоты. Во время операции проводился динамический анализ локальной венозной крови, которая забиралась из собственной правой печёночной вены.

Реципиенты были разделены на две группы. В группу 1 (основная группа) вошли 15 пациентов (11 мужчин и 4 женщины, средний возраст $45,4 \pm 1,4$ года) с интраоперационным комплексом интенсивной терапии в первые

5 минут после перфузии органа вводился Реамберин (400 мл) через левую желудочную вену со скоростью 60–90 капель в минуту.



Рисунок 5.50. - Реципиенты разделены на 2 группы.

Вторая группа (контрольная) состояла из 15 пациентов (11 мужчин и 4 женщины, средний возраст 46,3±2,3 года), которым была назначена стандартная интенсивная терапия, применяемая при трансплантации печени. Других значимых различий в составе и объеме инфузионной терапии между группами не было.

Антигипоксическое действие Реамберина позволяет уменьшить продолжительность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), предотвращает истощение запасов гликогена в гепатоцитах и снижает уровень билирубина в сыворотке крови, проявляя гепатопротекторные свойства.

Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования, оценивались следующие показатели: уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в локальной венозной крови.

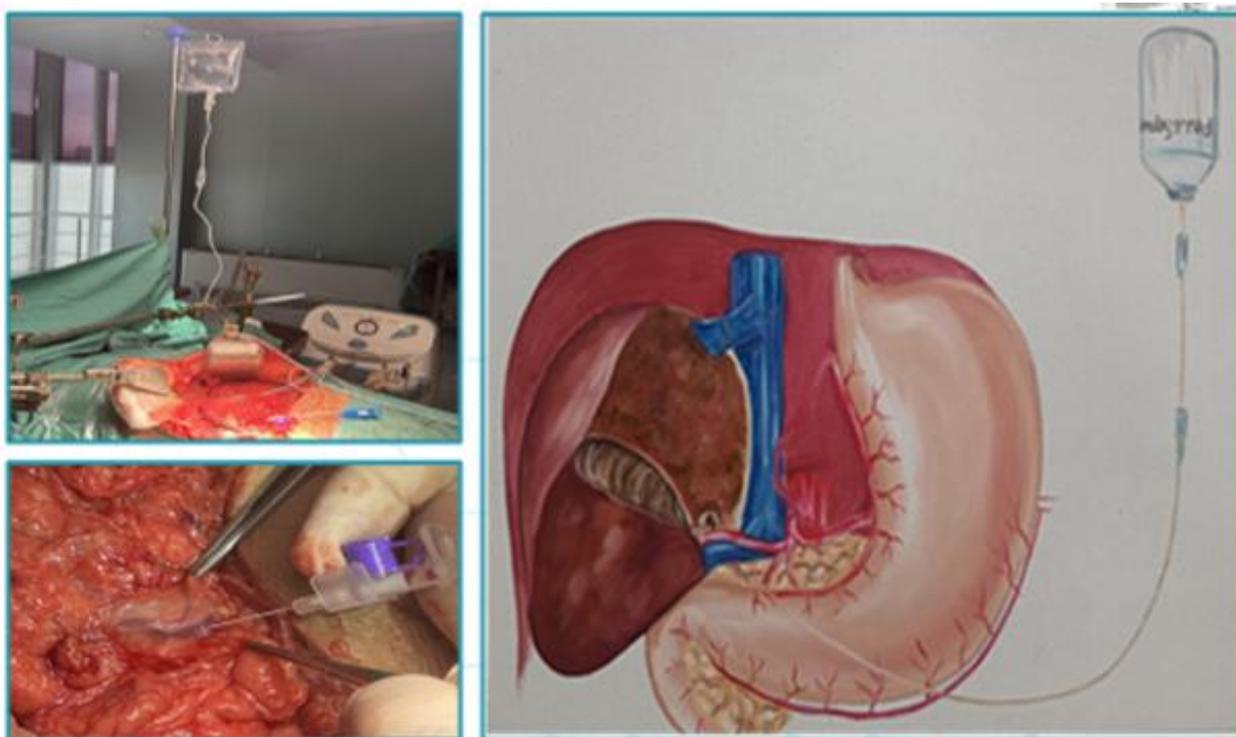


Рисунок 5.51-5.53. - Техника внутривенного введения Реамберина.

Перед инфузией, а затем в динамике на протяжении 24 часов с помощью непрямого калориметра модели «ССМ Express» («Medgraphics», США) измерялись параметры кислотно-основного состояния (КОС). Содержание лактата в венозной крови определяли до начала инфузии Реамберина, а затем через 10, 30, 60 минут и через 24 часа после трансплантации печени (ТП) с использованием портативного клинического анализатора «i-STAT 300» («Abbott», США) (см. таблицу 25).

Таблица 5.25. - Динамика показателей кислотно-основного состояния

Параметр	Основная группа			Контрольная группа		
	pH	PvO ₂ , mm Hg	PvCO ₂ , mm Hg	pH	PvO ₂ , mm Hg	PvCO ₂ , mm Hg
30 мин	7,3±0,3	30,4±2,2	52,4±3,8	7,43±0,3	34,2±2,5	65,3±4,8**
60 мин	7,38±0,3	43,1±3,6	44,5±3,6	7,38±0,4	46,5±3,9	44,0±3,2
24 ч	7,36±0,2	68,5±4,7	46,1±3,7	7,30±0,3	31,7±2,4***	46,6±3,4
P	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001

Примечание: статистическая значимость различия показателей в динамике наблюдения (по ANOVA Фридмана); *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – при сравнении с таковыми показателями в основной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Динамический анализ показателей кислотно-основного состояния, являющегося одним из важнейших механизмов реакции организма на хирургический стресс, показал признаки развития субкомпенсаторного метаболического ацидоза в обеих группах, причем изменения были наиболее выражены на 12-м послеоперационном часу. Показатель рН, который в контрольной группе составлял $7,30 \pm 0,3$ мм рт. ст., в группе, получавшей Реамберин, достиг нормальных значений ($7,38 \pm 0,03$ мм рт. ст.) через 24 часа. На 30-й и 60-й минутах значения рН были сопоставимы между группами (основная группа: $7,3 \pm 0,3$ и $7,38 \pm 0,3$; контрольная группа: $7,43 \pm 0,3$ и $7,38 \pm 0,4$; $p > 0,05$). Через 24 часа наблюдалось небольшое снижение рН в основной группе до $7,36 \pm 0,2$ и в контрольной группе до $7,30 \pm 0,3$, однако статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$), это указывает на сохранение кислотно-щелочного баланса у обеих групп.

У основной группы PvO_2 увеличивалось с $30,4 \pm 2,2$ мм рт. ст. через 30 минут до $68,5 \pm 4,7$ мм рт. ст. через 24 часа. В контрольной группе через 30 минут показатель был выше ($34,2 \pm 2,5$ мм рт. ст.), но к 24 часам он снижался до $31,7 \pm 2,4$ мм рт. ст., что было значительно ниже значений основной группы ($p < 0,001$). Различия свидетельствуют о лучшем восстановлении оксигенации крови у основной группы.

У основной группы $PvCO_2$ постепенно снижалось с $52,4 \pm 3,8$ мм рт. ст. на 30-й минуте до $46,1 \pm 3,7$ мм рт. ст. через 24 часа. В контрольной группе $PvCO_2$ было выше на 30-й минуте ($65,3 \pm 4,8$ мм рт. ст., $p < 0,001$) и оставалось на сопоставимом уровне ($46,6 \pm 3,4$ мм рт. ст.) через 24 часа, что свидетельствует о более выраженных нарушениях газообмена.

Динамика изменений газового состава крови указывает на значительные различия между основной и контрольной группами. Основная группа демонстрирует лучшее восстановление оксигенации (PvO_2) и снижение $PvCO_2$, что свидетельствует о более эффективной вентиляционно-перфузионной адаптации. Уровень рН оставался стабильным в обеих группах, что указывает на сохранение кислотно-щелочного гомеостаза, несмотря на изменения в газообмене.

В контрольной группе наблюдается ухудшение PvO₂ через 24 часа, что может быть связано с недостаточной перфузией тканей или нарушением трансплантационного гемодинамического ответа. Это подчеркивает необходимость мониторинга и коррекции газового состава крови, особенно у пациентов с признаками реперфузионного повреждения.

Таким образом, данные подтверждают преимущества подхода, использованного в основной группе, для оптимизации послеоперационного состояния пациентов. ерации.

Сравнительная оценка буферной активности Реамберина при ишемически-реперфузионном повреждении (ИРП), его влияния на потребление кислорода и уровень лактата в венозной крови после трансплантации печени, а также воздействие на основные параметры перекисного окисления липидов (ПОЛ) представлены в таблице 5.26.

Таблица 5.26. - Сравнительная оценка буферной активности Реамберина при ИРП

Время	Основная группа			Контрольная группа		
	ЛДГ ЕД/л	АлАТ ЕД/л	АсАТ ЕД/л	ЛДГ ЕД/л	АлАТ ЕД/л	АсАТ ЕД/л
10 мин	104,7±8,2	40,5±3,8	42,4±3,6	109,4±8,8	27,3±2,1***	46,2±3,8
30 мин	107,1±8,3	37,2±2,6	39,3±2,3	116,5±9,5***	27,1±2,0**	65,6±4,2***
60 мин	108,3±9,1	35,3±2,2	32,8±2,4	128,2±10,6***	27,6±2,4**	46,1±3,6***
24 ч	111,5±9,2	28,1±2,1	28,1±2,2	135,3±10,5***	36,0±2,8*	38,3±2,8***
P	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей в динамике наблюдения (по ANOVA Фридмана); *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – при сравнении с таковыми показателями в основной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Повреждающее действие ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) подтверждалось значительным повышением уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) к концу первых суток наблюдения: в

контрольной группе на 23,9%, тогда как в основной группе на 7,1%. Анализ трансаминаз показал умеренное повышение уровня АлАТ через 12 ч после трансплантации печени в обеих группах, за которым последовало снижение и повышение уровня АсАТ в обеих группах. Это повышение было более выраженным в контрольной группе на 14,7 % (с $29,4 \pm 2,5$ Ед/л до $38,3 \pm 2,8$ Ед/л), тогда как у пациентов, получавших Реамберин, изменение составило всего 3,9 % (с $28,6 \pm 2,1$ Ед/л до $28,1 \pm 2,2$ Ед/л).

ЛДГ является маркером клеточного лизиса и повреждения тканей. В основной группе уровень ЛДГ оставался относительно стабильным на всех этапах наблюдения: от $104,7 \pm 8,2$ ЕД/л через 10 минут до $111,5 \pm 9,2$ ЕД/л через 24 часа ($p < 0,01$). Это свидетельствует о минимальных повреждениях тканей у пациентов, подвергшихся трансплантации по методике, использованной в основной группе.

В контрольной группе уровень ЛДГ был значительно выше. Уже через 10 минут он составил $109,4 \pm 8,8$ ЕД/л, что выше, чем в основной группе. К 30 минутам и 60 минутам этот показатель возрастал до $116,5 \pm 9,5$ и $128,2 \pm 10,6$ ЕД/л соответственно, а через 24 часа достигал $135,3 \pm 10,5$ ЕД/л ($p < 0,001$). Значительное увеличение уровня ЛДГ указывает на более выраженное повреждение тканей и активацию процессов клеточного лизиса в контрольной группе.

АлАТ является чувствительным показателем повреждения гепатоцитов. В основной группе уровень АлАТ снижался в течение времени: с $40,5 \pm 3,8$ ЕД/л через 10 минут до $28,1 \pm 2,1$ ЕД/л через 24 часа ($p < 0,001$). Это снижение свидетельствует о постепенной нормализации функции печени и низком уровне клеточного повреждения.

В контрольной группе АлАТ изначально был ниже, чем в основной группе, и составил $27,3 \pm 2,1$ ЕД/л через 10 минут ($p < 0,001$). Однако этот показатель оставался стабильным на протяжении первых 60 минут ($27,1 \pm 2,0$ и $27,6 \pm 2,4$ ЕД/л соответственно). Через 24 часа уровень АлАТ увеличился до $36,0 \pm 2,8$ ЕД/л ($p < 0,05$), что может указывать на нарастающее повреждение гепатоцитов или замедленное восстановление функции печени.

АсАТ является маркером повреждения тканей не только печени, но и других органов. В основной группе наблюдалось снижение уровня АсАТ с $42,4 \pm 3,6$ ЕД/л через 10 минут до $28,1 \pm 2,2$ ЕД/л через 24 часа ($p < 0,001$). Такое снижение свидетельствует о низкой степени повреждения тканей и успешной адаптации печени после трансплантации.

В контрольной группе АсАТ оставался выше на всех этапах наблюдения. Через 10 минут уровень составил $46,2 \pm 3,8$ ЕД/л, что уже было выше, чем в основной группе. Через 30 минут и 60 минут значения увеличились до $65,6 \pm 4,2$ и $46,1 \pm 3,6$ ЕД/л соответственно ($p < 0,001$). Через 24 часа уровень АсАТ в контрольной группе оставался выше, чем в основной группе, и составил $38,3 \pm 2,8$ ЕД/л ($p < 0,01$). Это подтверждает наличие более выраженного повреждения тканей у пациентов контрольной группы.

Результаты исследования демонстрируют значительные различия в динамике биохимических показателей между основной и контрольной группами. У пациентов основной группы наблюдалась стабильная и благоприятная динамика показателей ЛДГ, АлАТ и АсАТ, что указывает на минимальное повреждение тканей и эффективное восстановление функции печени. Наоборот, в контрольной группе отмечены более высокие уровни ЛДГ и АсАТ, а также замедленное снижение АлАТ, что свидетельствует о значительных повреждениях тканей и менее эффективной адаптации печени после трансплантации.

Уровень ЛДГ в контрольной группе был значительно выше на всех этапах наблюдения, что свидетельствует о выраженном клеточном лизисе. Высокие значения АсАТ указывают на повреждение не только печени, но и других тканей, что может быть связано с реперфузионным повреждением или другими осложнениями. АлАТ в контрольной группе демонстрировал замедленное снижение, что может говорить о более длительном восстановительном процессе.

Реципиенты послетрансплантационном периоде хорошо переносили Реамберин, нежелательных явлений не отмечалось. Реамберин вводили реципиентам в дозировке 400–800 мл в сутки, скорость введения и дозировка

препарата определялись в зависимости от состояния пациента, но не превышали 90 капель в минуту (4–4,5 мл/мин). В зависимости от степени тяжести состояния курс введения препарата можно было продлить внутривенным капельным способом на срок от 3 до 10 дней в посттрансплантационном периоде.

Таким образом, в течение 6 часов после трансплантации правой доли печени у пациентов наблюдались признаки нарушения кислотно-основного равновесия (субкомпенсаторный метаболический ацидоз) и изменения газового состава крови, что негативно сказывалось на восстановлении функции печеночного трансплантата. Включение Реамберина в схему послеоперационной медикаментозной терапии оказывало выраженное положительное влияние на кислотно-основное состояние крови (уменьшение признаков метаболического ацидоза) и уменьшало проявления повреждения печёночного трансплантата.

Реакция организма на пик свободнорадикального окисления в результате реперфузии трансплантата печени строго зависит от кровотока и собственной способности к антиоксидантной защите. Антиоксидантная медикаментозная терапия может стать дополнительным методом профилактики органной дисфункции в раннем послеоперационном периоде.

Замена молекулярного водорода на натрий и образование бикарбоната также может помочь в лечении внутриклеточного метаболического ацидоза, одного из самых серьезных последствий гипоксии, вызванной внутриклеточным окислением.

При раннем выявлении признаков ИРП в группе пациентов с высоким риском развития ИРП включение в комплексную терапию интраоперационного внутрипортального введения антигипоксанта и антиоксиданта Реамберина у реципиентов основной группы привело к повышению уровня основного антиоксиданта клетки – ВГ ($3,0 \pm 0,3$) и снижению показателей уровня МДА ($8,3 \pm 0,2$ нмоль/г) (табл 5.27).

Возможные причины данного положительного эффекта связаны как с восстановлением пула водорастворимых и жирорастворимых антиоксидантов в печеночном трансплантате, так и с увеличением активности ферментов антиперекисной защиты.

Для оценки динамики показателей оксидантного и антиоксидантного статуса у пациентов из основной и контрольной групп в течение 24 часов после вмешательства были исследованы уровни малонового диальдегида (МДА), восстановленного глутатиона (ВГ), активности глутатионпероксидазы (ГП) и каталазы (таблица 5.27).

Таблица 5.27. - Показатели антиоксидантной системы и ПОЛ на фоне Реамберина

Показатели	Время наблюд-я	Основная группа	Контрольная группа	p₁
МДА, нмоль/г Нв	30 мин	9,8±0,8	6,2±0,3	<0,001
	60 мин	9,5±0,6	9,3±0,9	>0,05
	24 часа	8,3±0,2	9,9±0,8	<0,01
	p ₂	<0,01	<0,001	
ВГ, мкмоль/г Нв	30 мин	2,7±0,4	2,9±0,3	>0,05
	60 мин	2,8±0,2	2,8±0,6	>0,05
	24 часа	3,0±0,3	2,7±0,4	>0,05
	p ₂	>0,05	>0,05	
ГП, мин / (мин+г) Нв	30 мин	0,54±0,06	0,69±0,06	<0,05
	60 мин	0,51±0,09	0,69±0,05	<0,05
	24 часа	0,42±0,07	0,85±0,06	<0,001
	p ₂	<0,01	<0,05	
Каталаза, мкмоль (мин+г) Нв	30 мин	34,1±2,6	48,7±2,7	<0,001
	60 мин	31,1±2,7	43,5±2,6	<0,001
	24 часа	30,5±2,3	38,6±2,5	<0,01
	p ₂	>0,05	<0,01	

Примечание: p₁ – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни), p₂ – статистическая значимость различия показателей в динамике наблюдения (по ANOVA Фридмана)

Исследование динамики показателей оксидантного и антиоксидантного статуса у пациентов из основной и контрольной групп показало значительные различия в уровнях малонового диальдегида (МДА),

активности глутатионпероксидазы (ГП) и каталазы. Эти данные позволяют оценить степень окислительного стресса и эффективность антиоксидантной защиты в течение 24 часов наблюдения.

Уровень МДА, являющегося маркером перекисного окисления липидов, в основной группе был значительно выше на 30-й минуте наблюдения ($9,8 \pm 0,8$ нмоль/г Нв против $6,2 \pm 0,3$ нмоль/г Нв в контрольной группе, $p < 0,001$). Это указывает на выраженный окислительный стресс, вероятно, связанный с повышенной интенсивностью перекисных процессов. К 24 часам в основной группе наблюдалось снижение МДА ($8,3 \pm 0,2$ нмоль/г Нв), что может свидетельствовать о постепенном восстановлении антиоксидантной системы. В то же время в контрольной группе уровень МДА повышался ($9,9 \pm 0,8$ нмоль/г Нв, $p < 0,01$), что может указывать на замедленную активацию механизмов антиоксидантной защиты.

Восстановленный глутатион (ВГ) в обеих группах сохранял стабильные значения на протяжении всего периода наблюдения, без статистически значимых различий ($p > 0,05$). Это свидетельствует о том, что компенсаторная активность глутатионового цикла незначительно влияла на динамику оксидантного стресса в условиях данного исследования.

Активность глутатионпероксидазы (ГП) в основной группе была значительно ниже на всех этапах наблюдения. К 24 часам её уровень составил $0,42 \pm 0,07$ мин/(мин+г) Нв против $0,85 \pm 0,06$ мин/(мин+г) Нв в контрольной группе ($p < 0,001$). Это указывает на ослабленную ферментативную антиоксидантную защиту у пациентов основной группы, что может быть связано с дефицитом фермента или субстрата для его работы.

Активность каталазы также демонстрировала значительные различия между группами. В контрольной группе её уровень был выше на протяжении всего периода наблюдения: $48,7 \pm 2,7$ мкмоль/мин+г Нв на 30-й минуте против $34,1 \pm 2,6$ мкмоль/мин+г Нв в основной группе ($p < 0,001$). К 24 часам активность каталазы в основной группе снизилась до $30,5 \pm 2,3$

мкмоль/мин+г Нв, что указывает на недостаточную антиоксидантную защиту и, возможно, накопление продуктов перекисного окисления.

Таким образом, результаты исследования показывают, что у пациентов основной группы отмечается выраженный окислительный стресс, сопровождающийся увеличением уровня МДА, снижением активности глутатионпероксидазы и каталазы. В контрольной группе, несмотря на начально более низкий уровень МДА, к 24 часам наблюдалось его повышение, что может свидетельствовать о замедленной адаптации антиоксидантной системы.

Результаты исследования подтверждают целесообразность включения Реамберина в интенсивную терапию ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) трансплантационного периода как с профилактической, так и с терапевтической целью. Такой подход способствует ускорению восстановления тканевого метаболизма за счёт улучшения процессов утилизации кислорода и снижения интенсивности свободнорадикальных нарушений.

5.5. Изменения цитокинового профиля при ишемии/реперфузии трансплантата правой доли печени

Изучение изменений цитокинового профиля при ишемии/реперфузии трансплантата правой доли печени имеет важное клиническое значение, так как эти процессы играют ключевую роль в развитии осложнений после трансплантации. В ходе реперфузии ткани трансплантата подвергаются значительному оксидативному и воспалительному стрессу, что приводит к активации каскада цитокинов. Понимание этих процессов необходимо для разработки стратегий профилактики и лечения таких осложнений.

У 30 (25%) реципиентов уровень воспалительных и противовоспалительных интерлейкинов оценивали в образцах крови полученных из правой печеночной вены (таблица 5.28).

Таблица 5. 28. - Характеристики цитокинового профиля в различных группах

Показатели	Пациенты с циррозом печени (n = 10)	Пациенты после трансплантации правой доли печени (n = 10)	Пациенты с РДТП (n = 10)
IL -1	42,7 (42,7-42,7)	12,8 (10,4-25,4)	42,7 (0-42,7)
IL-6	12,8 (10,4-25,4)	10,4 (5,2-10,4)	0,1 (0-0,2)
L-8	2,1 (0-3,2)	0,1 (0-1,2)	17,5 (9,2-23,1)
IL-12	1,9 (0-22,0)	2,5 (0,2-3,5)	7,4 (4,5-8,5)

Исследование уровней провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) у пациентов с циррозом печени, после трансплантации правой доли печени и после резекции правой доли печени (РДТП) выявило значительные различия в активности воспалительного процесса. У пациентов с циррозом уровень IL-1 был максимально высоким (42,7, диапазон 42,7-42,7), что свидетельствует о выраженном воспалительном ответе на фоне хронического заболевания. Сходный уровень IL-1 наблюдался у пациентов с РДТП (42,7, диапазон 0-42,7), что может быть связано с постоперационным воспалением. В то же время у пациентов после трансплантации правой доли печени уровень IL-1 был значительно ниже (12,8, диапазон 10,4-25,4), что указывает на снижение системного воспаления после оперативного вмешательства.

Уровень IL-6 также был самым высоким у пациентов с циррозом печени (12,8, диапазон 10,4-25,4), что подтверждает наличие хронического воспаления. После трансплантации уровень IL-6 снижался (10,4, диапазон 5,2-10,4), а у пациентов с РДТП он был минимальным (0,1, диапазон 0-0,2), что, вероятно, связано с восстановительными процессами и снижением воспалительного ответа.

Концентрация IL-8 была наибольшей у пациентов с РДТП (17,5, диапазон 9,2-23,1), что свидетельствует о значительной активности воспаления в ответ на хирургическую травму. У пациентов с циррозом уровень IL-8 был умеренным (2,1, диапазон 0-3,2), а у пациентов после

трансплантации – минимальным (0,1, диапазон 0-1,2), что может указывать на эффективное подавление воспалительного ответа после операции.

Уровень IL-12 варьировал между группами. У пациентов с РДТП он был наиболее высоким (7,4, диапазон 4,5-8,5), что подтверждает активацию воспалительного ответа. У пациентов после трансплантации уровень IL-12 был ниже (2,5, диапазон 0,2-3,5), а у пациентов с циррозом – промежуточным (1,9, диапазон 0-22,0), что может отражать особенности воспалительных и регенераторных процессов в этих группах.

Таким образом, у пациентов с циррозом печени и РДТП наблюдается выраженный воспалительный процесс, проявляющийся высокими уровнями провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8 и IL-12. У пациентов после трансплантации правой доли печени отмечается снижение уровня провоспалительных цитокинов, что указывает на нормализацию иммунного статуса и подавление воспаления. Эти данные подчеркивают важность мониторинга цитокинового профиля для оценки воспалительного ответа и эффективности лечения в зависимости от клинического состояния пациента.

Цитокиновый профиль проводился пациентам с циррозом печени -10 чел., 10-ти реципиентам после трансплантации правой доли печени и 10 – ти реципиентам с явлениями ранней дисфункции трансплантата. Анализ пациентов с циррозом печени выявил, что концентрация противовоспалительного интерлейкина-1RA (антагониста рецепторов интерлейкина-1) была снижена в 7,7 раза по сравнению с контрольными значениями. Среди реципиентов, перенёсших трансплантацию правой доли печени, также отмечалось аналогичное снижение уровня интерлейкина-1RA, что может свидетельствовать о нарушении воспалительного ответа и недостаточной противовоспалительной активности. В то же время уровень интерлейкина IL-12, являющегося важным компонентом иммунного ответа, значительно повышался у реципиентов после трансплантации, тогда как в других группах его уровень оставался стабильным и не изменялся. Это может отражать сложное взаимодействие воспалительных процессов в

трансплантате и ответ на трансплантацию. Цитокиновые профили реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации печени выявили снижение уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов.

Такое снижение, вероятно, связано с применением иммуносупрессивной терапии, направленной на подавление активности Т-клеток, продуцирующих цитокины, что играет ключевую роль в предотвращении отторжения трансплантата. Однако подобное воздействие также может уменьшать способность организма реагировать на воспалительные стимулы, что может сказаться на результатах лечения в долгосрочной перспективе. Моноциты и макрофаги являются основными источниками IL-8, который играет важнейшую роль в регуляции воспалительного ответа и является одним из ключевых провоспалительных хемокинов. При хронических заболеваниях печени основными источниками ИЛ-8 являются гепатоциты и клетки Купфера. У реципиентов с ранней дисфункцией трансплантата внутрипеченочный синтез ИЛ-8 приводит к активной миграции нейтрофилов, лейкоцитарных клеток и макрофагов в ткань печени, способствуя усилению воспаления. IL-8 также участвует в активации коллагенпродуцирующих печеночных астроцитов, что способствует формированию профиброгенной микросреды и может ухудшать прогноз восстановления трансплантата, увеличивая риск развития фиброза. На основе результатов нашего исследования предлагается тактика ранней локальной диагностики ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) и прогнозирования развития ранней дисфункции трансплантата правой доли печени. Эта тактика включает мониторинг ключевых цитокиновых маркеров и своевременное принятие решений по коррекции лечения. Такой подход позволит своевременно выявлять патологические процессы и принимать аргументированные решения о стратегии ведения пациентов для достижения наилучших исходов трансплантации печени.

ГЛАВА VI. Диагностика и прогнозирование риска возникновения асцита в раннем послеоперационном периоде

6.1. Асцит как осложнение цирроза и трансплантации печени

Асцитический синдром развивается у 28-85% пациентов с ЦП и ПГ. Вначале асцит носит транзиторную форму и достаточно хорошо поддается медикаментозной коррекции. На фоне прогрессирования патологического процесса в печени с присоединением других факторов асцит принимает резистентную форму и становится устойчивым к лекарственному воздействию. Резистентный асцит до трансплантации является одной из причин потери органа после ТПЖД. Асцит, осложнение цирроза печени, развивается у 60 % пациентов в течение 10 лет после установления диагноза компенсированного цирроза и является показателем плохого прогноза. Вероятность смерти в течение одного года после развития асцита достигает 40 %, а пятилетняя выживаемость составляет менее 50 % [50,63,174,260].

Асцитическая жидкость часто продолжает стойко продуцироваться в раннем периоде после трансплантации фрагмента печени от ЖД, но патогенез этого явления до сих пор полностью не изучен. Были выявлены некоторые факторы риска, которые предрасполагают к развитию асцита после трансплантации печени. К ним относятся: наличие асцита до трансплантации, факторы донора и реципиента, технические погрешности, несоответствие размеров трансплантата, приводящие к неадекватному его кровообращению, послеоперационные осложнения, такие как стеноз и тромбоз сосудов, присоединение инфекции, влияние иммуносупрессивной терапии [98,112,133,171,255].

Выявление причин, связанных с персистенцией асцита после трансплантации, имеет значение для улучшения ее результатов. Развитие асцита после трансплантации повышает риск появления почечной недостаточности, дисфункции трансплантата, дисбаланса электролитов, возникновения внутрибрюшных инфекций, может привести к развитию перитонита, потере трансплантата и смерти реципиента [74,174,249,264].

6.2. Клиническая оценка и лечение больных с асцитом в раннем посттрансплантационном периоде

В клинике выполнены 120 ТПЖД, и в 58 (48,3%) случаев диагностирован асцит в раннем периоде после операции. Распределение больных по выраженности асцита до трансплантации приведено в таблице 29.

Таблица 6.29. - Распределение больных по выраженности асцита перед трансплантацией (по критериям International Ascites Club)

Степень асцита	Количество (n=58)	
	Абс. Количество	%
1-я степень	16	27,6
2-я степень	28	48,3
3-я степень	14	24,1

Интраоперационно устанавливались дренажи в брюшную полость, и асцитическая жидкость дренировалась в стерильные дренажные пакеты. Объем асцитической жидкости регистрировалась ежедневно в течении двух недель после трансплантации фрагмента печени. После трансплантации оценивали суточное количество выделяемой асцитической жидкости в течение первых двух недель. При динамическом наблюдении и лечении транзиторный асцит диагностирован у 46 (79%) больных, рефрактерный асцит был у 12 (21%) больных.

Таблица 6.30. - Характеристика реципиентов с асцитом после трансплантации

Данные		Резистентный асцит (n=12)	Асцит (n=46)	P
Пол	Муж	7 (58,3%)	24 (52,2%)	>0,05
	Жен	5 (41,7%)	22 (47,8%)	>0,05
Возраст	≤35	5 (41,7%)	18 (39,1%)	>0,05
	≥36	4 (33,3%)	20 (43,5%)	>0,05
	≥45	3 (25,0%)	8 (17,4%)	>0,05

Рефрактерный асцит определяли, когда среднесуточный объем асцита превышал 1500 мл в течение 2 недель.

Среднесуточный объем выделения асцитической жидкости за 2 недели после трансплантации печени от живого донора приведен на рисунке 14. В течение 2-х недель после ТПЖД объем асцитической жидкости составлял от 100 до 3400 мл.

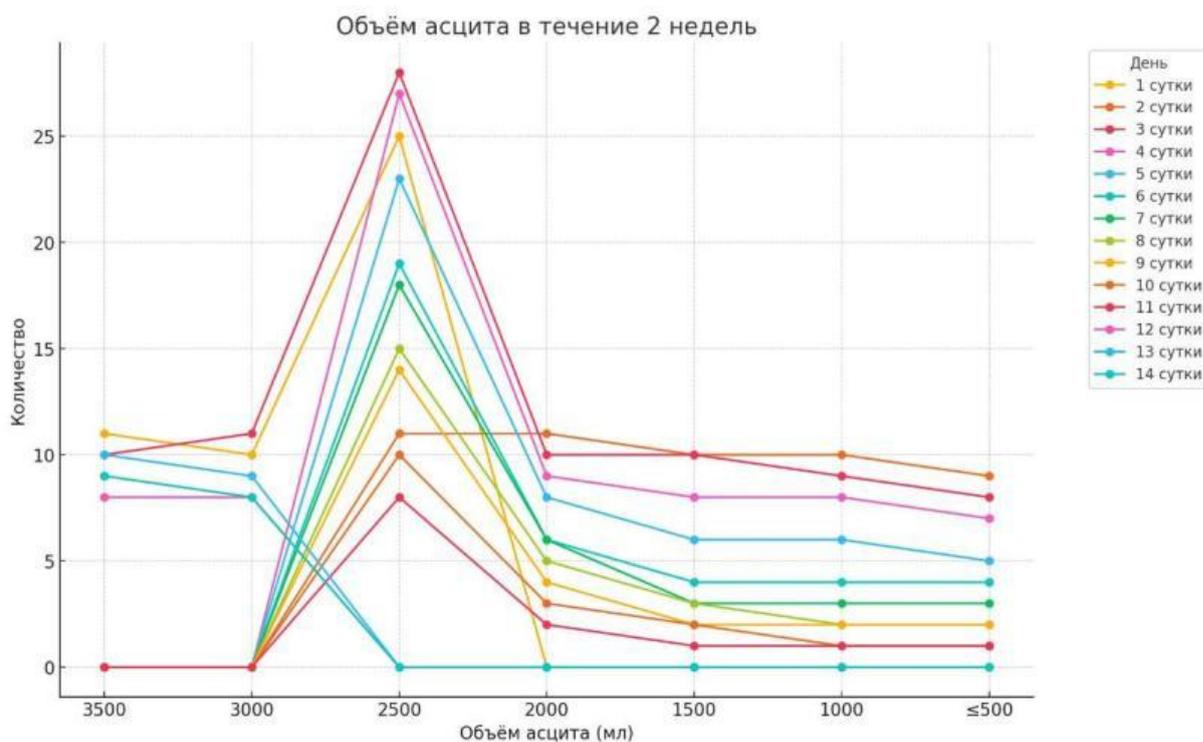


Рисунок 6.54. - Объем асцита в динамике в течение двух недель

В раннем послеоперационном периоде развитие асцита является следствием патофизиологических изменений, вызванных операционным стрессом и воспалительной реакцией. Среднесуточный объем асцитической жидкости в этот период составлял 1040 мл, варьируясь от 100 до 3400 мл. Основным механизмом формирования асцита является повышенная сосудистая проницаемость в условиях острого воспаления, что приводит к утечке плазмы и снижению онкотического давления. Дефицит белка, особенно альбумина, усугубляет этот процесс, способствуя дальнейшему накоплению жидкости в брюшной полости.

Для профилактики массивной потери белка, дренажи брюшной полости периодически перекрывались. Это позволяло уменьшить объем утрачиваемого белка с асцитической жидкостью и предотвратить прогрессирование гипоальбуминемии. Белковые потери восполнялись путем трансфузий 20% раствора альбумина, свежезамороженной плазмы (СЗП) через фильтр, а также кристаллоидами. Расчет соотношения СЗП и кристаллоидов проводился на основании уровня общего белка в асцитической жидкости и сыворотке крови. Такой подход позволял минимизировать риск гиперволемии, электролитных нарушений и других осложнений, связанных с инфузионной терапией.

Начальный период (1–3 сутки): На этом этапе наблюдается максимальная выраженность асцита, что обусловлено острым воспалением и значительным снижением онкотического давления. Наиболее часто регистрируемый объем асцитической жидкости составлял 2500 мл, что соответствует пику числа пациентов (более 25 человек). Такое состояние указывает на критический метаболический дисбаланс, требующий немедленной коррекции. На этом этапе основное внимание уделяется восполнению белка, улучшению реологических свойств крови и восстановлению баланса жидкости.

Для уменьшения патологического накопления жидкости применяются инфузионные препараты, направленные на восстановление объема циркулирующей плазмы и стабилизацию сосудистого тонуса. Применение диуретиков ограничивается в связи с риском развития почечной дисфункции и электролитных нарушений, характерных для этого периода.

Стадия активного регресса (4–9 сутки): во второй стадии отмечается значительное снижение объема асцитической жидкости. Количество пациентов с объемом жидкости более 3000 мл стремительно сокращается, а доминирующим диапазоном становится 1500–2000 мл. Это указывает на положительный эффект проводимого лечения, включающего коррекцию

гипоальбуминемии, восстановление онкотического давления и нормализацию водно-электролитного баланса.

Уменьшение объема асцита связано с улучшением сосудистой проницаемости, уменьшением воспалительной реакции и стабилизацией обменных процессов. На этом этапе продолжается применение альбумина и свежзамороженной плазмы для поддержания нормального уровня белка. Восстановление функции почек позволяет расширить использование диуретиков для дальнейшего уменьшения объема жидкости.

Стадия стабилизации (10–14 сутки): К концу второй недели объем асцитической жидкости у большинства пациентов снижается до менее чем 1500 мл, а у значительной части регистрируются минимальные значения (≤ 500 мл). Это свидетельствует об успешной компенсации состояния и практически полном устранении асцита у основной группы пациентов.

В этот период продолжается поддерживающая терапия, направленная на стабилизацию уровня белка, предотвращение гиповолемии и нормализацию работы органов и систем. Восстановление баланса жидкости в организме способствует улучшению общего состояния пациента и ускорению процесса реабилитации.

Несмотря на эффективность диуретиков в уменьшении объема жидкости, их использование в раннем послеоперационном периоде ограничено почечной дисфункцией, электролитными нарушениями и риском гиповолемии. Применение диуретиков целесообразно в более поздние сроки, когда восстановлена функция почек и компенсированы белковые и электролитные потери.

Подбор диуретической терапии проводится индивидуально, с учетом общего состояния пациента, уровня белка в плазме и динамики объема асцита. Особое внимание уделяется мониторингу уровня калия, натрия и других электролитов, что позволяет избежать осложнений, связанных с нарушением водно-электролитного баланса.

Инфузионная терапия играет ключевую роль в лечении асцита в послеоперационном периоде. Использование 20% раствора альбумина и

свежезамороженной плазмы позволяет восполнить белковые потери, восстановить онкотическое давление и предотвратить дальнейшее накопление жидкости в брюшной полости. Кристаллоидные растворы применяются для поддержания объема циркулирующей крови и нормализации гемодинамики.

Расчет соотношения СЗП и кристаллоидов на основании уровня общего белка в сыворотке и асцитической жидкости позволяет индивидуализировать терапию, снижая риск осложнений. Этот подход обеспечивает максимальную эффективность лечения и улучшает прогноз у пациентов с тяжелыми формами асцита.

Таким образом, последовательная терапия, направленная на устранение асцита в раннем послеоперационном периоде, включает меры по восполнению белка, нормализации сосудистой проницаемости, восстановлению функции почек и поддержанию водно-электролитного баланса. Применение интегрированного подхода позволяет добиться стабилизации состояния пациентов и предотвращения осложнений.

Асцитическая жидкость исследовалась на содержание белка, подсчет клеток и определение их видов, посев на культуру.

Важным тестом является количественный и качественный состав полиморфноядерных лейкоцитов при анализе асцитической жидкости. Мутная асцитическая жидкость и количество полиморфноядерных лейкоцитов >250 клеток/мкл, указывает на присоединение инфекции и развитие спонтанного бактериального перитонита (СБП). С целью выявления возбудителя инфекции 35 больным (29,2%) был проведен посев жидкости с определением чувствительности к антибиотикам.

Для выявления возможных факторов, связанных с развитием асцита, были проанализированы возраст и пол донора, характеристики реципиента перед трансплантацией, включающие возраст, пол, заболевание печени, асцит в анамнезе, оценку по шкалам Чайлд-Пью и MELD, результаты стандартных тестов функции печени и почек; периоперационные данные: масса печеночного трансплантата, коэффициент GW/RW , время холодовой ишемии,

потребность в переливании эритроцитарной массы, время операции, гемодинамические факторы, включая давление в воротной вене до и после трансплантации, градиент портального давления и объём портального кровотока.

6.3. Критерии выбора печеночного трансплантата

Отношение GW/RW является одним из ключевых факторов, влияющих на развитие синдрома малого трансплантата (small-for-size syndrome, SFSS). Данный синдром возникает в случаях, когда объем пересаженной печени недостаточен для обеспечения потребностей организма. Клинически это проявляется нарушением функции печени, гипербилирубинемией, коагулопатией, асцитом и другими осложнениями.

В группе $GW/RW < 0,8$ риск развития SFSS значительно выше. Низкая масса трансплантата приводит к недостаточной продукции белков, факторов свертывания и нарушению детоксикационной функции печени. Эти пациенты требуют более интенсивного наблюдения и коррекции послеоперационного периода.

В группе $GW/RW \geq 0,8$, напротив, наблюдается снижение риска послеоперационных осложнений. Масса трансплантата в этой группе достаточно велика, чтобы компенсировать метаболические потребности, что улучшает результаты трансплантации и повышает выживаемость реципиентов. В нашем исследовании трансплантация проводилась от живого донора и пересаживалась правая доля печени. Объем правой и левой долей печени донора рассчитывался методом волюметрии по данным компьютерной томографии с контрастным усилением у всех 120 доноров. Важным аспектом обследования донора, является измерение объёма всей печени и ее фрагмента, планируемого для применения в качестве трансплантата. Метаболические потребности реципиента требуют соответствия массы трансплантата массе реципиента - $GW/RW \geq 0,8$ с целью не допустить синдром малого размера трансплантата печени в посттрансплантационном периоде.

Объем печеночного трансплантата рассчитывали при анализе КТ волюметрии, а во время проведения процедуры back table измеряли фактический объем трансплантата (табл. 6.31).

Таблица 6. 31. - Соотношение масса трансплантата/масса тела реципиента (n=120)

Объем трансплантата	GW/RW	GW/RW	P
	< 0,8	≥ 0,8	
Количество больных, абс. (%)	8 (6,7%)	112 (93,3%)	<0,001*
Отношение массы трансплантата к массе тела реципиента(GW/RW), %	0,72±0,63	1,2±0,3	<0,001
Масса трансплантата, г	565,2±10,3	950,4±18,9	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни, *по критерию χ^2)

Пациенты с трансплантатом малого размера страдали стойкой портальной гипертензией после трансплантации, и асцит диагностирован у 14 реципиентов как одно из проявлений синдрома малого размера трансплантата. Рефрактерный асцит наблюдался у 6 из них.

Для профилактики синдрома малого размера трансплантата с целью модуляции притока через воротную вену и ограничения отрицательного эффекта портальной гипертензии на трансплантат нами были использованы несколько технических нововведений, таких как перевязка селезеночной артерии у 8 (6,7%), гемипортокавальный шунт 3 (2,5%).

6.4. Оценка гемодинамики в трансплантате

При циррозе печени (ЦП) наблюдается значительное увеличение сопротивления кровотоку в сосудах печени, что проявляется снижением скорости кровотока по воротной вене и увеличением индекса резистентности (Ri) в печёночной артерии (ПА) выше 0,70. Эти изменения обусловлены нарушением структуры и функции печени, что приводит к развитию

портальной гипертензии и увеличению периферического сосудистого сопротивления.

У 75 (62,5 %) пациентов с ЦП до трансплантации наблюдалось повышение сопротивления периферического кровотока печеночных сосудов, что является характерным признаком цирроза. Это проявлялось снижением средней скорости кровотока в воротной вене до $14,9 \pm 2,3$ см/сек и увеличением R_i печеночной артерии до $0,71 \pm 0,05$. Такие изменения являются следствием ремоделирования сосудистой системы печени, что включает развитие фиброзных изменений, нарушение микроциркуляции и снижение сосудистой реактивности.

Патологическое увеличение сопротивления кровотоку в печёночных сосудах способствует развитию портальной гипертензии и ухудшению функции печени, что усугубляет состояние пациентов и снижает их шансы на успешную реабилитацию после трансплантации. Таким образом, показатели скорости кровотока по воротной вене и индекс резистентности в ПА являются важными маркерами степени поражения печени и прогноза для пациентов с ЦП. Эти данные подчёркивают важность своевременного вмешательства и коррекции сосудистых нарушений для улучшения результатов лечения и повышения шансов на успешную трансплантацию печени. Интраоперационные измерения кровотока проводились с помощью аппарата **GE Voluson S8** и ультразвукового датчика объема и времени прохождения крови у реципиента.

Интраоперационно после имплантации трансплантата путем катетеризации левой желудочной вены у 28 (23,3%) реципиентов с асцитом, и у 30 (25%) больных без асцита, иглой 25G и магистралю для измерения давления, присоединенной к датчику для мониторинга центрального венозного давления (CVP), проводили измерение давления в воротной вене. Градиент портального давления определяли как ПВД минус ЦВД. После контроля гемостаза через 15 минут, перед реконструкцией желчных ходов,

интраоперационно повторно проводили измерения кровотока в печеночном трансплантате с помощью ультразвуковой доплерометрии.

После наложения портального анастомоза и восстановления кровотока измеряли давление в вортной вене у 92 (76,7%) реципиентов.

Измерение градиента печёночного венозного давления (HVPG) является важным параметром для оценки степени портальной гипертензии. В норме HVPG составляет 3–5 мм рт. ст., при умеренной портальной гипертензии значение HVPG находится в диапазоне 6–9 мм рт. ст., а при клинически значимой портальной гипертензии - превышает 10 мм рт. ст. или равно этому значению.

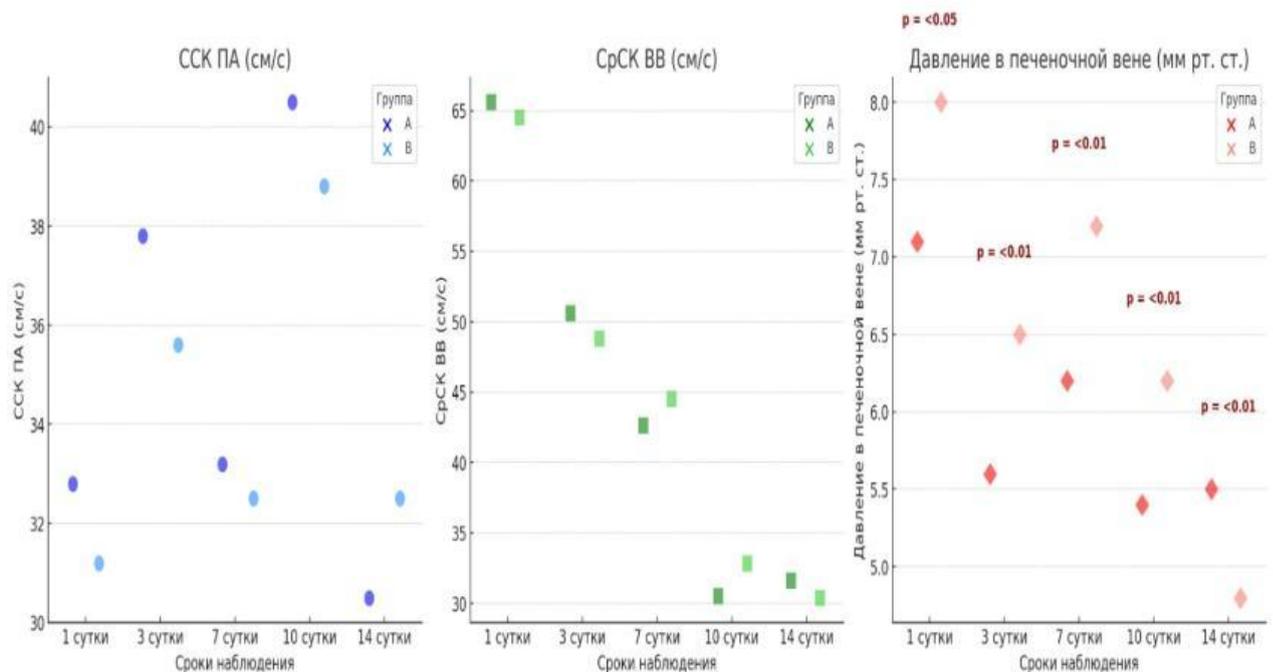


Рисунок 6.55. - Измерения кровотока в печеночных сосудах

Для оценки изменений в ультразвуковых параметрах у пациентов с асцитом и без асцита был проведён сравнительный анализ, включающий ключевые показатели, такие как размеры печени и селезёнки, диаметр венозных сосудов и скорость кровотока в основных артериях и венах. Эти данные позволяют выявить особенности гемодинамических изменений в зависимости от наличия асцита, что имеет важное клиническое значение для

определения тактики лечения. Данные по динамике кровотока в трансплантате в раннем посттрансплантационном периоде представлены в таблице 32.

Таблица 6.32. - Динамика кровотока в трансплантате в раннем посттрансплантационном периоде

Сроки наблюдения	ССК ПА (см/с)	СрСК ВВ (см/с)
1 сутки	32,8±2,8	65,6±4,4
3 сутки	37,8±2,2	50,6±3,4
7 сутки	33,2±2,5	42,6±3,4
10 сутки	40,5±3,5	30,5±2,5
14 сутки п/о	30,5±2,5	31,6±2,4
Р	<0,01	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость динамических изменений показателей в группах (по ANOVA Фридмана)

Полученные данные подтверждают наличие значительных гемодинамических изменений в раннем послеоперационном периоде. В первые сутки послеоперационного периода наблюдается высокая скорость кровотока в воротной вене ($65,6 \pm 4,4$ см/с), что можно объяснить значительной сосудистой нагрузкой вследствие хирургического вмешательства. При этом скорость кровотока в селезёночной артерии остаётся относительно низкой ($32,8 \pm 2,8$ см/с), что, вероятно, связано с исходным состоянием регионарного кровотока и адаптационными механизмами организма.

К третьим суткам отмечается компенсаторное увеличение скорости кровотока в селезёночной артерии ($37,8 \pm 2,2$ см/с) и снижение показателей в воротной вене ($50,6 \pm 3,4$ см/с). Эти изменения могут свидетельствовать о начале перераспределения кровотока с целью восстановления регионарного кровоснабжения. Такая адаптация важна для обеспечения адекватного

функционирования органов в условиях раннего послеоперационного периода.

На седьмые сутки показатели скорости кровотока в обоих сосудах снижаются (ССК ПА – $33,2 \pm 2,5$ см/с, СрСК ВВ – $42,6 \pm 3,4$ см/с), что может быть связано с уменьшением воспалительной реакции и постепенной нормализацией системной гемодинамики. На данном этапе наблюдается тенденция к стабилизации сосудистой системы.

На десятые сутки скорость кровотока в селезёночной артерии достигает пиковых значений ($40,5 \pm 3,5$ см/с), тогда как в воротной вене продолжается снижение ($30,5 \pm 2,5$ см/с). Это может указывать на активизацию регионарного кровообращения в селезёночной зоне и завершение фазы компенсаторных изменений.

К четырнадцатым суткам показатели скорости кровотока в селезёночной артерии ($30,5 \pm 2,5$ см/с) и воротной вене ($31,6 \pm 2,4$ см/с) выравниваются, что свидетельствует о завершении адаптационных процессов. Данный этап характеризуется восстановлением гомеостаза сосудистой системы, что можно расценивать как успешное завершение раннего послеоперационного периода.

Динамика скорости кровотока в селезёночной артерии и воротной вене отражает процессы адаптации сосудистой системы после хирургического вмешательства.

В первые сутки после операции наблюдается высокая нагрузка на воротную вену при относительно низкой скорости кровотока в селезёночной артерии. К третьим суткам отмечается перераспределение кровотока с компенсаторным увеличением скорости в селезёночной артерии и снижением в воротной вене. На десятые сутки скорость кровотока в селезёночной артерии достигает максимума, что связано с активизацией регионарного кровообращения. К четырнадцатым суткам показатели стабилизируются, что свидетельствует о завершении адаптационных процессов и восстановлении функционального состояния сосудистой системы. Статистически значимые изменения ($p < 0,01$ для селезёночной артерии и $p < 0,001$ для воротной вены).

0,001р<0,001 для воротной вены) подтверждают достоверность полученных результатов, что делает их важным компонентом для оценки эффективности послеоперационного ведения пациентов. Сравнительные УЗИ – данные больных с асцитом и без асцита после трансплантации приведены в таблице 6.33

Таблица 6.33. - Данные УЗИ у больных с асцитом и без асцита после трансплантации

Ультразвуковой параметр	У больных с асцитом (n=58)	Без асцита (n=62)	P
Передне-задний размер правой доли печени, см	17,7±2,0	14,3±1,8	<0,01
Длина селезенки, см	14,2±2,7	14,1±2,8	>0,05
Диаметр воротной вены, см	1,33±0,14	1,29±0,16	>0,05
Диаметр селезеночной вены, см	0,92±0,20	0,92±0,11	>0,05
Скорость кровотока в селезеночной вене, см/сек	17,5±1,9	21,6±3,1	<0,05
Скорость кровотока в воротной вене, см/сек	12,2±1,3	14,9±1,6	<0,05
Максимальная систолическая скорость кровотока в печеночной артерии, см/сек	102,9±8,2	78,8±5,7	<0,001
Ri в печеночной артерии	0,81±0,06	0,71±0,07	<0,05

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

У больных с асцитом отмечается значительное увеличение передне-заднего размера правой доли печени ($17,7 \pm 2,0$ см) по сравнению с пациентами без асцита ($14,3 \pm 1,8$ см, $p < 0,01$). Это указывает на выраженные изменения в структуре печени у данной группы пациентов, что, вероятно,

связано с хроническим венозным застоем и развитием портальной гипертензии.

Длина селезёнки не имела значимых различий между группами ($p > 0,05$), что может свидетельствовать об отсутствии влияния асцита на размеры селезёнки. Диаметры воротной и селезёночной вен также не продемонстрировали значительных различий между группами ($p > 0,05$).

Скорость кровотока в селезёночной и воротной венах была значительно ниже у пациентов с асцитом ($17,5 \pm 1,9$ см/с и $12,2 \pm 1,3$ см/с соответственно) по сравнению с пациентами без асцита ($21,6 \pm 3,1$ см/с и $14,9 \pm 1,6$ см/с, $p < 0,05$). Это указывает на ухудшение кровообращения в портальной системе при наличии асцита.

Максимальная систолическая скорость кровотока в печёночной артерии была значительно выше у пациентов с асцитом ($102,9 \pm 8,2$ см/с) по сравнению с пациентами без асцита ($78,8 \pm 5,7$ см/с, $p < 0,001$), что может свидетельствовать о компенсаторной гиперперфузии в ответ на портальную гипертензию. Индекс резистентности (RI) в печёночной артерии также был значительно выше у пациентов с асцитом ($0,81 \pm 0,06$) по сравнению с пациентами без асцита ($0,71 \pm 0,07$, $p < 0,05$), что отражает увеличение сосудистого сопротивления.

Пациенты с асцитом демонстрируют выраженные изменения в ультразвуковых параметрах, что связано с нарушением кровообращения в портальной системе и увеличением сосудистого сопротивления. Основные отличия включают увеличение передне-заднего размера правой доли печени, снижение скорости кровотока в селезёночной и воротной венах, а также повышение максимальной систолической скорости и индекса резистентности в печёночной артерии, что подчеркивают необходимость более интенсивного мониторинга и коррекции кровотока у данной группы пациентов для профилактики дальнейших осложнений.

6.5. Прогностические факторы развития асцита у реципиентов после трансплантации правой доли печени

Несмотря на тщательный подбор живых доноров, хорошо разработанную технику операции, коррекцию водно-электролитного баланса, коррекцию гипопроотеинемии у реципиентов, использование адекватной иммуносупрессивной терапии нередко сохраняется, но и, возможно, появляется и нарастает объём асцитической жидкости в раннем посттрансплантационном периоде.

Мы проанализировали следующие переменные, связанные с развитием асцита: возраст и пол донора; возраст и пол реципиента, заболевание печени, асцит в анамнезе, MELD, оценку по шкале Чайлд-Пью-Туркотта, функцию печени и почек, массу трансплантата, соотношение GW/RW, время ишемии, потребность в переливании эритроцитов, время операции, гемодинамические факторы, включая градиент портального давления.

В таблицах 6.34, 6.35 представлены предоперационные характеристики пациентов, имевших асцит после трансплантации.

Таблица 6.34. - Характеристика больных с посттрансплантационным асцитом

Данные		Резистентный асцит (n =12)	Асцит (n=46)	P
Пол	Муж	7 (58,3%)	24 (52,2%)	>0,05
	Жен	5 (41,7%)	22 (47,8%)	>0,05
Возраст	≤35	5 (41,7%)	18 (39,1%)	>0,05
	≥36	4 (33,3%)	20 (43,5%)	>0,05
	≥45	3 (25,0%)	8 (17,4%)	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Результаты анализа показывают, что различия в распределении пациентов по полу и возрастным категориям между группами с резистентным асцитом и асцитом статистически незначимы ($p > 0,05$). Мужчины составляют большинство пациентов в обеих группах, однако разница между группами незначительна (58,3% против 52,2%). Женщины

представлены чуть меньше, но также без статистически значимых различий (41,7% против 47,8%).

Распределение пациентов по возрасту также не выявило значимых различий между группами. Примерно треть пациентов в обеих группах имеют возраст старше 36 лет, а доля пациентов старше 45 лет составляет 25,0% в группе с резистентным асцитом и 17,4% в группе с асцитом. Эти данные свидетельствуют о том, что возраст и пол не являются основными факторами, влияющими на развитие резистентного асцита.

Для анализа клинических и биохимических характеристик пациентов с резистентным асцитом и асцитом был проведён сравнительный анализ по различным переменным, включая индексы MELD, Чайлд-Пью, показатели тромбоцитов, билирубина, белковых фракций и креатинина.

Таблица 6. 35. - Предоперационные показатели реципиентов с асцитом

Переменные	Резистентный асцит (n=12)	Асцит (n=46)	P
MELD	18,6±1,4	18,3±1,7	>0,05
Чайлд-Пью	10,5±0,5	9,6±0,3	<0,05
Тромбоциты, тыс Ед/мкл	100,8±8,7	150,5±11,2	<0,001
Билирубин, мкмол/л	28,5±2,7	27,2±2,3	>0,05
Общий белок, г/л	66±4	68±5	>0,05
Альбумин, г/л	25±3	29±4	>0,05
Соотношение А/Г	0,63±0,17	0,82±0,12	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	72,1±5,3	67,2±4,3	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Пациенты с резистентным асцитом имели более высокие значения индекса Чайлд-Пью (10,5 ± 0,5) по сравнению с пациентами с асцитом (9,6 ± 0,3), что свидетельствует о более выраженном нарушении функции печени в

этой группе ($p < 0,05$). Уровень тромбоцитов был значительно ниже у пациентов с резистентным асцитом ($100,8 \pm 8,7$ тыс. Ед/мкл) по сравнению с пациентами с асцитом ($150,5 \pm 11,2$ тыс. Ед/мкл, $p < 0,001$), что указывает на более выраженный портальный застой и сопутствующую спленомегалию. Показатели MELD, билирубина, общего белка, альбумина, соотношения альбумин/глобулин и креатинина не продемонстрировали значимых различий между группами ($p > 0,05$), что может свидетельствовать о схожести метаболического и общего функционального статуса пациентов, несмотря на различия в тяжести течения заболевания. Таким образом, у пациентов с резистентным асцитом наблюдаются более значимые нарушения функции печени и портального кровообращения, что требует более внимательного подхода к лечению и мониторингу их состояния.

Существуют различные причины появления асцита, связанные с реципиентом. Портальная гипертензия до трансплантации имела место у 105 (87,5%) больных, гипопроотеинемия - у 112 (93,3%).

В таблицах 36,37 мы оценили частоту и прогностическую силу факторов риска развития асцита у пациентов, перенесших трансплантацию печени от живого донора, путем анализа предоперационной и периоперационной оценки доноров и реципиентов.

Таблица 6. 36. - Факторы риска развития асцита, связанные с донором

Факторы риска	Резистентный асцит (n=12)	Асцит (n=46)	P	Балл
Масса тела: ≤ 50 кг	3 (25,0%)	8 (17,4%)	$>0,05$	2
≥ 60 кг	4 (33,3%)	13 (28,3%)	$>0,05$	2
≥ 70 кг	2 (16,7%)	14 (30,4%)	$>0,05$	3
≥ 80 кг	3 (25,0%)	11 (23,9%)	$>0,05$	3
Групповая неидентичность	5 (41,7%)	6 (13,0%)	$<0,05$	3
Малый размер трансплантата	6 (50,0%)	14 (30,4%)	$>0,05$	3

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Анализ показывает, что масса тела пациентов не имеет статистически значимого влияния на развитие резистентного асцита. Распределение по группам массы тела (≤ 50 кг, ≥ 60 кг, ≥ 70 кг, ≥ 80 кг) между пациентами с резистентным асцитом и асцитом не имеет существенных различий ($p > 0,05$). Однако такие факторы, как групповая неидентичность (41,7% против 13,0%, $p < 0,05$) и малый размер трансплантата (50,0% против 30,4%, $p > 0,05$), могут играть ключевую роль.

Масса тела не показала значимых различий между группами, что может свидетельствовать о том, что данный параметр не оказывает прямого влияния на развитие резистентного асцита. Вместе с тем, групповая неидентичность, выявленная у 41,7% пациентов с резистентным асцитом по сравнению с 13,0% пациентов с асцитом ($p < 0,05$), демонстрирует значимую связь с тяжестью течения асцита. Это может быть обусловлено иммунологической несовместимостью, повышающей риск осложнений.

Малый размер трансплантата был чаще выявлен у пациентов с резистентным асцитом (50,0%) по сравнению с пациентами с асцитом (30,4%), однако статистической значимости этот фактор не достиг ($p > 0,05$). Тем не менее, данная тенденция указывает на возможное влияние недостаточного объёма трансплантата на развитие резистентного асцита, что требует дальнейшего исследования.

Для изучения факторов риска развития резистентного асцита был проведён сравнительный анализ различных характеристик, включая демографические данные, вес, состояние здоровья, биохимические показатели и медицинскую историю пациентов. Полученные данные позволяют выделить ключевые предикторы, которые могут влиять на вероятность развития резистентного асцита (таблица 6. 37.).

Таблица 6. 37. - Факторы риска развития асцита, связанные с реципиентом

Факторы риска	Резистентный асцит (n=12)	Асцит (n=46)	P	Баллы
Пол: Муж	7 (58,3%)	25 (54,3%)	>0,05	1
Жен	5 (41,7%)	21 (45,7%)	>0,05	1
Возраст: ≤35	16 (13,3%)	5 (6%)		2
≥36	19 (15,3%)	8 (6,7%)		2
≥45	12 (10%)	4 (3,3%)		3
≥55	8 (6,7%)	6 (5%)		3
Вес: ≤55 кг	12 (10 %)	3 (2,5 %)		1
≥ 60 кг	14 (11,7%)	8 (6,7%)		1
≥70 кг	19 (15,8%)	6 (5%)		2
≥ 80 кг	12 (10%)	4 (3,3%)		3
≥ 90 кг	8 (6,7%)	2(1,7%)		3
Тяжелое исходное состояние	55 (45,8%)	23 (19,2%)		3
Гепаторенальный синдром	6 (5,0%)	4 (8,7%)	>0,05	3
Гипопротеинемия	12 (100,0%)	46 (100,0%)		2
Асцит в анамнезе	5 (41,7%)	46 (100,0%)	<0,001	2
Оценка MELD + Na				
• до 15 баллов	4 (33,3%)	21 (45,7%)	>0,05	2
• выше 15 баллов	8 (66,7%)	25 (54,3%)	>0,05	3
Оценка по шкале Чайльд-Туркотт-Пью				
• А	2 (16,7%)	4 (8,7%)	>0,05	2
• В	6 (50,0%)	32 (69,6%)	>0,05	3
• С	4 (33,3%)	10 (21,7%)	>0,05	3
Отторжение трансплантата	2 (16,7%)	4 (8,7%)	>0,05	3

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Анализ факторов риска показывает, что различия по полу и возрасту между группами с резистентным асцитом и асцитом статистически незначимы ($p > 0,05$). Мужчины и женщины представлены в обеих группах в схожих пропорциях. Распределение по возрасту также не выявило значимых различий, однако наблюдается тенденция к увеличению числа пациентов старшей возрастной группы среди пациентов с резистентным асцитом, что может указывать на постепенное накопление предрасполагающих факторов с возрастом.

Вес пациентов с резистентным асцитом чаще превышал 70 кг (15,8% \geq 70 кг), в то время как в группе с асцитом преобладали пациенты с более низким весом, однако статистической значимости этот параметр также не достиг. У пациентов с тяжёлым исходным состоянием резистентный асцит развивался значительно чаще (45,8% против 19,2%).

Гепаторенальный синдром встречался чаще у пациентов с асцитом (8,7% против 5,0%), однако эта разница не была статистически значимой ($p > 0,05$). Гипопротеинемия была одинаково представлена в обеих группах (100%), что свидетельствует о её универсальной роли в патогенезе асцита.

Асцит в анамнезе выявлялся реже у пациентов с резистентным асцитом (41,7% против 100%, $p < 0,001$), что может свидетельствовать о более сложном клиническом течении в группе асцита. Оценка MELD + Na и шкала Чайлд-Пью не выявили значительных различий, хотя пациенты с резистентным асцитом чаще имели более высокие значения (свыше 15 баллов по MELD + Na и категории В или С по Чайлд-Пью).

Отторжение трансплантата встречалось чаще в группе с резистентным асцитом (33,3% против 17,4%), однако разница также не была статистически значимой.

Инфицирование асцита чаще встречается среди реципиентов женского пола 15 (12,5%), мы это связываем с сопутствующим воспалительным

процессом в органах малого таза и транслокацией инфекции через маточные трубы.

6.6. Послеоперационные факторы риска развития асцита

Возникновение осложнений в послеоперационном периоде, таких как острое клеточное отторжение, синдром малого размера трансплантата, инфицирование асцитической жидкости, билиарные осложнения, сосудистые осложнения, гипопротеинемия, способствуют развитию асцита после трансплантации фрагмента печени от живого донора (табл. 6.38).

Таблица 6. 38. - Послеоперационные факторы риска развития асцита

Факторы	Массивный асцит (n=12)	Асцит (n=46)	P	Баллы
Острое клеточное отторжение				
Да	2 (16,7%)	2 (4,3%)	>0,05**	3
Нет	10 (83,3%)	44 (95,7%)	>0,05*	0
Гипоальбуминемия	12 (100,0%)	46 (100%)		2
Повторная операция				
Да	2 (16,7%)	2 (4,3%)	>0,05**	3
Нет	10 (83,3%)	44 (95,7%)	>0,05*	0
Билиарные осложнения				
Да	2 (16,7%)	3 (6,5%)	>0,05**	3
Нет	9 (75,0%)	43 (93,5%)	>0,05*	0
Сосудистые осложнения				
Да	1 (8,3%)	2 (4,3%)	>0,05**	3
Нет	11 (91,7%)	44 (95,7%)	>0,05	0
ЦМВ-инфекция до трансплантации				
Да	5 (41,7%)	8 (17,4%)	>0,05**	3
Нет	7 (58,3%)	38 (82,6%)	>0,05*	0

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному χ^2 , * с поправкой Йетса, ** по точному критерию Фишера)

Анализ факторов риска показывает, что гипоальбуминемия является общим состоянием для всех пациентов как с массивным асцитом (100,0%), так и с асцитом (100,0%), что подчёркивает её значимость как базового

предрасполагающего фактора (балл – 2). Острое клеточное отторжение чаще встречалось у пациентов с массивным асцитом (16,7%) по сравнению с пациентами с асцитом (4,3%), но статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Повторные операции также чаще проводились у пациентов с массивным асцитом (16,7% против 4,3%, $p > 0,05$), что может быть связано с осложнениями после первичного вмешательства. Билиарные осложнения регистрировались у 16,7% пациентов с массивным асцитом и у 6,5% пациентов с асцитом, но также без значимых различий ($p > 0,05$). Аналогичная картина наблюдается и с сосудистыми осложнениями, которые встречались у 8,3% пациентов с массивным асцитом и у 4,3% пациентов с асцитом ($p > 0,05$).

Цитомегаловирусная инфекция до трансплантации чаще выявлялась у пациентов с массивным асцитом (41,7%) по сравнению с пациентами с асцитом (17,4%), однако и здесь статистическая значимость отсутствует ($p > 0,05$).

В заключение следует подчеркнуть, что возникновение асцита после трансплантации может привести к увеличению заболеваемости и смертности. Причины включают технические проблемы, связанные с операцией по трансплантации, факторы, связанные с реципиентом и/или донором. К ним относятся: обструкция оттока, длительная холодовая ишемия. Оценка посттрансплантационного асцита, требует поэтапного подхода к лечению. Асцит является частым осложнением после ТПЖД у взрослых. Трансплантат с малым размером несет риск развития массивного асцита. Однако изучая факторы, связанные с донором, с реципиентом, операционным риском развития асцита, оценка по шкале Чайлд-Пью, уровень альбумина и соотношение альбумин и глобулины A/G, были связаны с увеличением суточного количества асцита, возникающего после трансплантации печени от живого донора.

У пациентов с тяжелой портальной гипертензией происходит увеличение портального лимфотока. Хорошо развитая лимфодренажная

система цирротичной печени разрушается при гепатэктомии у реципиента, и огромное количество лимфатической жидкости в конечном итоге оттекает в брюшную полость.

Частота трудноизлечимого асцита после ТПДП в наших наблюдениях составила 25,7%. Размер трансплантата печени не единственный важный фактор, определяющий риск развития посттрансплантационного трудноизлечимого асцита. В настоящем исследовании у 98 (82%) реципиентов интраоперационный градиент портального давления превышал 10 мм рт.ст. Высокая частота трудноизлечимого асцита в настоящей серии может быть связана с высоким градиентом портального давления.

Продолжительность операции и более длительное время холодовой ишемии были в значительной степени связаны с увеличением продукции асцитической жидкости. Для лечения посттрансплантационного асцита важны минимизация времени холодовой ишемии и времени операции, адекватная инфузионная терапия, коррекция белково-водно-электролитного баланса.

Хотя транзиторная посттрансплантационная дисфункция печени была обнаружена у большинства реципиентов сразу после операции, дальнейшее течение характеризовалось восстановлением функции трансплантата с устойчивой нормализацией общего билирубина в сыворотке и показателей свертывания крови. Количество асцита постепенно уменьшалось по мере улучшения функции печени.

Лечение асцита после трансплантации печени направлено на устранение основной причины, если ее можно установить. Пациентам с обструкцией оттока может быть выполнена баллонная ангиопластика со стентированием или хирургическое вмешательство, что часто приводит к быстрому разрешению асцита.

6.7. Морфологические исследования и новый взгляд (гипотеза) на патогенез развития асцита до и после трансплантации печени

Проблемам топографии воротной вены печени, печеночной артерии, висцеральной гемодинамики и внедрения в клиническую практику всевозможных методов консервативных хирургических и комплексных подходов к терапии асцита после ТП посвящены многочисленные исследования, но до настоящего времени актуальны морфологические и морфометрические исследования изменений воротной вены и других вен брюшной полости при портальной гипертензии.

При исследовании 58 (48,3%) реципиентов с асцитом до и после трансплантации печени факторы, связанные с донором, реципиентом, операционным риском, были исключены или устранены у 21 (17,5%).

у 31 (25,8%) реципиентов с асцитом проведено патоморфологическое исследование стенки воротной вены, желудочно-сальниковой вены, и вен брюшины. Контрольную группу составили 10 (8,3%) реципиентов без асцита. Возраст больных в исследуемых группах составил 30 ± 5 лет. Образцы стенки вен брюшной полости разного калибра, а также воротной вены были взяты интраоперационно и направлены на патоморфологическое исследование.

Изучали толщину стенки и морфологические трансформации ВВ на фиксированном препарате. При патоморфологическом исследовании измерены толщина стенки ВВ и желудочно-сальниковой вены реципиента, а также выполнены сравнительные измерения толщины мышечного слоя и интимы указанных вен.

Препарат фиксировали в 10% формалина, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафиновые блоки. До окрашивания совершалось депарафинирование срезов, и гистологические препараты проходили этапы обработки и приготовления к световой микроскопии. Окрашивали гематоксилин-эозином коллагеновые, мышечные, и соединительно-тканые структуры, а эластические волокна окрашивали по методу Вейгерта. Гистологические срезы для исследования изготавливались на микротоме толщиной 5–8 мкм, после чего фиксированные образцы

проходили микроскопическое исследование. В ходе анализа измерялись внутренний и внешний диаметры сосудов, а также общая толщина венозной стенки и её слоёв по отдельности. Измерения проводились как на продольных, так и на поперечных срезах, чтобы получить наиболее полное представление о морфологии сосудов. Исследования выполнялись с использованием оптического микроскопа «Nikon Elipse Ci» при увеличении 10x20 и 10x40. Также для более детального анализа изготавливались микрофотографии морфологических препаратов с использованием комплекса визуализации изображений с цифровой камерой. Все патоморфологические исследования проводились в лаборатории «Ахват» в городе Душанбе.

Гистологическая структура венозной стенки формируется за счёт количества, расположения и ориентации мышечных, эластических и коллагеновых волокон, что в значительной степени определяет её функциональные свойства и способность справляться с гемодинамическими нагрузками. Осложнения, такие как портальная гипертензия (ПГ) и асцит, оказывают прямое воздействие на структурные элементы венозной стенки, приводя к изменениям, которые влияют на её функциональные характеристики.

Продолжительный подъём давления в венах портальной системы оказывает существенное воздействие на все структурные элементы венозной стенки. Это воздействие вызывает реорганизацию тканей, гипертрофию гладкомышечных элементов и появление продольных пучков гладкомышечных волокон. Такие изменения включают не только ремоделирование, но и дистрофические процессы, которые постепенно изменяют анатомию и функциональные свойства сосудов, уменьшая их эластичность и способность адекватно реагировать на изменения давления. Эти патологические процессы играют ключевую роль в формировании осложнений при циррозе печени и существенно ухудшают прогноз для пациентов (см. таблицу 6.39).

Таблица 6. 39. -Трансформация морфологических компонентов стенки воротной вены при ПГ (n=31), мкм

Слои стенки	Начальный отдел	Средняя часть	Конечная часть	P
Эндотелиальный	58,2±5,0	82,3±6,6 p ₁ <0,01	275,5±25,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Мышечный	56,8±6,4	83,4±5,4 p ₁ <0,01	304,3±26,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Адвентициальный	41,4±5,6	66,8±5,4 p ₁ <0,01	313,1±24,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми отделами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p₁ – при сравнении с начальными отделом, p₂ – при сравнении со средней частью (p₁ – p₂ – по U-критерию Манна-Уитни)

Анализ толщины различных слоёв стенки показал значительные различия между начальным отделом, средней частью и конечной частью. Толщина эндотелиального слоя увеличивается от начального отдела (58,2 ± 5,0) к средней части (82,3 ± 6,6, p₁ < 0,01) и достигает максимума в конечной части (275,5 ± 25,3, p₁ < 0,001, p₂ < 0,001), что свидетельствует о значительном утолщении в дистальных участках.

Мышечный слой демонстрирует схожую динамику: его толщина увеличивается от начального отдела (56,8 ± 6,4) к средней части (83,4 ± 5,4, p₁ < 0,01) и достигает максимума в конечной части (304,3 ± 26,2, p₁ < 0,001, p₂ < 0,001). Это указывает на усиление мышечного компонента в более удалённых участках органа.

Адвентициальный слой также демонстрирует значительное увеличение толщины: от начального отдела (41,4 ± 5,6) через среднюю часть (66,8 ± 5,4, p₁ < 0,01) до конечной части (313,1 ± 24,2, p₁ < 0,001, p₂ < 0,001). Это может быть связано с усилением структурной поддержки в этих участках.

Продолжительное воздействие повышенного давления на стенку вен стабильно отражается на всех компонентах структуры вен. Наблюдается перестройка в виде гипертрофии клеток гладкомышечных волокон и появление продольных пучков гладкомышечных элементов, их реорганизация приводящие к дистрофическим изменениям стенки, что приводит к нарушению ее резервно-сократительной способности и проницаемости.

Трансформации мышечных компонентов, в интима и адвентициальной оболочке в некоторых препаратах проявлялись в виде изменений гистоструктуры, атрофии и абсолютном их исчезновении.

В исследуемом материале во всех микропрепаратах (31 случай, 100%) наблюдалось значительное разрастание соединительной ткани по всей длине ствола вены. В то же время в 18 (58%) микропрепаратах были обнаружены участки стенки сосудов, в которых продольно выровненные мышечные пучки наружной мембраны были значительно тоньше и образовывали лишь тонкий слой циркулярно выровненных волокон в среднем слое. Также в разных участках интимы стенки воротной вены (ВВ) выявлялись продольно расположенные мышечные элементы (см. рисунок 56).

Трансформация мышечного пласта и адвентиции проявлялась атрофическими изменениями, а в некоторых случаях мышечные волокна полностью отсутствовали, что отмечалось у 6 (19%) реципиентов. Эти изменения свидетельствуют о прогрессирующем ремоделировании венозной стенки, сопровождающемся потерей её структурной целостности и способности к адекватной адаптации к гемодинамическим нагрузкам, что может существенно ухудшать функциональное состояние сосудов и увеличивать риск послеоперационных осложнений.

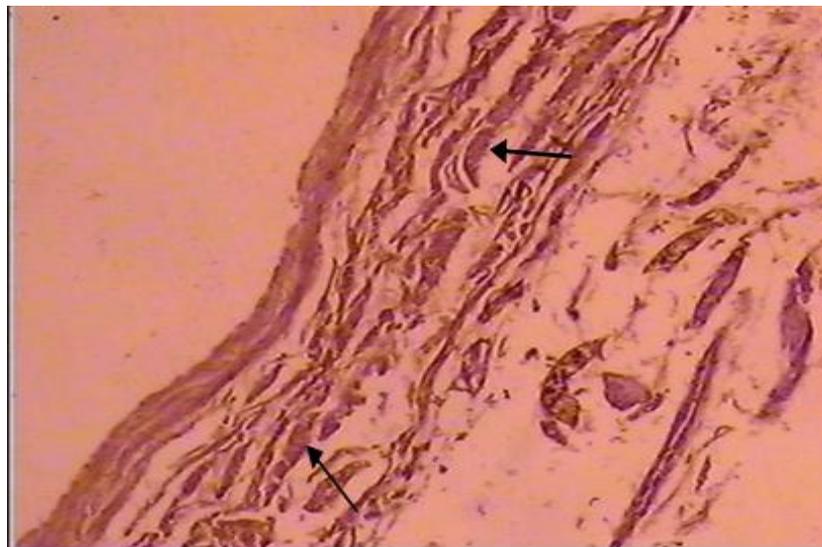


Рисунок 6.56. - Мышечные компоненты стенки ВВ при ЦП с ПГ. Окраска гемоксилин-эозином. Ув. 10x20

В адвентициальном слое мышечные пучки умеренно гипертрофировались у 12 (39%) пациентов, а в среднем слое мышечные клетки практически атрофировались. Истончение и даже абсолютное исчезновение эластических волокон отмечалось на некоторых участках венозной стенки у 16 (52%).

В воротной вене в 24 (77%) гистологических образцах были обнаружены трещины, разрывы и разделение эластических волокон на два слоя. (см. рисунок 6.57). Эти изменения свидетельствуют о деструктивных процессах в стенке воротной вены, что может указывать на прогрессирующее повреждение эластических компонентов и нарушение структуры сосудов, снижающее их эластичность и устойчивость к гемодинамическим нагрузкам.

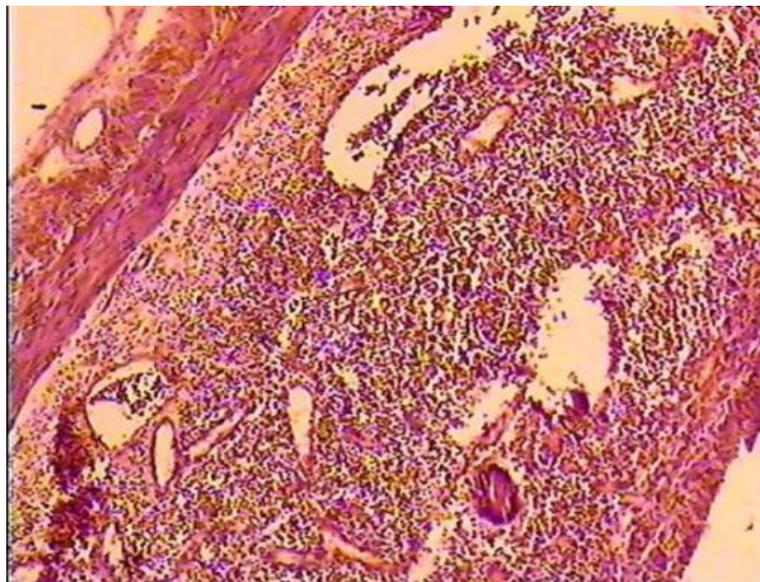


Рисунок 6.57. - Фрагменты эластических волокон стенки ВВ при ПГ. Окрашивание гематоксилин-эозином. Ув. 8x20

Сопrotивляясь высокому, часто изменчивому внутрисосудистому давлению вены с атрофированным эластическим каркасом быстро расширяются. Интима вены истончается (рис.58)., подвергаясь атрофии и деэндотелизации, что обнаружено в 24 (77%) исследуемых биоптатах.

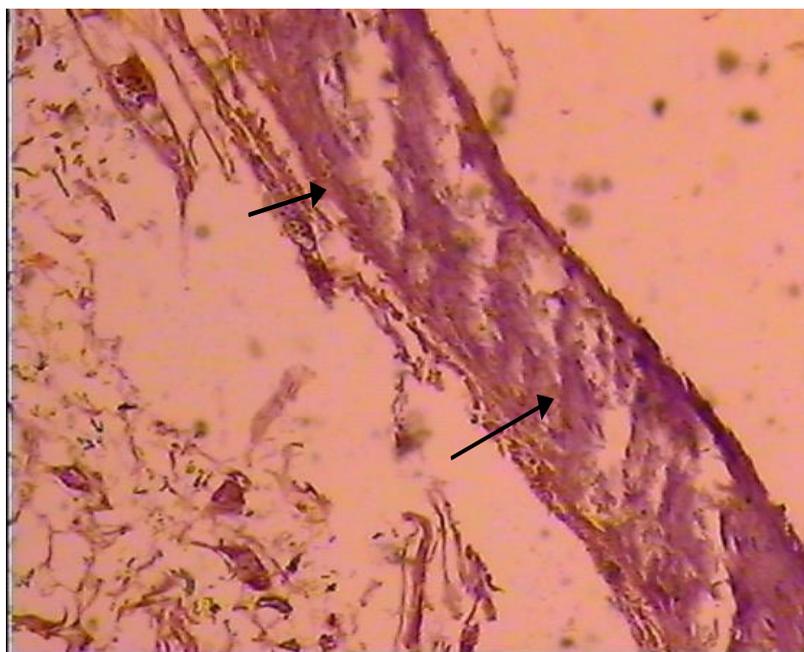


Рисунок 6.58. - Атрофия мышечных элементов в стенке ВВ при ПГ. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 10x20.

Во всех 31 случае (100%) эндотелиальный слой был утолщен в той или иной степени, что было вызвано разрастанием в нем нежной волокнистой соединительной ткани. Утолщение интимы наблюдалось по всей длине и окружности стенки сосуда. Тотальная толщина стенки воротной вены (ВВ) и желудочно-брыжеечной вены у реципиентов с асцитом была уменьшена во всех отделах по сравнению с группой из 10 реципиентов без асцита, что, вероятно, связано с гипертонусом сосудистой стенки на фоне высокого портального давления.

Кроме того, отмечалось повышенное содержание коллагеновых волокон были обнаружены во всех слоях стенки воротной вены. Толстые, грубые пучки коллагеновых волокон и тонкие, нежные волокнистые структуры были обнаружены в наружной и промежуточной оболочках. Локальные и диффузные коллагеновые волокна с пикринофилией были обнаружены вдоль стенки вены, что указывает на значительные изменения в структуре коллагена, возможно, связанные с ремоделированием стенки под воздействием повышенного давления в портальной системе (см. рисунок 59).

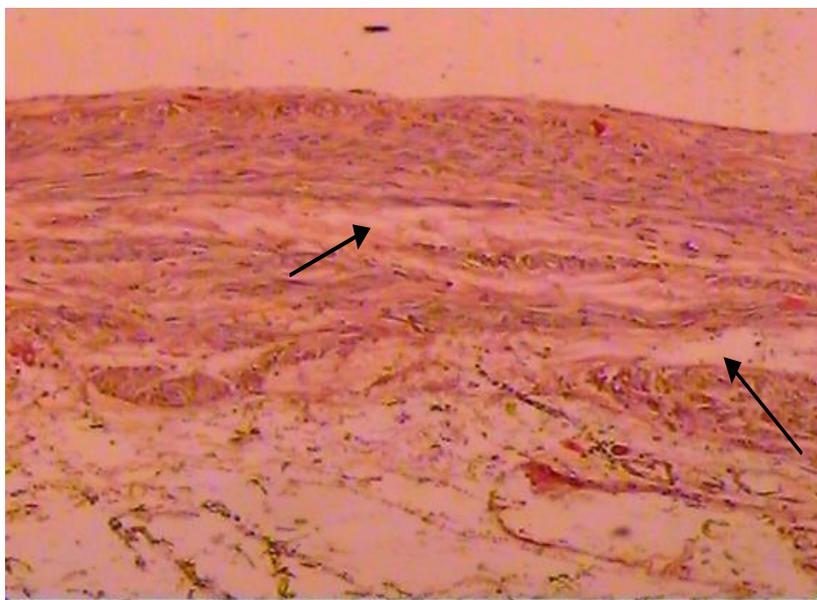


Рисунок 6.59. - Коллагеновые волокна в начальной части стенки ВВ. Окраска гематоксилин-эозином Ув.10x20

Эти наблюдения свидетельствуют о глубокой перестройке структуры венозной стенки, происходящей на фоне портальной гипертензии и асцита, что влияет на механические свойства сосудов и их способность адаптироваться к гемодинамическим изменениям.

При исследовании, отмечалось разволокнение внутренней эластической мембраны, её фрагментация и разрывы, эластоз интимы и адвентиции в 21 (68%) препарате, в 10 (32%) препаратах наблюдался гиперэластоз средней оболочки. В первой группе микропрепаратов эластические волокна истончены, локализованы неравномерно, размещаются беспорядочно и переплетены друг с другом.

В отдельных участках стенки вены отмечалось значительное утолщение эластичной мембраны, а также наличие очагов распада (см. рисунок 60). В средней оболочке в 21 (68%) микропрепарате наблюдалась полная деструкция эластических волокон, а также очаги их скопления. Эти изменения свидетельствуют о прогрессирующем разрушении эластичных структур сосудистой стенки, что ведёт к снижению её эластичности и способности адекватно адаптироваться к изменению давления, особенно в условиях портальной гипертензии.

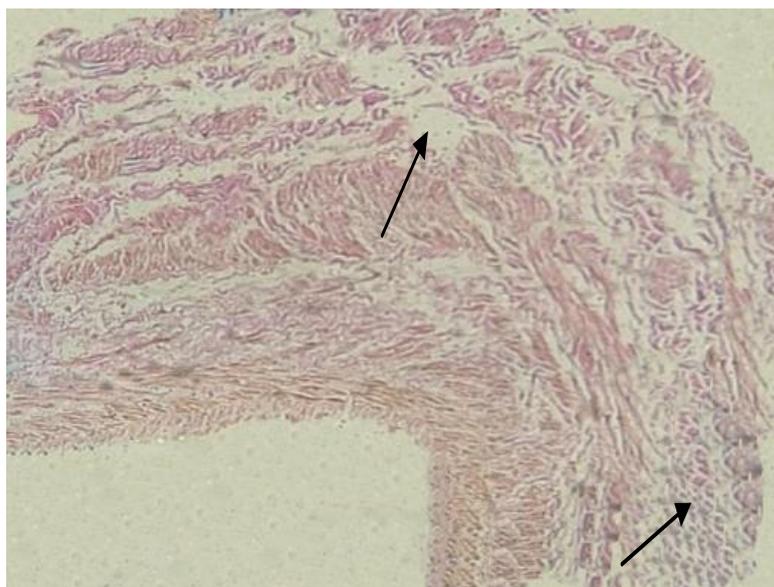


Рисунок 6.60. - Гиперплазия и фрагментация эластических волокон в конечной части стенки воротной вены печени при ПГ. Окраска по Гематоксилин эозином. Ув. 10x20

Патоморфологическое рассмотрение толщины всех слоёв венозной стенки в условиях асцита показал, что, как и при циррозе печени без асцита, толщина слоёв, особенно адвентиции, варьировала в значительной степени. Основываясь на полученных данных, трудно было провести чёткую границу и количественно оценить изменения толщины слоёв в условиях патологического процесса. Сравнительные данные представлены в таблице 6.40.

Характерной особенностью было изменение мышечных элементов и более выраженное утолщение всех слоёв воротной вены (ВВ) при портальной гипертензии (ПГ) с сопутствующим асцитом. Во всех участках воротной вены наблюдались изменения, включая утолщение интимы, обусловленное разрастанием волокнистой соединительной ткани. Утолщение внутреннего слоя отмечалось по всей длине вены. В разных участках интима венозной стенки печени наблюдались продольно расположенные мышечные клетки.

Изменения в мышечном слое и адвентициальной оболочке проявлялись в виде атрофии мышечных элементов, а в некоторых случаях даже в полном их отсутствии. Эти изменения свидетельствуют о значительном ремоделировании венозной стенки под воздействием высокого давления в условиях портальной гипертензии и асцита, что ведёт к утрате её структурной целостности и снижению способности адаптироваться к изменяющимся гемодинамическим условиям.

Таблица 6. 40. -Трансформация слоев стенки воротной вены печени при ПГ у больных с асцитом (n=21) и без асцита (n=10) (мкм)

Показатель	Слой стенки	Начальная часть	Средняя часть	Конечная часть
ПГ Асцит отсутствует	Эндотелий	14,60±3,78	20,36±5,65	15,93±3,15
	Мышечный	45,46±7,68	33,00±3,81	43,00±4,46
	Адвентиция	297,93±28,7	293,46±27,4	313,86±43,4
ПГ+ асцит	Эндотелий	59,00±5,00	57,70±6,21	40,14±5,56
	Мышечный	83,00±6,49	83,20±4,57	69,90±4,58
	Адвентиция	281,65±27,2	313,35±24,5	331,30±21,6
P	p ₁	<0,001	<0,001	<0,001
	p ₂	<0,001	<0,001	<0,001
	p ₃	<0,05	<0,01	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами по возрасту (по U-критерию Манна-Уитни), p₁ – при сравнении показателей в эндотелии между группами, p₂ – при сравнении показателей в мышечном слое между группами, p₃ – при сравнении показателей в адвентиции между группами (p₁ – p₃ – по U-критерию Манна-Уитни)

Толщина эндотелиального слоя значительно увеличивается у пациентов с ПГ и асцитом по сравнению с группой без асцита. В начальной части при ПГ с асцитом эндотелий утолщён до 59,00 ± 5,00 мкм (против 14,60 ± 3,78 мкм при отсутствии асцита, p₁ < 0,001). Это связано с компенсаторными процессами в условиях хронической гипертензии, при которых происходит гипертрофия эндотелиальных клеток. Повышенная механическая нагрузка в условиях ПГ стимулирует продукцию эндотелиальных факторов роста, таких как VEGF, и активирует воспалительные медиаторы. В конечной части при ПГ с асцитом наблюдается относительное снижение толщины эндотелиального слоя (40,14 ± 5,56 мкм), что может быть связано с дистрофическими процессами на фоне хронической перегрузки.

Мышечный слой демонстрирует значительное утолщение у пациентов с ПГ и асцитом по сравнению с пациентами без асцита. В начальной части толщина мышечного слоя увеличивается до 83,00 ± 6,49 мкм (против 45,46 ±

7,68 мкм, $p_2 < 0,001$). В средней части утолщение достигает пика ($83,20 \pm 4,57$ мкм), что может быть связано с усилением тонуса стенки и гипертрофией гладкомышечных клеток. Такие изменения являются адаптационным ответом на повышенное сопротивление кровотоку и перераспределение давления. В конечной части мышечный слой утолщается не столь значительно, что может свидетельствовать о снижении компенсационных возможностей стенки.

Адвентициальный слой отличается наименьшими изменениями в группе с ПГ и асцитом. В средней части его толщина увеличивается до $313,35 \pm 24,5$ мкм, а в конечной части – до $331,30 \pm 21,6$ мкм, что сопоставимо с группой без асцита. Это может быть связано с усилением фиброзных процессов в адвентиции, которые стабилизируют стенку, но одновременно снижают её эластичность. Утолщение адвентиции при ПГ с асцитом связано с активностью TGF- β , который стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена.

Увеличение толщины всех слоёв стенки при ПГ и асците свидетельствует о выраженном ремоделировании стенки в ответ на хроническую гипертензию и перегрузку. Однако компенсаторные изменения, такие как гипертрофия эндотелия и гладкомышечных клеток, на поздних этапах могут перерасти в патологические процессы, сопровождающиеся снижением эластичности и развитием фиброза. Эти изменения ухудшают функциональное состояние стенки и предрасполагают к осложнениям, таким как прогрессирующий асцит или кровотечения.

В некоторых участках стенки воротной вены продольно расположенные наружные мышечные пучки заметно истончились, а циркулярно расположенные среднеламинарные мышечные волокна утолщались и образовывали плотные пучки. В противоположность этому, в других участках отмечалась гипертрофия мышечных пучков адвентиции, в то время как мышечные клетки среднего слоя практически полностью

атрофировались. Обширные участки расслоения эндотелия стенки вены иногда образовывали полости, содержащие скопления фибрина и гемосидерина. Эти изменения могут свидетельствовать о значительных структурных и функциональных нарушениях венозной стенки, связанных с хронической гипертензией и дегенеративными процессами, что ухудшает её способность поддерживать нормальный кровоток и адаптироваться к изменяющимся условиям гемодинамики.

В некоторых участках стенки сосудов наблюдалось истончение или полная потеря эластических волокон, которые местами выглядели неравномерно. Вены часто были аневризматически расширены. Морфологическое исследование воротной вены показало частую ломкость, разрывы и разделение эластических волокон на два слоя. Во всех слоях стенки воротной вены наблюдались трансформации внутренней эластической мембраны, причём отмечалось значительное повышение числа эластических волокон. В то же время в некоторых местах наблюдались очаги их фрагментации. При атрофии эластического каркаса вен их стенки утрачивают способность сопротивляться высокому внутрисосудистому давлению, что приводит к расширению вен. В подобных участках расширенных вен интимальная оболочка местами истончалась, подвергаясь атрофии и повреждению эндотелиального слоя.

Эти изменения, вероятно, отражают начальную фазу процесса декомпенсации, который проявляется стойким асцитом. Нарушение целостности эластического каркаса и утрата структурной устойчивости сосудистой стенки играют важную роль в развитии асцита, так как приводят к нарушению гемодинамики и поддержанию хронически повышенного давления в портальной системе.

Выдвигаемая нами гипотеза состоит в том, что продолжительное воздействие повышенного давления в венах портальной системы отражается на компонентах структуры венозной стенки. Вследствие этого

гладкомышечные клетки гипертрофируются и появляются продольные пучки гладкомышечных волокон, происходит их реорганизация и, в конце концов дистрофические изменения, что приводит к нарушению резервно-сократительной способности и проницаемости венозной стенки и играет важную роль в возникновении пострасплантационного асцита.

Исходя из этой гипотезы о механизме развития асцита, патогенетически обоснованным представляется применение венопротектора/венотоника - препарата очищенной микронизированной флавоноидной фракции (диосмин+флавоноиды в пересчете на гесперидин) (Детралекс 1000 мг) у больных с асцитом до трансплантации и в раннем послеоперационном периоде.

Как известно, портальная гипертензия приводит к повышению давления в лимфатической системе. Препарат оказывает защитное действие на микроциркуляторную систему, ингибируя адгезию лейкоцитарных клеток к эндотелию, предотвращая их миграцию в перивазальное пространство и препятствуя высвобождению токсических компонентов, таких как цитокины, лейкотриены, свободные радикалы кислорода и протеолитические ферменты.

В состав препарата входят два флавоноида: 900 мг диосмина и 100 мг гесперидина. Микрочастицы диосмина имеют диаметр не более 2 микрон, что обеспечивает в четыре раза более быстрое всасывание из желудочно-кишечного тракта и через 4 часа после приёма 1000 мг начало терапевтического действия на лимфатический и венозный отток. Препарат также подавляет синтез медиаторов воспаления, таких как простагландины PGE₂, PGE₂ α и тромбоксан B₂, обладает антиоксидантными свойствами и предотвращает образование свободных радикалов, которые являются важными факторами повреждения стенок кровеносных сосудов.

Рекомендуемая доза препарата составляет 1000 мг в сутки. Основные механизмы действия микронизированной флавоноидной фракции включают: 1) подъем венозного тонуса; 2) подавление воспалительных реакций; 3)

стимуляция лимфотока; 4) устранение микроциркуляторных нарушений. Эти эффекты оказывают сочетанное действие при хронической венозной и лимфатической недостаточности. Учитывая цели исследования, у 30 реципиентов с асцитом, которые принимали Детралекс в дозе 1000 мг в течение 14 дней, эффективность лечения оценивалась по объёму асцитической жидкости, выделяемой по дренажам после трансплантации, а также по данным ультразвукового контроля.

Динамика изменения объема асцитической жидкости в зависимости от применения Детралекса

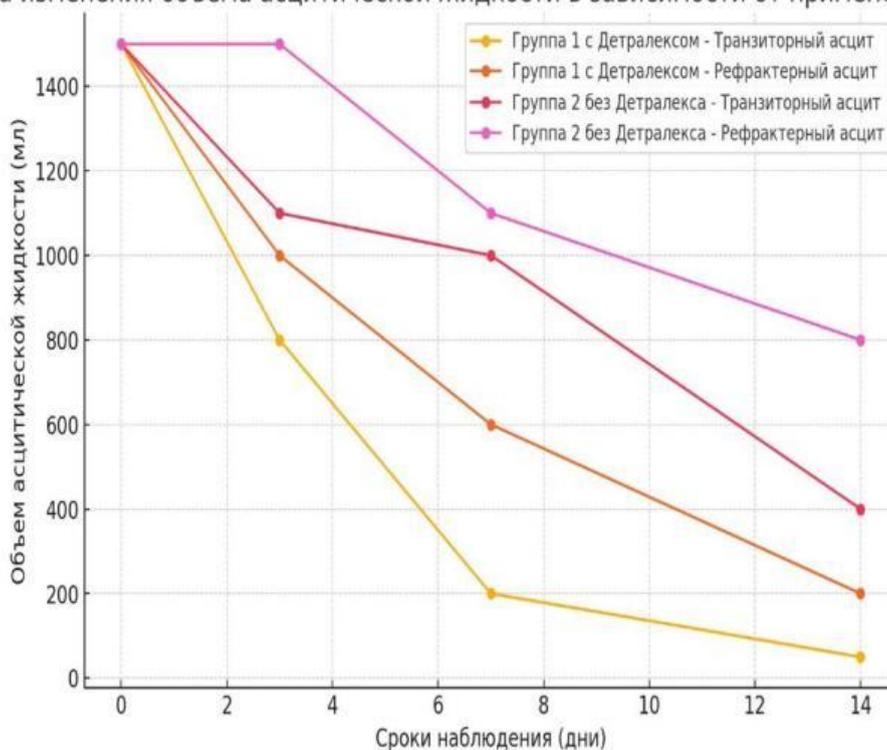


Рисунок 6.61. - Динамика изменения объема асцитической жидкости

Оказалось, что снижение проницаемости сосудистой стенки и уменьшение выхода плазмы крови в группе с применением микронизированной очищенной флавоноидной фракции было значительно более выраженным по сравнению с контрольной группой, не получавшей препарат (см. таблицу 6.41).

Таблица 6. 41. -Оценка эффективности терапии венопротектором при асците

Сроки наблюдения	Транзиторный асцит (n=46)	Рефрактерный асцит (n=12)
1 группа с Детралексом (n=30)		
Исходно	≥ 1500	≥ 1500
3 сутки	≤ 800	≥ 1000
7 сутки	≤ 200	≥ 600
14 сутки	≤ 50	≥ 200
2 группа без Детралекса (n=28)		
Исходно	≥ 1500	≥ 1500
3 сутки	≥ 1100	≥ 1500
7 сутки	≥ 1000	≥ 1100
14 сутки	≥ 400	≥ 800

Пациенты с транзиторным асцитом в группе, получавшей Детралекс, демонстрируют значительное и ускоренное снижение объёма асцитической жидкости. Уже к 3-м суткам объём жидкости уменьшается до ≤ 800 мл, к 7-м суткам – до ≤ 200 мл, а к 14-м суткам – до ≤ 50 мл. Это свидетельствует о высокой эффективности препарата, который, вероятно, улучшает микроциркуляцию и венозный отток за счёт укрепления сосудистой стенки и снижения венозной гипертензии.

У пациентов с рефрактерным асцитом динамика менее выражена. Хотя к 7-м суткам объём жидкости снижается до ≥ 600 мл, а к 14-м суткам – до ≥ 200 мл, объём остаётся значительно выше, чем у пациентов с транзиторным асцитом. Это может быть связано с более тяжёлым нарушением гемодинамики и сниженной резорбтивной функцией брюшины в этой группе. Применение Детралекса, однако, позволяет достичь значительного прогресса по сравнению с группой, не получавшей препарат.

У пациентов, не получавших Детралекс, наблюдается значительно менее выраженное снижение объёма асцитической жидкости. У пациентов с транзиторным асцитом к 14-м суткам объём жидкости составляет ≥ 400 мл, что в 8 раз больше, чем в группе с Детралексом. У пациентов с

рефрактерным асцитом объём остаётся выше ≥ 800 мл, что указывает на недостаточную эффективность стандартного лечения в отсутствие дополнительных препаратов, улучшающих венозный отток.

Основное действие Детралекса связано с его способностью улучшать венозный тонус, микроциркуляцию и лимфатический отток. Эти эффекты особенно важны в условиях портальной гипертензии, которая лежит в основе формирования асцита. У пациентов с транзиторным асцитом функциональные резервы брюшины позволяют эффективно перераспределять жидкости при улучшении микроциркуляции, что и объясняет быструю динамику. В случае рефрактерного асцита выраженные структурные изменения сосудов и тканей брюшной полости ограничивают эффективность препарата, но улучшение гемодинамики всё же оказывает положительное воздействие.

Эти результаты подтверждают, что использование микронизированной флавоноидной фракции способствует снижению сосудистой проницаемости и улучшает лимфовенозный отток, что ведёт к уменьшению объёма асцитической жидкости и улучшению состояния реципиентов в посттрансплантационном периоде.

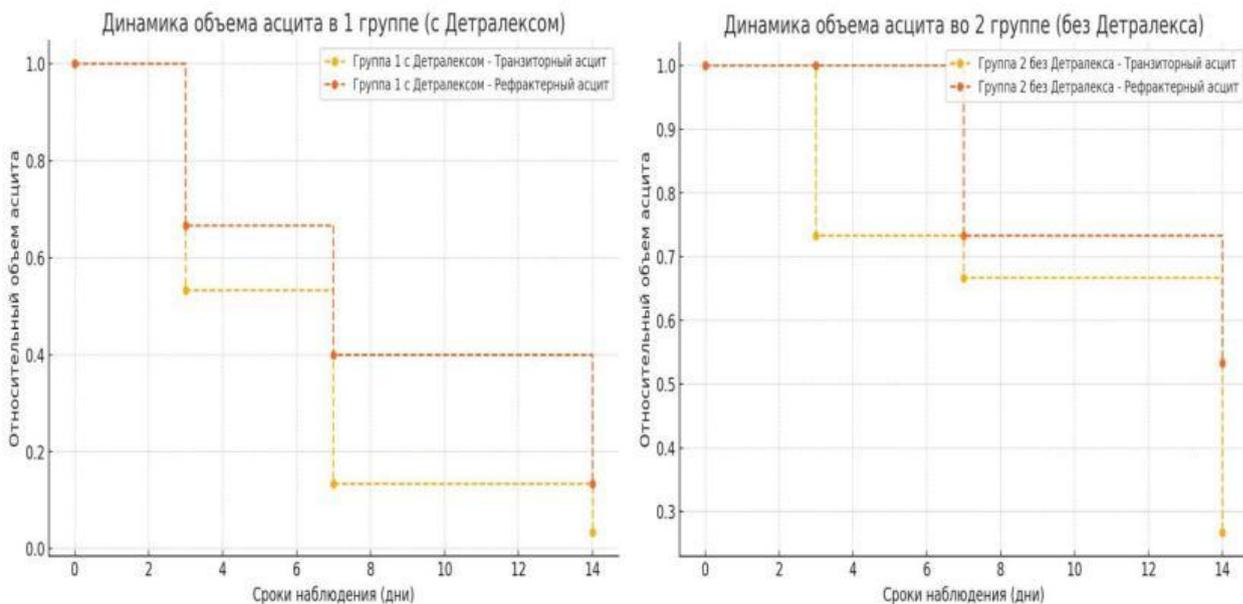


Рисунок 6.62-6.63. - Динамика объема асцита в 1 и 2-ой группе.

Применение препарата у больных с портальной гипертензией и наличием асцита в раннем послетрансплантационном периоде оказывает венотоническое и ангиопротекторное действие, уменьшает растяжимость вен и веностаз, улучшает микроциркуляцию, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность, а также улучшает лимфатический отток от органов брюшной полости.

Полученные результаты свидетельствуют о терапевтической эффективности микронизированной флавоноидной фракции у больных портальной гипертензией с асцитом в виде уменьшения продукции асцитической жидкости, уменьшения воспалительных изменений, что позволяет рекомендовать их применение в комплексной терапии у больных хроническими диффузными заболеваниями печени, а также после трансплантации печени.

ГЛАВА VII. Организационные аспекты развития трансплантации печени в Республике Таджикистан

7.1. Организационные мероприятия и административные решения

Предопределяющим в формировании Национального научного центра трансплантации органов и тканей при Министерстве здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан стала организация отделения трансплантации печени и портальной гипертензии в 2012 году. Важными задачами этой службы стали сбор информации о больных с заболеваниями печени в терминальной стадии с различными сопутствующими заболеваниями и их осложнениями, подбор пары реципиента и донора с помощью разработанной программы, выполнение ТПЖД в необходимых объемах.

Развитие трансплантации печени в стране зависит от сотрудничества между Институтом гастроэнтерологии, отделением терапии с заболеваниями печени, отделением реанимации, педиатрической службы и центром трансплантации и является основой организации специализированной медицинской помощи больным терминальными заболеваниями печени. Перечисленные подразделения Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан должны сотрудничать между собой постоянно, функционально и продуктивно.

Однако в Республике Таджикистан сотрудничество между вышеуказанными структурами страдает по ряду причин. Несмотря на очевидную положительность данной концепции, лечебно-диагностическая служба по оказанию своевременной целенаправленной помощи больным отстает от нужного темпа. Несмотря на приказ Министерства здравоохранения Республики Таджикистан №64 от 25 апреля 2007 года, предусматривающий создание центров по пересадке органов и тканей человека, реальное становление системы трансплантологии произошло с задержкой. Создание центра трансплантации печени и проведение первой

операции по пересадке печени от живого донора реципиенту были осуществлены только в 2012 году, что подчеркивает значительные трудности, с которыми сталкивалась страна в организации этой сложной области медицины.

На данный момент в Республике Таджикистан по-прежнему отсутствует практика трансплантации печени от посмертных доноров с констатированной смертью мозга. Эта ситуация ограничивает возможности увеличения количества трансплантаций, что существенно снижает доступность лечения для пациентов с терминальными стадиями заболеваний печени, которые нуждаются в органной замене. Недостаточное развитие посмертного донорства также отражает вызовы, связанные с социальной, юридической и этической сторонами вопроса, а также с нехваткой технических ресурсов и подготовленных специалистов для реализации такой программы.

В Республике Таджикистан функционируют Институт Гастроэнтерологии и несколько терапевтических отделений и кафедр, Институт педиатрии и педиатрические отделения и кафедры, но до сих пор отсутствует налаженная работа в области диагностики и определения показаний к трансплантации печени. Необходимо указать, что развитие трансплантологии в Таджикистане на данном этапе является важнейшим направлением здравоохранения, в частности, практического, и для его развития и функционирования, крайне необходимым является обеспечение доступности трансплантаций органов пациентам, которые в этом нуждаются. В проведенных нами исследованиях выявлена распространённость хронических диффузных заболеваний печени в терминальной стадии, а также врожденных заболеваний печени у детей в Республике Таджикистан, где на 1 млн. населения потребность трансплантации печени составляет 68,3 случая в год. С объективной точки зрения, в других странах развитие клинической трансплантологии сталкивается с менее значимыми трудностями, чем в нашей республике.

Исходя из вышеуказанного, необходимость развития трансплантации печени в стране очевидна. Однако, по мнению специалистов профильных областей и общества в целом, на данный момент трансплантация печени ещё не получила достаточного уровня доверия. В обществе и среди медицинских работников не осознаётся вся значимость работы службы трансплантации, что приводит к сопротивлению и непониманию, с которыми вынуждены сталкиваться трансплантологи. Между тем, развитие трансплантологии невозможно без широкой общественной и медицинской поддержки.

На данный момент в Республике Таджикистан существует единственный центр, занимающийся трансплантацией печени от живых доноров реципиентам. Этот центр оборудован новейшими и современными технологиями и оборудованием, что даёт возможность оказывать высококвалифицированную медицинскую помощь. Тем не менее, для полноценного развития трансплантации печени необходимы не только технические ресурсы, но и общественная поддержка, осознание важности этого направления медицины, а также обучение специалистов и расширение инфраструктуры для осуществления трансплантаций, включая программы посмертного донорства. Центр состоит из отделения трансплантации печени и портальной гипертензии, отделения детоксикации, отделения реанимации с блоком интенсивной терапии, отделения иммунологических исследований, биохимической лаборатории и поликлинического консультативного приёма.

Служба трансплантации печени имеет недостаточное материально-техническое и финансовое обеспечение, что в свою очередь не даёт возможности в полной мере предоставлять специализированную медицинскую помощь пациентам с терминальной стадией заболеваний печени, включая процедуру трансплантации печени. Для улучшения ситуации с точки зрения диагностики, лечения и организации, необходимо формировать тесный контакт и сотрудничество между Центром трансплантации с ведущими клиническими и научными центрами республики.

Межгоспитальные взаимодействия должны включать:

- Внесение пациентов с заболеваниями печени, которым требуется пересадка печени, в список ожидания по рекомендации из других медицинских и профилактических учреждений;
- Прием пациентов, консультирование, диагностика и лечение заболеваний печени, включая опухолевые поражения печени;
- использование имеющегося высокотехнологического оборудования Центра привлечение и повышение квалификации специалистов;
- проведение контрольных обследований в отдалённый сроки после трансплантации печени.

Своевременность госпитализации в отделение трансплантации печени и последующий перевод реципиента в отделение гастроэнтерологии, наблюдение и контроль за эффектом от проведенной операции и терапии улучшает непосредственные результаты и исходы после трансплантации.

После проведения предварительной консультации специалистов центра трансплантации органов и тканей человека должен решаться вопрос о переводе больных в отделение трансплантации печени и портальной гипертензии.

Неотложная госпитализация больных с фульминантной печеночной недостаточностью, больных с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода, с тяжелой печеночной энцефалопатией проводится в отделении острой эндотоксемии или в отделении интенсивной терапии Центра трансплантации органов и тканей Республики Таджикистан, где пациентам с острой печеночной недостаточностью может быть проведена экстракорпоральная детоксикация и подготовка к экстренной трансплантации печени. Подчеркивается, что пациенты, нуждающиеся в экстренной трансплантации печени, должны госпитализироваться в специализированное

отделение только по запросу центра трансплантации и в соответствии с правилами приема. После трансплантации печени (ТП) реципиент должен находиться под постоянным наблюдением гастроэнтеролога и специалиста по трансплантации центра трансплантации. При появлении таких показаний, как хирургические осложнения, иммунологические реакции, связанные с трансплантацией, и другие последствия применения иммуносупрессивной терапии, пациент должен быть помещен в специализированное отделение. Особое внимание уделяется своевременной диагностике и лечению кризов отторжения, что является критически важным для сохранения функции трансплантата и долгосрочного успешного исхода трансплантации.

Трансплантологическая активность в Республике Таджикистан имеет тенденцию к росту и достигает 4 случая трансплантаций печени на 1 млн населения в год. За последние годы количество больных, выезжающих за границу для получения специализированной медицинской помощи, имеет тенденцию к снижению, что является показателем того, что эта проблема может быть решена непосредственно на территории нашей Республики. Центр трансплантации органов и тканей человека постоянно направляет развитие трансплантации печени в стране путём поддержки идеологической, просветительской и информационной политики.

Таким образом, для стабильной и эффективной работы в рамках единой Национальной программы требуется более серьёзная государственная поддержка, межгоспитальное взаимодействие для дальнейшей перспективы улучшения оказания помощи больным терминальными стадиями заболевания печени, а также детям с врождёнными заболеваниями печени в Республике Таджикистан.

При успешной и упорядоченной организации трансплантационной службы и взаимоприемственности медицинских учреждений с отделением трансплантации печени и портальной гипертензии можно повысить эффективность службы и увеличить число трансплантации печени в

Республике Таджикистан, существенно продлить жизнь больных и облегчить их социальную реабилитацию.

В настоящее время под контролем и интенсивным наблюдением специалистов трансплантологов и гастроэнтерологов Национального научного центра трансплантации органов и тканей человека Республики Таджикистан находится более 120 больных после трансплантации печени, и их число интенсивно увеличивается. Необходимо отметить, что большинство больных являются жителями областей и районов республиканского подчинения. Одной из проблем остаётся своевременная диагностика и лечение медицинскими службами вышеуказанных областей и районов, в том числе гастроэнтерологов и эндокринологов, осложнений после трансплантации печени.

В наших исследованиях мы преследовали цель улучшить состояние и организацию трансплантологической, гастроэнтерологической, эндокринологической и радиологической служб в областях и районах республиканского подчинения для диагностики, лечения, профилактики и выявления больных, подлежащих трансплантации печени от живого донора. Пока нереализованными остаются профилактика, диагностика и лечение посттрансплантационных осложнений на местах.

Для решения существующих проблем необходим комплексный подход, включающий выполнение следующих мероприятий:

Организовать и внедрить эффективную систему оказания стационарной, лабораторной диагностики и консультационной помощи реципиентам после пересадки печени. Важно, чтобы пациенты имели доступ к квалифицированной помощи на всех этапах посттрансплантационного периода, начиная от стационарного лечения и заканчивая амбулаторным наблюдением.

Разработать и внедрить методические рекомендации по усовершенствованию организации помощи населению в регионах Республики Таджикистан, с акцентом на долговременное посттрансплантационное лечение. Эти рекомендации должны быть основаны на современных научно-медицинских достижениях и разработаны совместно с центром трансплантологии. Их реализация позволит стандартизировать подходы к лечению и обеспечить пациентам надлежащий уход после трансплантации.

Улучшить и оптимизировать работу областной гепатологической службы, которая должна выполнять важнейшие функции по своевременной диагностике и оказанию первой помощи при посттрансплантационных осложнениях. Эта служба должна стать основным звеном в системе контроля состояния пациентов, перенёвших трансплантацию печени.

Организовать тесное взаимодействие между гепатологическими отделениями и центром трансплантации для координации усилий в наблюдении и лечении пациентов. Эффективная система коммуникации между этими звеньями медицинской помощи поможет снизить риски осложнений и повысить эффективность посттрансплантационного ухода.

Провести обучение специалистов областных гепатологических, терапевтических и эндокринологических служб навыкам выявления, обследования, ведения и лечения пациентов после трансплантации печени. Обучение должно проходить на базе специализированных курсов повышения квалификации, что позволит повысить профессиональный уровень специалистов в регионах и обеспечить их готовность к ведению сложных клинических случаев.

Обучить специалистов ультразвуковой диагностике для обеспечения своевременного выявления осложнений и мониторинга состояния трансплантата. Владение ультразвуковыми методиками играет важную роль в

посттрансплантационном наблюдении и позволяет оперативно реагировать на изменения состояния трансплантата.

Современные достижения и дальнейший прогресс клинической трансплантации в значительной мере связаны с внедрением современных технологий и оснащения. Это включает не только техническое переоснащение медицинских учреждений, но и внедрение новых методов диагностики, лечения и реабилитации. Необходимо отметить, что в областях и регионах хорошо организовано наблюдение за пациентами после трансплантации и налажено эффективное сотрудничество между медицинскими учреждениями и центрами трансплантации, смогут существенно повысить качество трансплантологической помощи в Республике Таджикистан. Это позволит не только продлить жизнь пациентов после трансплантации печени, но и полноценно реинтегрировать их в общество и помочь им начать активную жизнь.

7.2. Образовательные программы

Сегодня Национальный научный центр трансплантации органов человека - один из ведущих современных медицинских, научно-исследовательских и образовательных центров страны. Центр трансплантации служит центром клинической базы для Академии наук, Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, а также для кафедры инновационной хирургии и трансплантологии Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино. Этот центр является первым и уникальным учреждением, занимающимся образовательной подготовкой национальных и иностранных специалистов в области трансплантологии.

Учебная инфраструктура Национального научного центра трансплантации органов и тканей человека обеспечивает теоретическую,

практическую и продвинутую подготовку многих студентов, врачей-интернов, клинических ординаторов, и специалистов из других медицинских дисциплин. Таким образом, центр способствует развитию компетенций врачей, необходимых для успешного ведения трансплантологических пациентов.

В последние годы были приняты несколько важнейших документов, которые послужили основой для создания правовой, юридической и материальной базы для развития трансплантологии в Таджикистане. В частности, это Закон Республики Таджикистан «О трансплантации органов и (или) тканей человека» (2007) и Постановление Правительства Республики Таджикистан «О создании Государственного учреждения «Национальный научный центр трансплантации органов и тканей человека» (2011). Также проводилась методическая разработка решений и издание приказов Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, направленных на создание нормативно-правовых документов, которые способствуют развитию пересадки органов в стране.

Несмотря на эти достижения, в организации работы медицинских учреждений, занимающихся трансплантацией органов, сохраняются определенные трудности. Одними из основных проблем являются низкая профессиональная и общественная осведомленность о трансплантации органов и тканей в Республике Таджикистан.

С целью повышения осведомленности населения и специалистов, важно включить тему трансплантации в образовательные программы медицинских учреждений, студентов и врачей последипломного образования. Введение этих тем в образовательный процесс позволит повысить уровень знаний специалистов о трансплантации и будет способствовать формированию положительного отношения к этой важной медицинской практике.

Особую актуальность приобретает обучение студентов в Таджикском национальном медицинском университете имени Абу Али Ибни Сино по программе трансплантологии, учитывая создание централизованного финансирования со стороны Министерства здравоохранения Республики Таджикистан для реализации программы трансплантации органов от живого донора. Это позволит не только повысить уровень квалификации будущих врачей, но и укрепить трансплантологическую службу в стране, обеспечив ей необходимые кадровые ресурсы для решения задач по спасению жизни пациентов с терминальными заболеваниями.

Принимая во внимание вышеизложенное, кафедра общей хирургии №1 проявила инициативу и предложила программу включения общих вопросов по трансплантологии в учебный курс общей хирургии студентов 3 го курса. Из-за недостатка теоретических и клинических знаний у студентов 3-го курса при изучении основ трансплантологии возникают определённые трудности. В связи с этим, в образовательную программу студентов 6-го курса и ординатуры также были включены вопросы по трансплантологии, и с 2017 года организована кафедра инновационной хирургии и трансплантологии в ГОУ Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино, где обучаются студенты 6го курса и проходят цикл по основам трансплантологии. Обучение проводится в рамках кредитно-модульной системы: 4 кредита, 2 кредита практических занятий, 1 кредит лекции, 1 кредит самостоятельная работа студента 72 аудиторных часов на одну группу.

Такой постепенный метод освоения вопросов трансплантологии, по нашему мнению, является правильным направлением для обеспечения непрерывного додипломного обучения в медицинском университете Республики Таджикистан.

Кроме того, была воплощена в практику идея создания научных кружков для студентов и молодых специалистов, интересующихся

трансплантологией. В рамках этих кружков можно расширить перечень обсуждаемых тем, проводить глубокий анализ и углублённые обсуждения, а также рассматривать вопросы, связанные с инновационными медицинскими технологиями. В таких кружках, как правило, участвуют наиболее успешные студенты и специалисты с хорошими знаниями в медицине и смежных дисциплинах, что делает работу с ними более продуктивной. Основной целью этих мероприятий является не только обучение студентов основам трансплантологии, но и повышение осведомленности общественности о трансплантации, экспертов в смежных областях и трансплантации органов и тканей человека.

Мы считаем, что следующим шагом в этом направлении должно стать включение тем по трансплантации в учебные планы студентов выпускных курсов медицинских колледжей, а также частного Медицинского института и студентов медицинского факультета Национального и Педагогического университета страны. Также необходимо организовать информационные программы для различных слоёв населения с учётом региональных особенностей и конкретных характеристик местностей. Для этого необходимо привлекать соответствующих специалистов и преподавателей из различных разделов медицины и смежных наук, чтобы повысить информированность населения о новых инновационных технологиях в медицине.

Для дальнейшего развития программы трансплантации органов и тканей в Республике Таджикистан требуется целенаправленная реконструкция организации последипломного образования. Уже сделаны первые шаги в этом направлении: были подписаны Соглашения между Национальным научным центром трансплантации органов и тканей человека и НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», НИИ Склифоссовского города Москвы, и Ширазским центром трансплантации органов Исламской республики Иран, Этот договора являются важным элементом в развитии постдипломного образования

специалистов, позволяя повысить их квалификацию на международном уровне и улучшить организацию системы трансплантологии в нашей стране. Реализация подобных инициатив будет способствовать совершенствованию образовательной базы, повышению уровня подготовки специалистов и обеспечению их необходимыми знаниями для успешного выполнения задач в области трансплантологии, что в конечном итоге положительно скажется на здоровье и благополучии пациентов. Рост и развитие трансплантации органов и тканей человека в Республике Таджикистан находится на позитивном этапе прогресса, чему способствуют законодательная база, организация и структура существующего медицинского центра, наличие квалифицированных кадров и активное сотрудничество с зарубежными коллегами.

Повышение осведомлённости медицинских специалистов и людей из разных слоев общества об изучении и решении проблем трансплантологии поможет таджикским специалистам и широким слоям населения положительно отнестись к этой проблеме.

7.3. Перспективы в организации посмертного донорства органов

Трансплантация органов и тканей человека должна проводиться с соблюдением законодательства и прав человека, поскольку она является важным средством спасения жизни и восстановления здоровья пациентов. Одной из самых сложных и перспективных задач на национальном уровне является внедрение системы посмертного донорства органов и тканей в Республике Таджикистан. Донорские службы, способные получать органы и ткани от посмертных доноров, имеют решающее значение для успешной трансплантации органов.

Несмотря на то, что в республике принят закон о посмертном донорстве, до сих пор отсутствует налаженная и функционально активная система донорской службы, которая охватывала бы все регионы и области

страны. Это является серьёзным препятствием для широкого применения трансплантации печени и других органов в клинической практике. На основе мирового опыта организации посмертного донорства необходимо решить целый комплекс задач, включающих выявление и оценку потенциальных доноров, их кондиционирование, изъятие органов и их консервацию. Сдерживающим фактором формирования и развития органного донорства, является отсутствие особых регламентов, регулирующих согласованность между донорской и реанимационной службами.

Мероприятия, связанные с посмертным донорством органов, требуют активного участия реанимации и нейрохирургии. Однако в настоящее время в стране отсутствует система подготовки реаниматологов и нейрохирургов к совместной работе в этой области. Персонал реанимационных и нейрохирургических отделений не имеет необходимой мотивации и заинтересованности для участия в совместных мероприятиях по донорству.

Опрос среди врачей-реаниматологов в городе Душанбе показал, что 75,5% опрошенных врачей положительно настроены на сотрудничество с Центром трансплантологии, 17,5% остались равнодушны к этому вопросу, а 7,0% отказались участвовать в процессе донорства. Среди тех, кто выразил готовность поддерживать развитие донорства (88%), большинство считает, что без дополнительной оплаты для всех подразделений реанимации и нейрохирургии решение данной проблемы невозможно.

Опрошенные медицинские работники согласились с тем, что обучение анестезиологии, реанимации, неврологии и нейрохирургии в университетах и высших учебных заведениях должно включать в себя проверку и признание смерти мозга, подготовку доноров и их органов, а также этические и юридические аспекты трансплантации.

Таким образом, обеспечение кадровой подготовки специалистов в области реанимации и нейрохирургии является важным шагом для развития посмертного донорства. Необходимо улучшить организацию взаимодействия

между различными медицинскими службами и создать мотивирующую систему, которая позволит специалистам активно участвовать в этом процессе. Развитие трансплантации органов требует комплексного подхода, включающего не только создание правовой и материально-технической базы, но и повышение уровня осведомлённости и заинтересованности медицинских специалистов, а также населения в целом.

Закон Республики Таджикистан «О трансплантации органов и (или) тканей человека» устанавливает права и обязанности донора, реципиента и медицинских учреждений, регулируя отношения, связанные с трансплантацией органов и тканей. Основываясь на соблюдении законов Республики Таджикистан и прав человека, а также на принципах гуманности, провозглашённых международным сообществом, где интересы человека превалируют над интересами общества и науки, трансплантация органов и тканей человека рассматривается как средство спасения и продления жизни, а также восстановления здоровья граждан.

Основой для эффективного оказания трансплантологической помощи в республике является организация службы органного донорства. В Республике Таджикистан в течение короткого периода, буквально за три года, была организована служба трансплантации органов и тканей, что позволило наладить систему донорской службы и активизировать работу по этому направлению. В рамках целевой программы были определены следующие задачи:

Одним из важнейших шагов на пути к правильной организации донорства органов является внедрение системы подготовки студентов, клинических ординаторов медицинских образовательных учреждений и специалистов последипломного образования, ответственных за координацию трансплантации. Формирование Координационного совета по организации донорства в Республике Таджикистан, необходим для организационных мероприятий по менеджменту этого процесса для получения оптимальных

результатов при изъятии и трансплантации донорских органов и обеспечения эффективного донорства. Трансплантационный координатор несет юридическую ответственность за процесс диагностики смерти мозга, т.е. он является инициатором донорского процесса. Также он контактирует с родственниками донора, оказывает им всевозможную поддержку в решении вопросов, связанных с получением согласия на изъятие органов.

Организация и развитие системы органного донорства в республике, включающей государственные учреждения здравоохранения, с отработкой и налаживанием юридического и медицинского взаимодействия между ними. Необходимо создать эффективный механизм сотрудничества между медицинскими учреждениями, чтобы обеспечить бесперебойную работу донорской службы.

На текущий момент для организации посмертного органного донорства и развития службы трансплантологии остаётся множество нерешённых задач, которые представляют собой значительный нереализованный потенциал для дальнейшей работы Центра трансплантологии в Республике Таджикистан.

Одним из приоритетных направлений является налаживание повседневной работы по диагностике смерти мозга в расширенном списке донорских баз, ответственность за которую должны нести административные лица данных учреждений. Реаниматологи должны развивать специальные навыки по диагностике смерти мозга и ведению пациентов с диагнозом «смерть мозга».

Проведение регулярных научно-практических и обучающих конференций, ориентированных на врачей-реаниматологов и представителей администрации донорских стационаров, также является важным организационно-образовательным мероприятием. Эти конференции должны способствовать не только повышению профессиональной компетенции специалистов, но и повышению уровня взаимодействия между службами

донорства и медицинскими учреждениями, а также формированию заинтересованности и мотивации у персонала.

Важным направлением является также организация юридической базы и регулирование отношений между реанимационной и донорской службами. Это позволит устранить проблемы, связанные с отсутствием правовой регламентации взаимодействия, и обеспечить более эффективное ведение потенциальных доноров. Для реализации этих задач необходимо не только повышение осведомлённости специалистов, но и обучение по вопросам подтверждения и констатации смерти мозга, а также вопросам кондиционирования доноров и юридическим аспектам трансплантологии.

Развитие системы посмертного донорства и службы трансплантологии в Республике Таджикистан требует комплексного подхода, включающего организацию профессионального обучения, совершенствование правовой и материально-технической базы, а также повышение информированности и мотивации медицинского персонала. Только в условиях такой всесторонней поддержки можно будет обеспечить эффективное функционирование службы трансплантологии и доступ к качественному лечению для пациентов, нуждающихся в пересадке органов.

Обзор результатов исследования

Стандартом лечения пациентов с терминальными диффузными поражениями печени различной этиологии, а также с некоторыми очаговыми поражениями, является трансплантация печени. Высокая клиническая и экономическая эффективность этой процедуры, а также хорошие долгосрочные результаты выживаемости, привели к значительному увеличению числа пациентов, нуждающихся в данной высокотехнологичной медицинской помощи. Распространённость заболеваний печени на терминальной стадии и их прогноз определяют ежегодный рост числа больных, нуждающихся в активных методах лечения.

Наше исследование основано на данных, полученных в ходе создания служб трансплантации и реализации программ трансплантации печени в Республике Таджикистан. С момента первой трансплантации печени от родственного донора в республике в 2012 году число пациентов, перенесших эту операцию, неуклонно росло. Однако, поскольку посмертное донорство не проводится (выполняются только трансплантации от живых доноров), количество проведенных трансплантаций не соответствует количеству пациентов, ожидающих трансплантацию. В 4 случаях для расширения пула доноров использовался живой донор, не являющийся родственником реципиента. К сожалению, в настоящее время нет достоверных эпидемиологических данных о заболеваемости и смертности населения в Таджикистане от болезней печени, включая их терминальные стадии. Количество пациентов с диагнозом цирроз печени в период с 2011 по 2022 годы достигло 1880 человек. Вирусная инфекция остаётся одной из наиболее распространённых причин цирроза печени в республике — 26% случаев приходится на цирроз, развившийся на фоне хронического гепатита С (ХГС). Вирус гепатита В (HBV) и сочетание HBV и HDV-инфекции вызывают цирроз в 15% случаев. Следующей по значимости причиной является алкогольный цирроз, который встречается более чем у 20% пациентов. Цирроз, развившийся в результате сочетания HCV-инфекции и алкогольной

болезни печени, составляет около 15% всех случаев, криптогенные циррозы - 18%, а неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является причиной цирроза в 5% случаев.

На протяжении последних лет наблюдается статистически значимое увеличение заболеваемости циррозами и опухолями печени, как общей, так и первичной. Это свидетельствует как о реальном росте числа заболевших, так и об улучшении выявляемости патологии печени, в том числе благодаря диспансеризации и улучшению доступности медицинской помощи для населения. Среди различных вирусных сочетаний, вызывающих гепатит и цирроз печени, особый интерес представляют смешанные вирусные инфекции (HBV + HDV + HCV). По статистике, эти инфекции преимущественно поражают людей молодого возраста из групп повышенного риска: лиц с зависимостью от наркотиков, гомосексуалистов, заключённых, людей с обширным парентеральным анамнезом, а также работников системы здравоохранения.

На сегодняшний день уровень обеспеченности населения Таджикистана высокотехнологичной медицинской помощью, такой как трансплантация печени, значительно отстаёт от реальной потребности. Тем не менее, накоплен определённый опыт, касающийся совершенствования хирургических методов при трансплантации печени от живого донора (ТПЖД), а также оптимизации протоколов иммуносупрессивной терапии. Отставание в уровне экономического развития, особенности финансирования и организации медицинской помощи, а также отсутствие организованной системы посмертного донорства органов — всё это является сдерживающим фактором в развитии трансплантологии в стране.

Ранняя дисфункция трансплантата печени (РДТП) после трансплантации остаётся одним из наиболее распространённых, но в то же время наименее изученных осложнений. Разнообразие факторов риска, влияющих на развитие РДТП, затрудняет разработку стандартизированных методов терапии и требует совершенствования общепринятых критериев

диагностики в сообществе гастроэнтерологов и трансплантологов. Улучшение качества диагностики и стандартизации подходов к лечению этих осложнений станет важным шагом в развитии трансплантологической помощи в Таджикистане и позволит повысить эффективность лечения пациентов с терминальными стадиями заболеваний печени.

В исследовании, проведённом в отделении трансплантации печени Национального научного центра трансплантации органов и тканей Республики Таджикистан в период с 2012 по 2023 годы, были рассмотрены 120 случаев трансплантации печени с использованием живых доноров. Возраст реципиентов варьировал от 15 до 67 лет, среди них было 86 мужчин (72%) и 34 женщины (28,3%). Основным показанием к трансплантации служил цирроз печени (ЦП), вызванный различными вирусными гепатитами: HCV - 28 (23,3%), HBV и HDV - 32 (26,7%), HCV + HBV + HDV - 3 (2,5%). Также показания включали первичный билиарный цирроз (КПБ) -16 (13,3%), аутоиммунный гепатит (ДЕКА) -6 (5%), алкогольный цирроз -7 (5,8%), гепатоцеллюлярный рак (ГЦК) на фоне цирроза печени вирусной этиологии - 10 (8,3%), первичный склерозирующий холангит (ПСК) -5 (4,2%) и цирроз печени неясной этиологии -13 (11%). Продолжительность заболевания у пациентов варьировала от 3 месяцев до 6 лет, и перед трансплантацией проводилось всестороннее обследование реципиентов. Это включало анализ анамнеза, антропометрию, фибросканирование печени, ультразвуковую сонографию с доплерометрией, гелиевую магнитно-резонансную томографию, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с внутривенным контрастированием, HLA-типирование и исследование cross-match, а также ПЦР и серологические исследования вирусного профиля. В послеоперационном периоде изучалось содержание асцитической жидкости, проводились морфологические исследования стенок вен брюшной полости и воротной вены. Ультразвуковая доплерография выполнялась на аппарате GE Voluson S8, лабораторные тесты - на анализаторах Abbott Architect и Dimension EXL 200 с использованием интегрированного биохимического и иммунохимического методов.

Доноров правой доли печени для трансплантации, в основном, выбирали из числа родственников. Основными критериями при выборе были совместимость по системе АВО и отсутствие сопутствующих заболеваний (стеатоза печени, гипертонии, сахарного диабета, атеросклероза). Возраст доноров колебался от 18 до 50 лет, причём большинство из них были женщинами (78,3%), а мужчины составляли 21,7%. При выборе доноров предпочтение отдавалось более молодым и соматически здоровым кандидатам из числа ближайших родственников, так как семьи чаще многодетные. Для повышения безопасности и эффективности трансплантации проводились прямая перекрёстная проба (cross-match) и генотипическое типирование по системе HLA (A, B, DR), что позволяло выбирать доноров с максимальной степенью совместимости. На всех этапах обследования и операции приоритетом являлась безопасность донора.

Из 120 печеночных трансплантатов в 88 (73,3%) случаях наблюдалось наличие одной артерии и одной вены, тогда как в 32 (26,7%) случаях были выявлены различные варианты сосудистой ножки. В нашем исследовании в 38 (31,7%) случаях была обнаружена атипичная анатомия правой печеночной вены, включая наличие более одной правой печеночной вены только внутри трансплантата правой доли. Сравнение результатов МСКТ венографии с интраоперационными данными показало точное соответствие в визуализации печеночных вен во всех случаях.

В рамках данного исследования была предложена методика пластики правой печеночной вены реципиента для улучшения венозного оттока и профилактики осложнений со стороны гепатикокавального анастомоза. Короткая правая печеночная вена у реципиента может создавать технические трудности и приводить к осложнениям в раннем посттрансплантационном периоде, поэтому предложенная методика направлена на минимизацию этих рисков и улучшение функциональных результатов трансплантации.

Решающими факторами для выбора показаний к гепатикокавальной реконструкции по предложенной методике являются вариант анатомии

отхождения правой печеночной вены у донора и наличие короткой правой печеночной вены у реципиента. В 38 случаях (31,7%) для улучшения венозного оттока от правой доли печени после трансплантации была применена венозная реконструкция у реципиентов с вариантной анатомией правой печеночной вены. В целях сравнения были выбраны 40 реципиентов (33,3%), которым не проводилась венозная пластика при трансплантации.

Ранее различными исследователями были предложены методы реконструкции для удлинения и расширения печёночных вен, и мы в данном исследовании использовали правую печеночную вену реципиента. Гепатикокавальный анастомоз накладывался по методике, разработанной в нашей клинике, включающей пластику правой печеночной вены и её устья в нижней полой вене для расширения анастомоза и профилактики обструкции венозного оттока. На данную методику получен патент № ТЈ 1180 «Способ трансплантации правой доли печени от живых родственных доноров» от 13 апреля 2021 года.

В ходе операции проводилось доплерометрическое исследование, с визуализацией кровотока по трансплантату. В наших наблюдениях осложнений, связанных с гепатикокавальным анастомозом, не выявлено. В раннем послеоперационном периоде у двух реципиентов (1,7%) после реконструкции анастомоза было обнаружено кровотечение из области анастомоза, что потребовало ревизии послеоперационной раны в одном случае (0,8%) с наложением гемостатических швов. Случаев сосудистых осложнений, таких как тромбоз правой печеночной вены, не наблюдалось.

В контрольной группе кровотечение из линии анастомоза наблюдалось у 5 (4,2%) реципиентов, и в 2 случаях (1,7%) был произведен гемостаз с наложением швов. Эти результаты подтверждают, что избранная стратегия и техника реконструкции гепатикокавального анастомоза являются обоснованными и эффективными. Соответствующая длина реконструированной правой печеночной вены остаётся важным условием для обеспечения адекватного размера анастомоза во время трансплантации

правой доли печени, в отличие от стандартного анастомоза, что позволяет предотвратить нарушение венозного оттока и обструкцию, которые могут привести к нарушению функции трансплантата и его возможной потере.

Реконструкция правой печеночной вены реципиента с использованием лоскута из собственной стенки представляется эффективным и безопасным методом для поддержания адекватной перфузии органа и оптимального укладывания трансплантата. Этот подход способствует повышению выживаемости реципиентов и снижению риска осложнений, связанных с венозным оттоком.

В последние годы хирурги-трансплантологи и гастроэнтерологи активно расширяют показания к трансплантации печени и донорский пул, чтобы улучшить показатели выживаемости пациентов с конечной стадией заболевания печени. Однако это также способствовало увеличению частоты ряда ранних посттрансплантационных осложнений.

Одним из неизбежных явлений при трансплантации фрагмента печени является развитие ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) в раннем посттрансплантационном периоде, которое инициирует цепочку повреждающих механизмов в ткани печени. На донорском этапе возникает тканевая гипоксия, которая продолжается на этапе имплантации, что приводит к гипоксии гепатоцитов и синусоидальных эндотелиальных клеток, нарушая энергетическое обеспечение органа. Вследствие этого развиваются процессы, влияющие на функциональное состояние трансплантата, и требуют специальных методов профилактики и лечения.

В нашем исследовании из 120 живых доноров молодые составили 64 (53,4%), доноры среднего возраста - 40 (33,3%), а доля доноров в возрасте старше 50 лет составляла не более 13,3%, данные представлены в таблице 13. Средний возраст доноров составил 40 лет. ИМТ донора. Всем донорам проводились антропометрические измерения. Индекс массы тела (ИМТ) использовался для определения степени избыточного веса, риск развития

заболеваний, связанных с ожирением, таких как жировой гепатоз. ИМТ рассчитывался по следующей формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (в килограммах)} : (\text{рост (м)})^2$$

Доноров с дефицитом массы тела в нашем исследовании было 2 (1,7%), доноров с нормальным индексом массы тела - 68 (56,7%), 18 (15%) доноров - имели повышенный вес. Ожирение первой степени наблюдалось у 22 (18,3%) доноров, 10 (8,3%) доноров были с ожирением второй степени (таблица 14). Для доноров мужчин, занимающихся спортом, ИМТ до 27 является нормой. Потенциальные доноры, которые имели избыточный вес с ожирением третьей степени, были исключены из дальнейшего обследования и донорства.

Тщательный отбор потенциального родственного донора требует отсутствия в анамнезе заболеваний печени, таких как вирусные гепатиты, алкогольные поражения и очаговые образования. Даже при нормальных биохимических показателях крови и отсутствии явной патологии печени не исключается возможность наличия стеатоза, особенно у доноров с избыточным весом.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) печени, у 70 (58,3%) доноров эхогенность паренхимы была нормальной, что определяли по визуальному равенству эхогенности с паренхимой правой почки.

У 40 (33,3%) доноров была незначительно повышенная эхогенность, и у 10 (8,3%) потенциальных доноров - умеренно повышенная эхогенность паренхимы печени. Фибросканирование показало отсутствие фиброза и стеатоза (F0, S0) у всех 120 доноров.

Морфологическое исследование трансплантата считается «золотым стандартом» для оценки его состояния и прогнозирования послеоперационного периода. Интраоперационная биопсия была проведена у 12 (10%) трансплантатов, когда при визуальном осмотре возникли подозрения на стеатоз. Образцы тканей получали путём иссечения кусочков печени скальпелем для морфологической оценки. Для выявления жирового гепатоза применялся экспресс-метод исследования.

Стеатоз печени гистологически оценивался как легкая степень у 10 (8,3%) доноров при содержании жира <30 %, умеренная у 2 (1,7%) доноров при содержании жира от 30 до 60 %.

У 18 потенциальных доноров на этапе обследования установлен выраженный стеатоз печени (содержание жира >60 %) при прохождении исследования на Фиброскане, им отказано в донорстве.

Макроскопические признаки жирового гепатоза коррелируют с морфологическими и функцией ТП в послетрансплантационном периоде.

Исследователи установили, что стеатоз является потенциальным фактором риска нарушения функции трансплантата печени (ТП).

Однако в нашем исследовании ожидаемая корреляция между наличием стеатоза и тяжестью реперфузионных повреждений трансплантата, а также последующими функциональными нарушениями, не была выявлена.

Соответствие массы правой доли печени донора требуемой массе трансплантата рассчитывалось предварительно по антропометрическим данным, ультразвуковым методом исследования, а также методами компьютерной волюметрии. Интраоперационно трансплантат печени взвешивался на этапе BACK-TABLE.

Мы определяли функцию трансплантата в раннем периоде послн ТП, оценивая изменения МНО и билирубина у двух категорий реципиентов.

Реципиенты с малым GW/RW по сравнению с реципиентами с большим GW/RW, как правило, имели более высокий уровень билирубина (129 ± 100 мкмоль/л против 90 ± 78 мкмоль/л) и МНО ($1,88 \pm 1,25$ мкмоль/л против $1,5 \pm 1$ мкмоль/л) в 1-е сутки. На 7-й день снижение билирубина составило -34 ± 188 мкмоль/л у реципиентов с малым GW/RW, по сравнению с -7 ± 112 мкмоль/л у реципиентов с большим GW/RW. Не наблюдалось различий в снижении МНО между реципиентами с малым GW/RW и реципиентами с большим GW/RW на 7-й день ($-0,70 \pm 1,2$ по сравнению с $-0,58 \pm 1,09$).

Холодовая перфузия консервирующим раствором, а также нахождение печеночного трансплантата в ледяном растворе, на этапе BACK-TABLE продолжалась 25 ± 5 минут. С целью профилактики нарушения венозного оттока вены V и VIII сегментов, сохранялись у 98 (81,7%) донорских фрагментов с последующим формированием отдельных анастомозов с нижней полой веной реципиента. Рассыпная форма венозного оттока от V-VIII сегментов встречалась у 8 (6,7%) донорских фрагментов печени, наложение отдельных анастомозов было невозможным.

Во всех случаях (120, 100%) артериальный кровоток обеспечивался комбинацией одной правой печеночной артерии (ППА) с собственной артерией реципиента без необходимости реконструкции. Воротный кровоток также реализовывался без реконструктивных вмешательств через правую долевую ветвь воротной вены (ПДВВ) и воротную вену реципиента (120 случаев, 100%). Это указывает на четкую и надежную тактику забора трансплантатов и их подключения.

Сложности возникали при обеспечении венозного оттока: в 54,2% случаев использовалась общая площадка нижней полой вены (НПВ) с правой печеночной веной (ППВ) без реконструкций, тогда как в 12,5% случаев потребовались сложные реконструкции с использованием коротких вен, венозного аллотрансплантата и сегментов V (SV) печени. В 33,3% случаев дополнительно использовались вены от сегмента VIII (SVIII) и венозный аллотрансплантат, что подтверждает высокую сложность таких операций.

Особое внимание уделяется реконструкции желчных протоков. У большинства пациентов (61,7%) применялась техника с сохранением трех неразобщенных устьев желчных протоков, что не требовало реконструкции. В 18,3% случаев проводилась пластика двух отдельных устьев, а в 20% применялся гепато-энтероанастомоз по Ру, что свидетельствует о более сложных технических решениях.

Ранняя дисфункция печеночного трансплантата (РДПТ) является серьезным осложнением, которое может значительно ухудшать прогноз

пациентов после трансплантации печени. Данное осложнение требует глубокого анализа и понимания факторов, влияющих на его развитие. Возраст реципиента старше 55 лет является фактором риска развития ранних послеоперационных осложнений, что связано с низкими функциональными резервами, наличием сопутствующих заболеваний и высокой вероятностью их декомпенсации.

Результаты анализа показывают, что средний возраст пациентов с РДПТ был значительно выше по сравнению с группой без этого осложнения. Данный факт указывает на возраст как важный предрасполагающий фактор. В пожилом возрасте у пациентов наблюдаются изменения сосудистой системы, снижение регенераторной способности тканей и частое наличие сопутствующих хронических заболеваний. Все это может способствовать ухудшению адаптации трансплантата в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, у пожилых пациентов часто выявляются изменения в системе микроциркуляции, что может влиять на функцию трансплантата.

Анализ ИМТ у реципиентов показывает, что пациенты с РДПТ имеют тенденцию к более высокому ИМТ по сравнению с группой без дисфункции. Избыточная масса тела является известным фактором риска в трансплантологии, так как она может провоцировать метаболические нарушения, усиливать воспалительные процессы и ухудшать кровоснабжение трансплантата. У пациентов с ожирением отмечается повышенная нагрузка на систему кровообращения и более сложное послеоперационное течение. Это подчеркивает необходимость коррекции массы тела перед трансплантацией, что могло бы снизить риск развития РДПТ. Тем не менее, тщательная диагностика, плановая подготовка реципиентов и подбор подходящего живого родственного донора позволяют достичь показателей послеоперационной выживаемости, сопоставимых с таковыми у реципиентов младше 55 лет.

Оценка MELD-Na, отражающая тяжесть заболевания печени до трансплантации, в обеих группах оказалась практически идентичной. Это

свидетельствует о том, что тяжесть состояния до операции не оказывает значительного влияния на вероятность развития РДПТ. Основные риски, по-видимому, связаны с послеоперационным периодом, что подчеркивает важность контроля состояния пациента после трансплантации.

Ранняя дисфункция трансплантата сопровождается значительными клиническими последствиями, такими как нарушение обмена веществ, гипоксия тканей, повышение воспалительных маркеров и снижение общей функции трансплантата. Пациенты с РДПТ требуют более интенсивного мониторинга и лечения, включая контроль метаболических процессов, обеспечение адекватного кровоснабжения трансплантата и профилактику инфекций. Учитывая высокий уровень осложнений у пациентов с РДПТ, необходимы дополнительные исследования для выявления более точных маркеров риска.

Показатель клиренса креатинина оказался значительно ниже у пациентов с РДПТ. Это может быть как предиктором, так и последствием ранней дисфункции трансплантата. Нарушения почечной функции могут ухудшать общее состояние пациента, увеличивая риск развития осложнений. Важно отметить, что между функцией печени и почек существует тесная взаимосвязь, и нарушение в одном органе может оказывать значительное влияние на другой. Это требует комплексного подхода к лечению, включающего мониторинг обоих органов.

Избыточная масса тела ($\text{ИМТ} \geq 30$) была выявлена у 22 (18,3%) реципиентов. При обследовании 5 (4,2%) реципиентов с ИМТ от 35 до 40, которые страдали избыточной массой тела и ожирением, было установлено, что снижение веса на этапе подготовки к трансплантации оказало положительное влияние на клинические результаты после трансплантации печени.

По возрасту большинство реципиентов (60,5%) находились в группе 36–45 лет с оценкой сложности 1 балл. Младшие пациенты (18–35 лет, 10,5%) не добавляли сложности, а более старшие (46–56 лет, 28,9%)

получали 2 балла. Индекс массы тела у 47,4% пациентов находился в диапазоне 18,5–30, что оценивалось в 1 балл, тогда как ожирение II и III степени (30–40) наблюдалось у 47,4% пациентов, увеличивая сложность до 2–3 баллов. По шкале MELD наибольшая доля пациентов (57,9%) имела значения ≥ 25 , что соответствует 3 баллам, отражая тяжелое состояние до трансплантации. СКФ >80 мл/мин зафиксирована у большинства реципиентов (68,4%) и не добавляла сложности, тогда как СКФ <80 или <60 мл/мин у 31,6% пациентов оценивалась в 2 и 3 балла соответственно. По шкале Чайлд-Пью-Туркота 57,9% пациентов относились к классу В (2 балла), а 42,1% – к классу С (3 балла), что указывает на тяжелую степень печеночной недостаточности.

Операционные факторы включали технические погрешности (5,3%), которые оценивались в 3 балла, и нарушения венозного оттока (21,1%), также получившие 3 балла. Сопутствующие заболевания отмечены у всех пациентов (100%), включая сахарный диабет (15,8%) и сердечно-сосудистые патологии (47,4%), каждый из которых оценивался в 3 балла. Асцит был у 100% реципиентов: мягкий (68,4%) получил 1 балл, резистентный (31,6%) – 3 балла. Среди сосудистых осложнений наиболее значимыми оказались тромбоз (5,3%) и кровотечения (13,2%), каждое из которых оценивалось в 3 балла. Биллиарные осложнения, такие как стриктуры и несостоятельность желчных протоков, наблюдались у 26,3% пациентов (2 балла). Инфекционные осложнения выявлены у 31,6% пациентов, также получивших 3 балла.

Таким образом, РДТП, согласно критериям Otthoff в первую неделю после операции ТП наблюдали у 38 больных, в 31,6% случаев. Проведенный анализ подтвердил значение факторов риска развития РДТП, таких как тяжесть состояния реципиента по шкале MELD, возраст донора и объём трансплантата печени. Минимальная продолжительность холодовой ишемии, которая составляла 25 ± 5 мин, способствовала снижению риска развития РДТП при ТПЖД.

ИРП проявляется в виде ранней дисфункции трансплантата. Влияние многообразных факторов со стороны донора и реципиента, усиливающих проявления ИРП, требует дальнейшего изучения. Также выполнение ранних диагностических процедур актуально и нуждается в усовершенствовании, а диагностическая значимость лабораторных критериев проявления реперфузионного повреждения печеночного трансплантата у больных в раннем послеоперационном периоде требует уточнения.

Выявление содержания растворенных в крови газов, осуществляется реаниматологами для объективного понимания нарушений КЦС и целесообразности своевременной коррекции.

Данная часть исследования проведена с целью ранней диагностики реперфузионного повреждения и дальнейшего его мониторинга.

Нами разработана методика катетеризации печеночной вены трансплантата для мониторинга состояния энергетического обмена, раннего метаболизма и гемодинамики в пересаженном фрагменте печени сразу после перфузии органа интраоперационно и в раннем послетрансплантационном периоде.

Описание методики: После надлежащей обработки области шеи, интраоперационно под ультразвуковым контролем через внутреннюю яремную вену вводится интродьюсер, далее под контролем флюороскопии по струне рентгеноконтрастный катетер продвигается до сформированного гепатикокавального анастомоза в правую печеночную вену трансплантата (4.48.).

Из этой области будут производиться повторные заборы венозной крови и измерения давления. Эта процедура позволяет проведение повторных локальных измерений газового и биохимического состава крови с целью ранней диагностики и мониторинга ИРП и последующей дисфункции трансплантата. Таким образом, мы получили возможность изучения состава венозной крови, оттекающей от трансплантата после восстановления

портального и артериального кровотока интраоперационно и в раннем послетрансплантационном периоде.

Степень тяжести ишемически-реперфузионного синдрома является достоверным маркером функции печеночного трансплантата. Мы считаем, что наибольшую информативность в оценке тяжести реперфузионного повреждения обеспечивает интраоперационный забор крови из вены печёночного трансплантата с последующим проведением лабораторных тестов для определения маркеров цитолиза. Уровни аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) измерялись сразу после восстановления кровотока по воротной вене, а также после артериальной реперфузии и в течение первых 24–72 часов после операции.

У исходно тяжелых пациентов с метаболическими, биохимическими и синтетическими нарушениями функции печени, дисфункцией внепеченочных органов, неврологическими, сердечно-сосудистыми и почечными патологиями и признаками портальной гипертензии ранние признаки и симптомы дисфункции малозаметны и могут быть трудно распознаваемы.

Для повышения информативности лабораторного мониторинга с целью диагностики ранней дисфункции в настоящей работе проведен анализ начальной функции трансплантатов у 38 (31,6%) реципиентов путем локальной диагностики венозной крови из собственной вены печени. Изучена корреляционная связь газового состава крови, продуктов ПОЛ и интерлейкинов с возникновением РДТП.

До трансплантации у реципиентов был диагностирован синдром печёночной недостаточности, что подтверждалось результатами биохимических исследований: гипоальбуминемия, повышение уровня билирубина и трансаминаз в крови. В раннем послеоперационном периоде гепатоциты повреждаются в результате ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП), уровни АлАТ и АсАТ увеличивались в 3–4 раза.

При благоприятном течении посттрансплантационного периода и при дисфункции трансплантата активность ферментов на 3-й день уровень фермента увеличился в 10 раз по сравнению с исходным значением; на 14-й день уровень фермента снизился в 3-4 раза, но не достиг предоперационного значения (табл.5.22).

Кроме того, на 3-й день в обеих группах повысился уровень АсАТ, тогда как ко второй неделе уровень АсАТ возвращался к исходным значениям в группе без ранней дисфункции трансплантата печени (РДТП).

В раннем посттрансплантационном периоде подъем АлАТ и АсАТ является результатом массивного повреждения гепатоцитов в следствии ИРП.

Уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) на исходном этапе был сопоставим в обеих группах ($p < 0,05$). Однако к 7-м суткам в группе с РДТП наблюдалось резкое повышение АлАТ (220,0 МЕ/л против 84,4 МЕ/л в группе без РДТП, $p < 0,001$), сохраняясь на высоком уровне на 14-е сутки (150,0 МЕ/л против 41,0 МЕ/л, $p < 0,001$). Это свидетельствует о значительном повреждении печеночной ткани у пациентов с РДТП.

Аналогичная динамика отмечена для аспаратаминотрансферазы (АсАТ). На 7-е сутки уровень АсАТ в группе с РДТП составил 265,0 МЕ/л против 78,0 МЕ/л в группе без РДТП ($p < 0,001$), а на 14-е сутки – 170,0 МЕ/л против 52,8 МЕ/л ($p < 0,001$). Это подтверждает выраженное повреждение гепатоцитов в группе с РДТП.

Общий билирубин в группе с РДТП был значительно выше на всех этапах исследования. На исходном этапе его уровень составил 75,8 мг/мл против 37,2 мг/мл в группе без РДТП ($p < 0,001$). К 7-м суткам различия сохранялись (106,5 мг/мл против 88,6 мг/мл, $p < 0,01$), а к 14-м суткам уровень билирубина в группе с РДТП оставался выше (54,8 мг/мл против 45,8 мг/мл, $p < 0,05$).

Уровень альбумина в обеих группах не показал статистически значимых различий, за исключением общего снижения на 7-е сутки ($p < 0,05$).

для группы без РДТП). Это может свидетельствовать о системной реакции на трансплантацию, но не является специфическим маркером РДТП.

Международное нормализованное отношение (МНО) также демонстрировало некоторые различия. На 7-е и 14-е сутки в группе с РДТП МНО было выше (1,6 против 1,2 на 7-е сутки и 1,0 против 1,5 на 14-е сутки, $p < 0,05$). Это отражает дисбаланс свертывающей системы крови, связанный с повреждением печени.

Таким образом, у пациентов с РДТП наблюдаются значительные изменения биохимических показателей, таких как АлАТ, АсАТ, общий билирубин и МНО, что указывает на выраженное повреждение печени и системные нарушения. Эти результаты подчеркивают необходимость более тщательного мониторинга и коррекции состояния пациентов в посттрансплантационном периоде. При нормальной начальной функции трансплантатов наблюдали следующие закономерности концентраций глюкозы и ее метаболитов (лактат, пируват) в периферической крови.

В течение первых 24 часов концентрация лактата быстро снижалась до 1,5–3,0 ммоль/л, с последующей стабилизацией в пределах 0,5–2,0 ммоль/л. В первые 12 часов после артериальной реперфузии трансплантата наблюдался рост концентрации пирувата с начальных значений 0–50 до 250–500 мкмоль/л. К концу первых суток и далее концентрация пирувата снижалась и стабилизировалась на уровне 50–300 мкмоль/л.

При обратимой форме ранней дисфункции трансплантата печени (РДТП) отмечалась значительная вариабельность показателей, с увеличением верхней границы диапазона до 23–25 ммоль/л для глюкозы, до 20–25 ммоль/л для лактата, и до 1200 мкмоль/л для пирувата. Нормализация этих показателей происходила к концу вторых суток послеоперационного периода.

Переокисление липидов (ПОЛ) - универсальный механизм, регулирующий метаболические процессы при трансплантации печени. Сбалансированная активация ПОЛ в ответ на РДТП обеспечивает

нормальное течение адаптивной компенсаторной реакции организма и его полную резистентность.

Для повышения прогностической значимости изменений газового состава венозной крови необходимо учитывать корреляционную связь совместно с ПОЛ. Содержание продуктов ПОЛ отражают состояние локального метаболизма в трансплантированной печени при нормальной функции и при РДТП, поэтому кровь для исследования обычно брали из правой печеночной вены. Содержание первичных (диеновых конъюгатов - ДК), промежуточных (конъюгированных триенов - КТ) и конечных (оснований Шиффа - ОШ) продуктов липопероксидации в венозной крови определяли спектрофотометрически.

Наличие выраженного окислительного стресса у пациентов с РДТП по сравнению с контрольной группой. Снижение уровня антиоксидантов (СТ) и двойных связей (ДК) на фоне увеличения показателя окислительного стресса (ОШ) свидетельствует о нарушении гомеостаза и интенсивной перекисной деградации липидов.

У пациентов с РДТП показатель ДК составил 0,515 (0,419; 0,667), что значительно ниже, чем в контрольной группе – 0,637 (0,612; 0,706), $p < 0,001$. Снижение этого показателя указывает на нарушение окислительного баланса и активацию процессов повреждения липидов клеточных мембран.

Уровень СТ в группе с РДТП был существенно ниже – 0,251 (0,174; 0,374) против 0,421 (0,339; 0,478) в контрольной группе, $p < 0,001$. Это отражает снижение антиоксидантного потенциала у пациентов с РДТП, что может быть связано с интенсивным окислительным стрессом.

У пациентов с РДТП значение ОШ составило 0,039 (0,012; 0,083), что значительно выше, чем в контрольной группе – 0,021 (0,011; 0,025), $p < 0,001$. Повышение данного показателя свидетельствует о выраженном окислительном стрессе, связанном с повреждением тканей.

При высоких уровнях продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) интраоперационно выполняется катетеризация воротной вены через

желудочную вену, и капельно вводится инфузионный раствор Реамберин, содержащий меглюмина натрия сукцинат.

На сегодняшний день одним из перспективных методов воздействия на метаболические процессы в печёночном трансплантате является применение препаратов на основе янтарной кислоты, таких как Реамберин. Механизм действия Реамберина связан с опосредованным меглюмином сукцинатом натрия переносом аминокислот, катализацией утилизации кислорода в цикле Кребса, активацией аэробного метаболизма, восстановлением окислительно-восстановительного состояния митохондрий и повышением утилизации жирных кислот, кетоновых тел, глюкозы и молочной кислоты. Во время операции проводился динамический анализ локальной венозной крови, которая забиралась из собственной правой печёночной вены.

Реципиенты были разделены на две группы. В группу 1 (основная группа) вошли 15 пациентов (11 мужчин и 4 женщины, средний возраст $45,4 \pm 1,4$ года) с интраоперационным комплексом интенсивной терапии в первые 5 минут после перфузии органа вводился Реамберин (400 мл) через левую желудочную вену со скоростью 60–90 капель в минуту. Вторая группа (контрольная) состояла из 15 пациентов (11 мужчин и 4 женщины, средний возраст $46,3 \pm 2,3$ года), которым была назначена стандартная интенсивная терапия, применяемая при трансплантации печени. Других значимых различий в составе и объеме инфузионной терапии между группами не было.

Антигипоксическое действие Реамберина позволяет уменьшить продолжительность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), предотвращает истощение запасов гликогена в гепатоцитах и снижает уровень билирубина в сыворотке крови, проявляя гепатопротекторные свойства.

Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования, оценивались следующие показатели: уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ) в локальной венозной крови.

Перед инфузией, а затем в динамике на протяжении 24 часов с помощью непрямого калориметра модели «ССМ Express» («Medgraphics», США) измерялись параметры кислотно-основного состояния (КОС). Содержание лактата в венозной крови определяли до начала инфузии Реамберина, а затем через 10, 30, 60 минут и через 24 часа после трансплантации печени (ТП) с использованием портативного клинического анализатора «i-STAT 300» («Abbott», США).

Динамический анализ показателей кислотно-основного состояния, являющегося одним из важнейших механизмов реакции организма на хирургический стресс, показал признаки развития субкомпенсаторного метаболического ацидоза в обеих группах, причем изменения были наиболее выражены на 12-м послеоперационном часу. Показатель рН, который в контрольной группе составлял $7,30 \pm 0,3$ мм рт. ст., в группе, получавшей Реамберин, достиг нормальных значений ($7,38 \pm 0,03$ мм рт. ст.) через 24 часа, на 30-й и 60-й минутах значения рН были сопоставимы между группами (основная группа: $7,3 \pm 0,3$ и $7,38 \pm 0,3$; контрольная группа: $7,43 \pm 0,3$ и $7,38 \pm 0,4$; $p > 0,05$). Через 24 часа наблюдалось небольшое снижение рН в основной группе до $7,36 \pm 0,2$ и в контрольной группе до $7,30 \pm 0,3$, однако статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). Это указывает на сохранение кислотно-щелочного баланса у обеих групп.

У основной группы PvO_2 увеличивалось с $30,4 \pm 2,2$ мм рт. ст. через 30 минут до $68,5 \pm 4,7$ мм рт. ст. через 24 часа. В контрольной группе через 30 минут показатель был выше ($34,2 \pm 2,5$ мм рт. ст.), но к 24 часам он снижался до $31,7 \pm 2,4$ мм рт. ст., что было значительно ниже значений основной группы ($p < 0,001$). Различия свидетельствуют о лучшем восстановлении оксигенации крови у основной группы.

У основной группы $PvCO_2$ постепенно снижалось с $52,4 \pm 3,8$ мм рт. ст. на 30-й минуте до $46,1 \pm 3,7$ мм рт. ст. через 24 часа. В контрольной группе $PvCO_2$ было выше на 30-й минуте ($65,3 \pm 4,8$ мм рт. ст., $p < 0,001$) и оставалось

на сопоставимом уровне ($46,6 \pm 3,4$ мм рт. ст.) через 24 часа, что свидетельствует о более выраженных нарушениях газообмена.

Динамика изменений газового состава крови указывает на значительные различия между основной и контрольной группами. Основная группа демонстрирует лучшее восстановление оксигенации (PvO_2) и снижение $PvCO_2$, что свидетельствует о более эффективной вентиляционно-перфузионной адаптации. Уровень pH оставался стабильным в обеих группах, что указывает на сохранение кислотно-щелочного гомеостаза, несмотря на изменения в газообмене.

В контрольной группе наблюдается ухудшение PvO_2 через 24 часа, что может быть связано с недостаточной перфузией тканей или нарушением трансплантационного гемодинамического ответа. Это подчеркивает необходимость мониторинга и коррекции газового состава крови, особенно у пациентов с признаками реперфузионного повреждения.

Таким образом, данные подтверждают преимущества подхода, использованного в основной группе, для оптимизации послеоперационного состояния пациентов. ерации.

Сравнительная оценка буферной активности Реамберина при ишемически-реперфузионном повреждении (ИРП), его влияния на потребление кислорода и уровень лактата в венозной крови после трансплантации печени, а также воздействие на основные параметры перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Повреждающее действие ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) подтверждалось значительным повышением уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) к концу первых суток наблюдения: в контрольной группе на 23,9%, тогда как в основной группе на 7,1%. Анализ трансаминаз показал умеренное повышение уровня АлАТ через 12 ч после трансплантации печени в обеих группах, за которым последовало снижение и повышение уровня АсАТ в обеих группах. Это повышение было более выраженным в контрольной группе на 14,7 % (с $29,4 \pm 2,5$ Ед/л до $38,3 \pm 2,8$

Ед/л), тогда как у пациентов, получавших Реамберин, изменение составило всего 3,9 % (с $28,6 \pm 2,1$ Ед/л до $28,1 \pm 2,2$ Ед/л).

ЛДГ является маркером клеточного лизиса и повреждения тканей. В основной группе уровень ЛДГ оставался относительно стабильным на всех этапах наблюдения: от $104,7 \pm 8,2$ Ед/л через 10 минут до $111,5 \pm 9,2$ Ед/л через 24 часа ($p < 0,01$). Это свидетельствует о минимальных повреждениях тканей у пациентов, подвергшихся трансплантации по методике, использованной в основной группе.

В контрольной группе уровень ЛДГ был значительно выше. Уже через 10 минут он составил $109,4 \pm 8,8$ Ед/л, что выше, чем в основной группе. К 30 минутам и 60 минутам этот показатель возрастал до $116,5 \pm 9,5$ и $128,2 \pm 10,6$ Ед/л соответственно, а через 24 часа достигал $135,3 \pm 10,5$ Ед/л ($p < 0,001$). Значительное увеличение уровня ЛДГ указывает на более выраженное повреждение тканей и активацию процессов клеточного лизиса в контрольной группе.

АлАТ является чувствительным показателем повреждения гепатоцитов. В основной группе уровень АлАТ снижался в течение времени: с $40,5 \pm 3,8$ Ед/л через 10 минут до $28,1 \pm 2,1$ Ед/л через 24 часа ($p < 0,001$). Это снижение свидетельствует о постепенной нормализации функции печени и низком уровне клеточного повреждения.

В контрольной группе АлАТ изначально был ниже, чем в основной группе, и составил $27,3 \pm 2,1$ Ед/л через 10 минут ($p < 0,001$). Однако этот показатель оставался стабильным на протяжении первых 60 минут ($27,1 \pm 2,0$ и $27,6 \pm 2,4$ Ед/л соответственно). Через 24 часа уровень АлАТ увеличился до $36,0 \pm 2,8$ Ед/л ($p < 0,05$), что может указывать на нарастающее повреждение гепатоцитов или замедленное восстановление функции печени.

АсАТ является маркером повреждения тканей не только печени, но и других органов. В основной группе наблюдалось снижение уровня АсАТ с $42,4 \pm 3,6$ Ед/л через 10 минут до $28,1 \pm 2,2$ Ед/л через 24 часа ($p < 0,001$). Такое

снижение свидетельствует о низкой степени повреждения тканей и успешной адаптации печени после трансплантации.

В контрольной группе АсАТ оставался выше на всех этапах наблюдения. Через 10 минут уровень составил $46,2 \pm 3,8$ ЕД/л, что уже было выше, чем в основной группе. Через 30 минут и 60 минут значения увеличились до $65,6 \pm 4,2$ и $46,1 \pm 3,6$ ЕД/л соответственно ($p < 0,001$). Через 24 часа уровень АсАТ в контрольной группе оставался выше, чем в основной группе, и составил $38,3 \pm 2,8$ ЕД/л ($p < 0,01$). Это подтверждает наличие более выраженного повреждения тканей у пациентов контрольной группы.

Результаты исследования демонстрируют значительные различия в динамике биохимических показателей между основной и контрольной группами. У пациентов основной группы наблюдалась стабильная и благоприятная динамика показателей ЛДГ, АлАТ и АсАТ, что указывает на минимальное повреждение тканей и эффективное восстановление функции печени. Наоборот, в контрольной группе отмечены более высокие уровни ЛДГ и АсАТ, а также замедленное снижение АлАТ, что свидетельствует о значительных повреждениях тканей и менее эффективной адаптации печени после трансплантации.

Уровень ЛДГ в контрольной группе был значительно выше на всех этапах наблюдения, что свидетельствует о выраженном клеточном лизисе. Высокие значения АсАТ указывают на повреждение не только печени, но и других тканей, что может быть связано с реперфузионным повреждением или другими осложнениями. АлАТ в контрольной группе демонстрировал замедленное снижение, что может говорить о более длительном восстановительном процессе.

Реципиенты послетрансплантационном периоде хорошо переносили Реамберин, нежелательных явлений не отмечалось. Реамберин вводили реципиентам в дозировке 400–800 мл в сутки, скорость введения и дозировка препарата определялись в зависимости от состояния пациента, но не превышали 90 капель в минуту (4–4,5 мл/мин). В зависимости от степени

тяжести состояния курс введения препарата можно было продлить внутривенным капельным способом на срок от 3 до 10 дней в посттрансплантационном периоде.

Таким образом, в течение 6 часов после трансплантации правой доли печени у пациентов наблюдались признаки нарушения кислотно-основного равновесия (субкомпенсаторный метаболический ацидоз) и изменения газового состава крови, что негативно сказывалось на восстановлении функции печеночного трансплантата. Включение Реамберина в схему послеоперационной медикаментозной терапии оказывало выраженное положительное влияние на кислотно-основное состояние крови (уменьшение признаков метаболического ацидоза) и уменьшало проявления повреждения печёночного трансплантата.

Реакция организма на пик свободнорадикального окисления в результате реперфузии трансплантата печени строго зависит от кровотока и собственной способности к антиоксидантной защите. Антиоксидантная медикаментозная терапия может стать дополнительным методом профилактики органной дисфункции в раннем послеоперационном периоде.

Замена молекулярного водорода на натрий и образование бикарбоната также может помочь в лечении внутриклеточного метаболического ацидоза, одного из самых серьезных последствий гипоксии, вызванной внутриклеточным окислением.

При раннем выявлении признаков ИРП в группе пациентов с высоким риском развития ИРП включение в комплексную терапию интраоперационного внутрипортального введения антигипоксанта и антиоксиданта Реамберина у реципиентов основной группы привело к повышению уровня основного антиоксиданта клетки – ВГ ($3,0 \pm 0,3$) и снижению показателей уровня МДА ($8,3 \pm 0,2$ нмоль/г) (табл 5.27).

Возможные причины данного положительного эффекта связаны как с восстановлением пула водорастворимых и жирорастворимых антиоксидантов

в печеночном трансплантате, так и с увеличением активности ферментов антиперекисной защиты.

Для оценки динамики показателей оксидантного и антиоксидантного статуса у пациентов из основной и контрольной групп в течение 24 часов после вмешательства были исследованы уровни малонового диальдегида (МДА), восстановленного глутатиона (ВГ), активности глутатионпероксидазы (ГП) и каталазы.

Исследование динамики показателей оксидантного и антиоксидантного статуса у пациентов из основной и контрольной групп показало значительные различия в уровнях малонового диальдегида (МДА), активности глутатионпероксидазы (ГП) и каталазы. Эти данные позволяют оценить степень окислительного стресса и эффективность антиоксидантной защиты в течение 24 часов наблюдения.

Уровень МДА, являющегося маркером перекисного окисления липидов, в основной группе был значительно выше на 30-й минуте наблюдения ($9,8 \pm 0,8$ нмоль/г Нв против $6,2 \pm 0,3$ нмоль/г Нв в контрольной группе, $p < 0,001$). Это указывает на выраженный окислительный стресс, вероятно, связанный с повышенной интенсивностью перекисных процессов. К 24 часам в основной группе наблюдалось снижение МДА ($8,3 \pm 0,2$ нмоль/г Нв), что может свидетельствовать о постепенном восстановлении антиоксидантной системы. В то же время в контрольной группе уровень МДА повышался ($9,9 \pm 0,8$ нмоль/г Нв, $p < 0,01$), что может указывать на замедленную активацию механизмов антиоксидантной защиты.

Восстановленный глутатион (ВГ) в обеих группах сохранял стабильные значения на протяжении всего периода наблюдения, без статистически значимых различий ($p > 0,05$). Это свидетельствует о том, что компенсаторная активность глутатионового цикла незначительно влияла на динамику оксидантного стресса в условиях данного исследования.

Активность глутатионпероксидазы (ГП) в основной группе была значительно ниже на всех этапах наблюдения. К 24 часам её уровень

составил $0,42 \pm 0,07$ мин/(мин+г) Нв против $0,85 \pm 0,06$ мин/(мин+г) Нв в контрольной группе ($p < 0,001$). Это указывает на ослабленную ферментативную антиоксидантную защиту у пациентов основной группы, что может быть связано с дефицитом фермента или субстрата для его работы.

Активность каталазы также демонстрировала значительные различия между группами. В контрольной группе её уровень был выше на протяжении всего периода наблюдения: $48,7 \pm 2,7$ мкмоль/мин+г Нв на 30-й минуте против $34,1 \pm 2,6$ мкмоль/мин+г Нв в основной группе ($p < 0,001$). К 24 часам активность каталазы в основной группе снизилась до $30,5 \pm 2,3$ мкмоль/мин+г Нв, что указывает на недостаточную антиоксидантную защиту и, возможно, накопление продуктов перекисного окисления.

Таким образом, результаты исследования показывают, что у пациентов основной группы отмечается выраженный окислительный стресс, сопровождающийся увеличением уровня МДА, снижением активности глутатионпероксидазы и каталазы. В контрольной группе, несмотря на начально более низкий уровень МДА, к 24 часам наблюдалось его повышение, что может свидетельствовать о замедленной адаптации антиоксидантной системы.

Результаты исследования подтверждают целесообразность включения Реамберина в интенсивную терапию ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) трансплантационного периода как с профилактической, так и с терапевтической целью. Такой подход способствует ускорению восстановления тканевого метаболизма за счёт улучшения процессов утилизации кислорода и снижения интенсивности свободнорадикальных нарушений. Изучение изменений цитокинового профиля при ишемии/реперфузии трансплантата правой доли печени имеет важное клиническое значение, так как эти процессы играют ключевую роль в развитии осложнений после трансплантации. В ходе реперфузии ткани трансплантата подвергаются значительному оксидативному и воспалительному стрессу, что приводит к активации каскада цитокинов.

Понимание этих процессов необходимо для разработки стратегий профилактики и лечения таких осложнений.

У 30 (25%) реципиентов уровень воспалительных и противовоспалительных интерлейкинов оценивали в образцах крови полученных из правой печеночной вены.

Исследование уровней провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12) у пациентов с циррозом печени, после трансплантации правой доли печени и после резекции правой доли печени (РДТП) выявило значительные различия в активности воспалительного процесса. У пациентов с циррозом уровень IL-1 был максимально высоким (42,7, диапазон 42,7-42,7), что свидетельствует о выраженном воспалительном ответе на фоне хронического заболевания. Сходный уровень IL-1 наблюдался у пациентов с РДТП (42,7, диапазон 0-42,7), что может быть связано с постоперационным воспалением. В то же время у пациентов после трансплантации правой доли печени уровень IL-1 был значительно ниже (12,8, диапазон 10,4-25,4), что указывает на снижение системного воспаления после оперативного вмешательства.

Уровень IL-6 также был самым высоким у пациентов с циррозом печени (12,8, диапазон 10,4-25,4), что подтверждает наличие хронического воспаления. После трансплантации уровень IL-6 снижался (10,4, диапазон 5,2-10,4), а у пациентов с РДТП он был минимальным (0,1, диапазон 0-0,2), что, вероятно, связано с восстановительными процессами и снижением воспалительного ответа.

Концентрация IL-8 была наибольшей у пациентов с РДТП (17,5, диапазон 9,2-23,1), что свидетельствует о значительной активности воспаления в ответ на хирургическую травму. У пациентов с циррозом уровень IL-8 был умеренным (2,1, диапазон 0-3,2), а у пациентов после трансплантации – минимальным (0,1, диапазон 0-1,2), что может указывать на эффективное подавление воспалительного ответа после операции.

Уровень IL-12 варьировал между группами. У пациентов с РДТП он был наиболее высоким (7,4, диапазон 4,5-8,5), что подтверждает активацию

воспалительного ответа. У пациентов после трансплантации уровень ИЛ-12 был ниже (2,5, диапазон 0,2-3,5), а у пациентов с циррозом – промежуточным (1,9, диапазон 0-22,0), что может отражать особенности воспалительных и регенераторных процессов в этих группах.

Таким образом, у пациентов с циррозом печени и РДТП наблюдается выраженный воспалительный процесс, проявляющийся высокими уровнями провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12. У пациентов после трансплантации правой доли печени отмечается снижение уровня провоспалительных цитокинов, что указывает на нормализацию иммунного статуса и подавление воспаления. Эти данные подчеркивают важность мониторинга цитокинового профиля для оценки воспалительного ответа и эффективности лечения в зависимости от клинического состояния пациента. Цитокиновый профиль проводился пациентам с циррозом печени - 10 чел., 10- ти реципиентам после трансплантации правой доли печени и 10 – ти реципиентам с явлениями ранней дисфункции трансплантата. Анализ пациентов с циррозом печени выявил, что концентрация противовоспалительного интерлейкина-1RA (антагониста рецепторов интерлейкина-1) была снижена в 7,7 раза по сравнению с контрольными значениями. Среди реципиентов, перенёсших трансплантацию правой доли печени, также отмечалось аналогичное снижение уровня интерлейкина-1RA, что может свидетельствовать о нарушении воспалительного ответа и недостаточной противовоспалительной активности. В то же время уровень интерлейкина ИЛ-12, являющегося важным компонентом иммунного ответа, значительно повышался у реципиентов после трансплантации, тогда как в других группах его уровень оставался стабильным и не изменялся. Это может отражать сложное взаимодействие воспалительных процессов в трансплантате и ответ на трансплантацию. Цитокиновые профили реципиентов в отдаленные сроки после трансплантации печени выявили снижение уровня как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов.

Такое снижение, вероятно, связано с применением иммуносупрессивной терапии, направленной на подавление активности Т-клеток, продуцирующих цитокины, что играет ключевую роль в предотвращении отторжения трансплантата. Однако подобное воздействие также может уменьшать способность организма реагировать на воспалительные стимулы, что может сказаться на результатах лечения в долгосрочной перспективе. Моноциты и макрофаги являются основными источниками ИЛ-8, который играет важнейшую роль в регуляции воспалительного ответа и является одним из ключевых провоспалительных хемокинов. При хронических заболеваниях печени основными источниками ИЛ-8 являются гепатоциты и клетки Купфера. У реципиентов с ранней дисфункцией трансплантата внутрипеченочный синтез ИЛ-8 приводит к активной миграции нейтрофилов, лейкоцитарных клеток и макрофагов в ткань печени, способствуя усилению воспаления. ИЛ-8 также участвует в активации коллагенпродуцирующих печеночных астроцитов, что способствует формированию профиброгенной микросреды и может ухудшать прогноз восстановления трансплантата, увеличивая риск развития фиброза. На основе результатов нашего исследования предлагается тактика ранней локальной диагностики ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) и прогнозирования развития ранней дисфункции трансплантата правой доли печени. Эта тактика включает мониторинг ключевых цитокиновых маркеров и своевременное принятие решений по коррекции лечения. Такой подход позволит своевременно выявлять патологические процессы и принимать аргументированные решения о стратегии ведения пациентов для достижения наилучших исходов трансплантации.

Выявление причин, связанных с персистенцией асцита после трансплантации, имеет значение для улучшения ее результатов. Развитие асцита после трансплантации повышает риск появления почечной недостаточности, дисфункции трансплантата, дисбаланса электролитов, возникновения внутрибрюшных инфекций, может привести к развитию перитонита, потере трансплантата и смерти реципиента. В клинике

выполнены 120 ТПЖД, и в 58 (48,3%) случаев диагностирован асцит в раннем периоде после операции. Интраоперационно устанавливались дренажи в брюшную полость, и асцитическая жидкость дренировалась в стерильные дренажные пакеты. Объем асцитической жидкости регистрировалась ежедневно в течение двух недель после трансплантации фрагмента печени. После трансплантации оценивали суточное количество выделяемой асцитической жидкости в течение первых двух недель. При динамическом наблюдении и лечении транзиторный асцит диагностирован у 46 (79%) больных, рефрактерный асцит был у 12 (21%) больных. Среднесуточный объем выделения асцитической жидкости за 2 недели после трансплантации печени от живого донора приведен на рисунке 14. В течение 2-х недель после ТПЖД объем асцитической жидкости составлял от 100 до 3400 мл. В раннем послеоперационном периоде развитие асцита является следствием патофизиологических изменений, вызванных операционным стрессом и воспалительной реакцией. Среднесуточный объем асцитической жидкости в этот период составлял 1040 мл, варьируясь от 100 до 3400 мл. Основным механизмом формирования асцита является повышенная сосудистая проницаемость в условиях острого воспаления, что приводит к утечке плазмы и снижению онкотического давления. Дефицит белка, особенно альбумина, усугубляет этот процесс, способствуя дальнейшему накоплению жидкости в брюшной полости.

Для профилактики массивной потери белка, дренажи брюшной полости периодически перекрывались. Это позволяло уменьшить объем утрачиваемого белка с асцитической жидкостью и предотвратить прогрессирование гипоальбуминемии. Белковые потери восполнялись путем трансфузий 20% раствора альбумина, свежзамороженной плазмы (СЗП) через фильтр, а также кристаллоидами. Расчет соотношения СЗП и кристаллоидов проводился на основании уровня общего белка в асцитической жидкости и сыворотке крови. Такой подход позволял минимизировать риск гиперволемии, электролитных нарушений и других осложнений, связанных с инфузионной терапией.

Начальный период (1–3 сутки): На этом этапе наблюдается максимальная выраженность асцита, что обусловлено острым воспалением и значительным снижением онкотического давления. Наиболее часто регистрируемый объем асцитической жидкости составлял 2500 мл, что соответствует пику числа пациентов (более 25 человек). Такое состояние указывает на критический метаболический дисбаланс, требующий немедленной коррекции. На этом этапе основное внимание уделяется восполнению белка, улучшению реологических свойств крови и восстановлению баланса жидкости.

Для уменьшения патологического накопления жидкости применяются инфузионные препараты, направленные на восстановление объема циркулирующей плазмы и стабилизацию сосудистого тонуса. Применение диуретиков ограничивается в связи с риском развития почечной дисфункции и электролитных нарушений, характерных для этого периода.

Стадия активного регресса (4–9 сутки): во второй стадии отмечается значительное снижение объема асцитической жидкости. Количество пациентов с объемом жидкости более 3000 мл стремительно сокращается, а доминирующим диапазоном становится 1500–2000 мл. Это указывает на положительный эффект проводимого лечения, включающего коррекцию гипоальбуминемии, восстановление онкотического давления и нормализацию водно-электролитного баланса.

Уменьшение объема асцита связано с улучшением сосудистой проницаемости, уменьшением воспалительной реакции и стабилизацией обменных процессов. На этом этапе продолжается применение альбумина и свежемороженой плазмы для поддержания нормального уровня белка. Восстановление функции почек позволяет расширить использование диуретиков для дальнейшего уменьшения объема жидкости.

Стадия стабилизации (10–14 сутки): К концу второй недели объем асцитической жидкости у большинства пациентов снижается до менее чем

1500 мл, а у значительной части регистрируются минимальные значения (≤ 500 мл). Это свидетельствует об успешной компенсации состояния и практически полном устранении асцита у основной группы пациентов.

В этот период продолжается поддерживающая терапия, направленная на стабилизацию уровня белка, предотвращение гиповолемии и нормализацию работы органов и систем. Восстановление баланса жидкости в организме способствует улучшению общего состояния пациента и ускорению процесса реабилитации.

Несмотря на эффективность диуретиков в уменьшении объема жидкости, их использование в раннем послеоперационном периоде ограничено почечной дисфункцией, электролитными нарушениями и риском гиповолемии. Применение диуретиков целесообразно в более поздние сроки, когда восстановлена функция почек и компенсированы белковые и электролитные потери.

Подбор диуретической терапии проводится индивидуально, с учетом общего состояния пациента, уровня белка в плазме и динамики объема асцита. Особое внимание уделяется мониторингу уровня калия, натрия и других электролитов, что позволяет избежать осложнений, связанных с нарушением водно-электролитного баланса.

Инфузионная терапия играет ключевую роль в лечении асцита в послеоперационном периоде. Использование 20% раствора альбумина и свежезамороженной плазмы позволяет восполнить белковые потери, восстановить онкотическое давление и предотвратить дальнейшее накопление жидкости в брюшной полости. Кристаллоидные растворы применяются для поддержания объема циркулирующей крови и нормализации гемодинамики.

Расчет соотношения СЗП и кристаллоидов на основании уровня общего белка в сыворотке и асцитической жидкости позволяет индивидуализировать терапию, снижая риск осложнений. Этот подход обеспечивает максимальную

эффективность лечения и улучшает прогноз у пациентов с тяжелыми формами асцита.

Таким образом, последовательная терапия, направленная на устранение асцита в раннем послеоперационном периоде, включает меры по восполнению белка, нормализации сосудистой проницаемости, восстановлению функции почек и поддержанию водно-электролитного баланса. Применение интегрированного подхода позволяет добиться стабилизации состояния пациентов и предотвращения осложнений.

Асцитическая жидкость исследовалась на содержание белка, подсчет клеток и определение их видов, посев на культуру.

Важным тестом является количественный и качественный состав полиморфноядерных лейкоцитов при анализе асцитической жидкости. Мутная асцитическая жидкость и количество полиморфноядерных лейкоцитов >250 клеток/мкл, указывает на присоединение инфекции и развитие спонтанного бактериального перитонита (СБП). С целью выявления возбудителя инфекции 35 больным (29,2%) был проведен посев жидкости с определением чувствительности к антибиотикам.

Для выявления возможных факторов, связанных с развитием асцита, были проанализированы возраст и пол донора, характеристики реципиента перед трансплантацией, включающие возраст, пол, заболевание печени, асцит в анамнезе, оценку по шкалам Чайлд-Пью и MELD, результаты стандартных тестов функции печени и почек; периоперационные данные: масса печеночного трансплантата, коэффициент GW/RW , время холодовой ишемии, потребность в переливании эритроцитарной массы, время операции, гемодинамические факторы, включая давление в воротной вене до и после трансплантации, градиент портального давления и объём портального кровотока. Отношение GW/RW является одним из ключевых факторов, влияющих на развитие синдрома малого трансплантата (small-for-size syndrome, SFSS). Данный синдром возникает в случаях, когда объём пересаженной печени недостаточен для обеспечения потребностей

организма. Клинически это проявляется нарушением функции печени, гипербилирубинемией, коагулопатией, асцитом и другими осложнениями.

В группе $GW/RW < 0,8$ риск развития SFSS значительно выше. Низкая масса трансплантата приводит к недостаточной продукции белков, факторов свертывания и нарушению детоксикационной функции печени. Эти пациенты требуют более интенсивного наблюдения и коррекции послеоперационного периода.

В группе $GW/RW \geq 0,8$, напротив, наблюдается снижение риска послеоперационных осложнений. Масса трансплантата в этой группе достаточно велика, чтобы компенсировать метаболические потребности, что улучшает результаты трансплантации и повышает выживаемость реципиентов. В нашем исследовании трансплантация проводилась от живого донора и пересаживалась правая доля печени. Объем правой и левой долей печени донора рассчитывался методом волюметрии по данным компьютерной томографии с контрастным усилением у всех 120 доноров. Важным аспектом обследования донора, является измерение объема всей печени и ее фрагмента, планируемого для применения в качестве трансплантата. Метаболические потребности реципиента требуют соответствия массы трансплантата массе реципиента - $GW/RW \geq 0,8$ с целью не допустить синдром малого размера трансплантата печени в посттрансплантационном периоде.

Объем печеночного трансплантата рассчитывали при анализе КТ волюметрии, а во время проведения процедуры back table измеряли фактический объем трансплантата.

Пациенты с трансплантатом малого размера страдали стойкой портальной гипертензией после трансплантации, и асцит диагностирован у 14 реципиентов как одно из проявлений синдрома малого размера трансплантата. Рефрактерный асцит наблюдался у 6 из них.

Для профилактики синдрома малого размера трансплантата с целью модуляции притока через воротную вену и ограничения отрицательного

эффекта портальной гипертензии на трансплантат нами были использованы несколько технических нововведений, таких как перевязка селезеночной артерии у 8 (6,7%), гемипортокавальный шунт 3 (2,5%).

При циррозе печени (ЦП) наблюдается значительное увеличение сопротивления кровотоку в сосудах печени, что проявляется снижением скорости кровотока по воротной вене и увеличением индекса резистентности (R_i) в печёночной артерии (ПА) выше 0,70. Эти изменения обусловлены нарушением структуры и функции печени, что приводит к развитию портальной гипертензии и увеличению периферического сосудистого сопротивления.

У 75 (62,5 %) пациентов с ЦП до трансплантации наблюдалось повышение сопротивления периферического кровотока печеночных сосудов, что является характерным признаком цирроза. Это проявлялось снижением средней скорости кровотока в воротной вене до $14,9 \pm 2,3$ см/сек и увеличением R_i печеночной артерии до $0,71 \pm 0,05$. Такие изменения являются следствием ремоделирования сосудистой системы печени, что включает развитие фиброзных изменений, нарушение микроциркуляции и снижение сосудистой реактивности.

Патологическое увеличение сопротивления кровотоку в печёночных сосудах способствует развитию портальной гипертензии и ухудшению функции печени, что усугубляет состояние пациентов и снижает их шансы на успешную реабилитацию после трансплантации. Таким образом, показатели скорости кровотока по воротной вене и индекс резистентности в ПА являются важными маркерами степени поражения печени и прогноза для пациентов с ЦП. Эти данные подчёркивают важность своевременного вмешательства и коррекции сосудистых нарушений для улучшения результатов лечения и повышения шансов на успешную трансплантацию печени. Интраоперационные измерения кровотока проводились с помощью аппарата GE Voluson S8 и ультразвукового датчика объема и времени прохождения крови у реципиента.

Интраоперационно после имплантации трансплантата путем катетеризации левой желудочной вены у 28 (23,3%) реципиентов с асцитом, и у 30 (25%) больных без асцита, иглой 25G и магистралю для измерения давления, присоединенной к датчику для мониторинга центрального венозного давления (CVP), проводили измерение давления в воротной вене. Градиент портального давления определяли как ПВД минус ЦВД. После контроля гемостаза через 15 минут, перед реконструкцией желчных ходов, интраоперационно повторно проводили измерения кровотока в печеночном трансплантате с помощью ультразвуковой доплерометрии.

После наложения портального анастомоза и восстановления кровотока измеряли давление в воротной вене у 92 (76,7%) реципиентов.

Измерение градиента печёночного венозного давления (HVPG) является важным параметром для оценки степени портальной гипертензии. В норме HVPG составляет 3–5 мм рт. ст., при умеренной портальной гипертензии значение HVPG находится в диапазоне 6–9 мм рт. ст., а при клинически значимой портальной гипертензии - превышает 10 мм рт. ст. или равно этому значению.

Для оценки изменений в ультразвуковых параметрах у пациентов с асцитом и без асцита был проведён сравнительный анализ, включающий ключевые показатели, такие как размеры печени и селезёнки, диаметр венозных сосудов и скорость кровотока в основных артериях и венах. Эти данные позволяют выявить особенности гемодинамических изменений в зависимости от наличия асцита, что имеет важное клиническое значение для определения тактики лечения.

Полученные данные подтверждают наличие значительных гемодинамических изменений в раннем послеоперационном периоде. В первые сутки послеоперационного периода наблюдается высокая скорость кровотока в воротной вене ($65,6 \pm 4,4$ см/с), что можно объяснить значительной сосудистой нагрузкой вследствие хирургического вмешательства. При этом скорость кровотока в селезёночной артерии

остаётся относительно низкой ($32,8 \pm 2,8$ см/с), что, вероятно, связано с исходным состоянием регионарного кровотока и адаптационными механизмами организма.

К третьим суткам отмечается компенсаторное увеличение скорости кровотока в селезёночной артерии ($37,8 \pm 2,2$ см/с) и снижение показателей в воротной вене ($50,6 \pm 3,4$ см/с). Эти изменения могут свидетельствовать о начале перераспределения кровотока с целью восстановления регионарного кровоснабжения. Такая адаптация важна для обеспечения адекватного функционирования органов в условиях раннего послеоперационного периода.

На седьмые сутки показатели скорости кровотока в обоих сосудах снижаются (ССК ПА – $33,2 \pm 2,5$ см/с, СрСК ВВ – $42,6 \pm 3,4$ см/с), что может быть связано с уменьшением воспалительной реакции и постепенной нормализацией системной гемодинамики. На данном этапе наблюдается тенденция к стабилизации сосудистой системы.

На десятые сутки скорость кровотока в селезёночной артерии достигает пиковых значений ($40,5 \pm 3,5$ см/с), тогда как в воротной вене продолжается снижение ($30,5 \pm 2,5$ см/с). Это может указывать на активизацию регионарного кровообращения в селезёночной зоне и завершение фазы компенсаторных изменений.

К четырнадцатым суткам показатели скорости кровотока в селезёночной артерии ($30,5 \pm 2,5$ см/с) и воротной вене ($31,6 \pm 2,4$ см/с) выравниваются, что свидетельствует о завершении адаптационных процессов. Данный этап характеризуется восстановлением гомеостаза сосудистой системы, что можно расценивать как успешное завершение раннего послеоперационного периода.

Динамика скорости кровотока в селезёночной артерии и воротной вене отражает процессы адаптации сосудистой системы после хирургического вмешательства.

В первые сутки после операции наблюдается высокая нагрузка на воротную вену при относительно низкой скорости кровотока в селезёночной артерии. К третьим суткам отмечается перераспределение кровотока с компенсаторным увеличением скорости в селезёночной артерии и снижением в воротной вене. На десятые сутки скорость кровотока в селезёночной артерии достигает максимума, что связано с активизацией регионарного кровообращения. К четырнадцатым суткам показатели стабилизируются, что свидетельствует о завершении адаптационных процессов и восстановлении функционального состояния сосудистой системы. Статистически значимые изменения ($p < 0,01$ для селезёночной артерии и $p < 0,001$ для воротной вены) подтверждают достоверность полученных результатов, что делает их важным компонентом для оценки эффективности послеоперационного ведения пациентов. У больных с асцитом отмечается значительное увеличение передне-заднего размера правой доли печени ($17,7 \pm 2,0$ см) по сравнению с пациентами без асцита ($14,3 \pm 1,8$ см, $p < 0,01$). Это указывает на выраженные изменения в структуре печени у данной группы пациентов, что, вероятно, связано с хроническим венозным застоем и развитием портальной гипертензии.

Длина селезёнки не имела значимых различий между группами ($p > 0,05$), что может свидетельствовать об отсутствии влияния асцита на размеры селезёнки. Диаметры воротной и селезёночной вен также не продемонстрировали значительных различий между группами ($p > 0,05$).

Скорость кровотока в селезёночной и воротной венах была значительно ниже у пациентов с асцитом ($17,5 \pm 1,9$ см/с и $12,2 \pm 1,3$ см/с соответственно) по сравнению с пациентами без асцита ($21,6 \pm 3,1$ см/с и $14,9 \pm 1,6$ см/с, $p < 0,05$). Это указывает на ухудшение кровообращения в портальной системе при наличии асцита.

Максимальная систолическая скорость кровотока в печёночной артерии была значительно выше у пациентов с асцитом ($102,9 \pm 8,2$ см/с) по сравнению с пациентами без асцита ($78,8 \pm 5,7$ см/с, $p < 0,001$), что может

свидетельствовать о компенсаторной гиперперфузии в ответ на портальную гипертензию. Индекс резистентности (RI) в печёночной артерии также был значительно выше у пациентов с асцитом ($0,81 \pm 0,06$) по сравнению с пациентами без асцита ($0,71 \pm 0,07$, $p < 0,05$), что отражает увеличение сосудистого сопротивления.

Пациенты с асцитом демонстрируют выраженные изменения в ультразвуковых параметрах, что связано с нарушением кровообращения в портальной системе и увеличением сосудистого сопротивления. Основные отличия включают увеличение передне-заднего размера правой доли печени, снижение скорости кровотока в селезёночной и воротной венах, а также повышение максимальной систолической скорости и индекса резистентности в печёночной артерии, что подчеркивают необходимость более интенсивного мониторинга и коррекции кровотока у данной группы пациентов для профилактики дальнейших осложнений.

Несмотря на тщательный подбор живых доноров, хорошо разработанную технику операции, коррекцию водно-электролитного баланса, коррекцию гипопротеинемии у реципиентов, использование адекватной иммуносупрессивной терапии нередко сохраняется, но и, возможно, появляется и нарастает объём асцитической жидкости в раннем посттрансплантационном периоде.

Мы проанализировали следующие переменные, связанные с развитием асцита: возраст и пол донора; возраст и пол реципиента, заболевание печени, асцит в анамнезе, MELD, оценку по шкале Чайлд-Пью-Туркотта, функцию печени и почек, массу трансплантата, соотношение GW/RW, время ишемии, потребность в переливании эритроцитов, время операции, гемодинамические факторы, включая градиент портального давления. Результаты анализа показывают, что различия в распределении пациентов по полу и возрастным категориям между группами с резистентным асцитом и асцитом статистически незначимы ($p > 0,05$). Мужчины составляют большинство пациентов в обеих группах, однако разница между группами незначительна

(58,3% против 52,2%). Женщины представлены чуть меньше, но также без статистически значимых различий (41,7% против 47,8%).

Распределение пациентов по возрасту также не выявило значимых различий между группами. Примерно треть пациентов в обеих группах имеют возраст старше 36 лет, а доля пациентов старше 45 лет составляет 25,0% в группе с резистентным асцитом и 17,4% в группе с асцитом. Эти данные свидетельствуют о том, что возраст и пол не являются основными факторами, влияющими на развитие резистентного асцита.

Для анализа клинических и биохимических характеристик пациентов с резистентным асцитом и асцитом был проведён сравнительный анализ по различным переменным, включая индексы MELD, Чайлд-Пью, показатели тромбоцитов, билирубина, белковых фракций и креатинина.

Пациенты с резистентным асцитом имели более высокие значения индекса Чайлд-Пью ($10,5 \pm 0,5$) по сравнению с пациентами с асцитом ($9,6 \pm 0,3$), что свидетельствует о более выраженном нарушении функции печени в этой группе ($p < 0,05$). Уровень тромбоцитов был значительно ниже у пациентов с резистентным асцитом ($100,8 \pm 8,7$ тыс. Ед/мкл) по сравнению с пациентами с асцитом ($150,5 \pm 11,2$ тыс. Ед/мкл, $p < 0,001$), что указывает на более выраженный портальный застой и сопутствующую спленомегалию. Показатели MELD, билирубина, общего белка, альбумина, соотношения альбумин/глобулин и креатинина не продемонстрировали значимых различий между группами ($p > 0,05$), что может свидетельствовать о схожести метаболического и общего функционального статуса пациентов, несмотря на различия в тяжести течения заболевания. Таким образом, у пациентов с резистентным асцитом наблюдаются более значимые нарушения функции печени и портального кровообращения, что требует более внимательного подхода к лечению и мониторингу их состояния.

Существуют различные причины появления асцита, связанные с реципиентом. Портальная гипертензия до трансплантации имела место у 105 (87,5%) больных, гипопропротеинемия - у 112 (93,3%).

Анализ показывает, что масса тела пациентов не имеет статистически значимого влияния на развитие резистентного асцита. Распределение по группам массы тела (≤ 50 кг, ≥ 60 кг, ≥ 70 кг, ≥ 80 кг) между пациентами с резистентным асцитом и асцитом не имеет существенных различий ($p > 0,05$). Однако такие факторы, как групповая неидентичность (41,7% против 13,0%, $p < 0,05$) и малый размер трансплантата (50,0% против 30,4%, $p > 0,05$), могут играть ключевую роль.

Масса тела не показала значимых различий между группами, что может свидетельствовать о том, что данный параметр не оказывает прямого влияния на развитие резистентного асцита. Вместе с тем, групповая неидентичность, выявленная у 41,7% пациентов с резистентным асцитом по сравнению с 13,0% пациентов с асцитом ($p < 0,05$), демонстрирует значимую связь с тяжестью течения асцита. Это может быть обусловлено иммунологической несовместимостью, повышающей риск осложнений.

Малый размер трансплантата был чаще выявлен у пациентов с резистентным асцитом (50,0%) по сравнению с пациентами с асцитом (30,4%), однако статистической значимости этот фактор не достиг ($p > 0,05$). Тем не менее, данная тенденция указывает на возможное влияние недостаточного объёма трансплантата на развитие резистентного асцита, что требует дальнейшего исследования.

Для изучения факторов риска развития резистентного асцита был проведён сравнительный анализ различных характеристик, включая демографические данные, вес, состояние здоровья, биохимические показатели и медицинскую историю пациентов. Полученные данные позволяют выделить ключевые предикторы, которые могут влиять на вероятность развития резистентного асцита.

Анализ факторов риска показывает, что различия по полу и возрасту между группами с резистентным асцитом и асцитом статистически незначимы ($p > 0,05$). Мужчины и женщины представлены в обеих группах в схожих пропорциях. Распределение по возрасту также не выявило значимых

различий, однако наблюдается тенденция к увеличению числа пациентов старшей возрастной группы среди пациентов с резистентным асцитом, что может указывать на постепенное накопление предрасполагающих факторов с возрастом.

Вес пациентов с резистентным асцитом чаще превышал 70 кг (15,8% \geq 70 кг), в то время как в группе с асцитом преобладали пациенты с более низким весом, однако статистической значимости этот параметр также не достиг. У пациентов с тяжёлым исходным состоянием резистентный асцит развивался значительно чаще (45,8% против 19,2%).

Гепаторенальный синдром встречался чаще у пациентов с асцитом (8,7% против 5,0%), однако эта разница не была статистически значимой ($p > 0,05$). Гипопротеинемия была одинаково представлена в обеих группах (100%), что свидетельствует о её универсальной роли в патогенезе асцита.

Асцит в анамнезе выявлялся реже у пациентов с резистентным асцитом (41,7% против 100%, $p < 0,001$), что может свидетельствовать о более сложном клиническом течении в группе асцита. Оценка MELD + Na и шкала Чайлд-Пью не выявили значительных различий, хотя пациенты с резистентным асцитом чаще имели более высокие значения (свыше 15 баллов по MELD + Na и категории В или С по Чайлд-Пью).

Отторжение трансплантата встречалось чаще в группе с резистентным асцитом (33,3% против 17,4%), однако разница также не была статистически значимой.

Инфицирование асцита чаще встречается среди реципиентов женского пола 15 (12,5%), мы это связываем с сопутствующим воспалительным процессом в органах малого таза и транслокацией инфекции через маточные трубы.

Возникновение осложнений в послеоперационном периоде, таких как острое клеточное отторжение, синдром малого размера трансплантата, инфицирование асцитической жидкости, билиарные осложнения,

сосудистые осложнения, гипопропротеинемия, способствуют развитию асцита после трансплантации фрагмента печени от живого донора.

Анализ факторов риска показывает, что гипоальбуминемия является общим состоянием для всех пациентов как с массивным асцитом (100,0%), так и с асцитом (100,0%), что подчёркивает её значимость как базового предрасполагающего фактора (балл – 2). Острое клеточное отторжение чаще встречалось у пациентов с массивным асцитом (16,7%) по сравнению с пациентами с асцитом (4,3%), но статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

Повторные операции также чаще проводились у пациентов с массивным асцитом (16,7% против 4,3%, $p > 0,05$), что может быть связано с осложнениями после первичного вмешательства. Билиарные осложнения регистрировались у 16,7% пациентов с массивным асцитом и у 6,5% пациентов с асцитом, но также без значимых различий ($p > 0,05$). Аналогичная картина наблюдается и с сосудистыми осложнениями, которые встречались у 8,3% пациентов с массивным асцитом и у 4,3% пациентов с асцитом ($p > 0,05$).

Цитомегаловирусная инфекция до трансплантации чаще выявлялась у пациентов с массивным асцитом (41,7%) по сравнению с пациентами с асцитом (17,4%), однако и здесь статистическая значимость отсутствует ($p > 0,05$).

В заключение следует подчеркнуть, что возникновение асцита после трансплантации может привести к увеличению заболеваемости и смертности. Причины включают технические проблемы, связанные с операцией по трансплантации, факторы, связанные с реципиентом и/или донором. К ним относятся: обструкция оттока, длительная холодовая ишемия. Оценка посттрансплантационного асцита, требует поэтапного подхода к лечению. Асцит является частым осложнением после ТПЖД у взрослых. Трансплантат с малым размером несет риск развития массивного асцита. Однако изучая факторы, связанные с донором, с реципиентом, операционным риском

развития асцита, оценка по шкале Чайлд-Пью, уровень альбумина и соотношение альбумин и глобулины A/G, были связаны с увеличением суточного количества асцита, возникающего после трансплантации печени от живого донора.

У пациентов с тяжелой портальной гипертензией происходит увеличение портального лимфотока. Хорошо развитая лимфодренажная система цирротической печени разрушается при гепатэктомии у реципиента, и огромное количество лимфатической жидкости в конечном итоге оттекает в брюшную полость.

Частота трудноизлечимого асцита после ТПДП в наших наблюдениях составила 25,7%. Размер трансплантата печени не единственный важный фактор, определяющий риск развития посттрансплантационного трудноизлечимого асцита. В настоящем исследовании у 98 (82%) реципиентов интраоперационный градиент портального давления превышал 10 мм рт.ст. Высокая частота трудноизлечимого асцита в настоящей серии может быть связана с высоким градиентом портального давления.

Продолжительность операции и более длительное время холодовой ишемии были в значительной степени связаны с увеличением продукции асцитической жидкости. Для лечения посттрансплантационного асцита важны минимизация времени холодовой ишемии и времени операции, адекватная инфузионная терапия, коррекция белково-водно-электролитного баланса.

Хотя транзиторная посттрансплантационная дисфункция печени была обнаружена у большинства реципиентов сразу после операции, дальнейшее течение характеризовалось восстановлением функции трансплантата с устойчивой нормализацией общего билирубина в сыворотке и показателей свертывания крови. Количество асцита постепенно уменьшалось по мере улучшения функции печени.

Лечение асцита после трансплантации печени направлено на устранение основной причины, если ее можно установить. Пациентам с

обструкцией оттока может быть выполнена баллонная ангиопластика со стентированием или хирургическое вмешательство, что часто приводит к быстрому разрешению асцита.

Проблемам топографии воротной вены печени, печеночной артерии, висцеральной гемодинамики и внедрения в клиническую практику всевозможных методов консервативных хирургических и комплексных подходов к терапии асцита после ТП посвящены многочисленные исследования, но до настоящего времени актуальны морфологические и морфометрические исследования изменений воротной вены и других вен брюшной полости при портальной гипертензии.

При исследовании 58 (48,3%) реципиентов с асцитом до и после трансплантации печени факторы, связанные с донором, реципиентом, операционным риском, были исключены или устранены у 21 (17,5%).

у 31 (25,8%) реципиентов с асцитом проведено патоморфологическое исследование стенки воротной вены, желудочно-сальниковой вены, и вен брюшины. Контрольную группу составили 10 (8,3%) реципиентов без асцита. Возраст больных в исследуемых группах составил 30 ± 5 лет. Образцы стенки вен брюшной полости разного калибра, а также воротной вены были взяты интраоперационно и направлены на патоморфологическое исследование.

Изучали толщину стенки и морфологические трансформации ВВ на фиксированном препарате. При патоморфологическом исследовании измерены толщина стенки ВВ и желудочно-сальниковой вены реципиента, а также выполнены сравнительные измерения толщины мышечного слоя и интимы указанных вен.

Препарат зфиксировали в 10% формалина, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафиновые блоки. До окрашивания совершалось депарафинирование срезов, и гистологические препаратов проходили этапы обработки и приготовления к световой микроскопии. Окрашивали гематоксилин-эозином коллагеновые, мышечные, и соединительно-тканые структуры, а эластические волокна окрашивали по

методу Вейгерта. Гистологические срезы для исследования изготавливались на микротоме толщиной 5–8 мкм, после чего фиксированные образцы проходили микроскопическое исследование. В ходе анализа измерялись внутренний и внешний диаметры сосудов, а также общая толщина венозной стенки и её слоёв по отдельности. Измерения проводились как на продольных, так и на поперечных срезах, чтобы получить наиболее полное представление о морфологии сосудов. Исследования выполнялись с использованием оптического микроскопа «Nikon Elipse Ci» при увеличении 10x20 и 10x40. Также для более детального анализа изготавливались микрофотографии морфологических препаратов с использованием комплекса визуализации изображений с цифровой камерой. Все патоморфологические исследования проводились в лаборатории «Ахват» в городе Душанбе.

Гистологическая структура венозной стенки формируется за счёт количества, расположения и ориентации мышечных, эластических и коллагеновых волокон, что в значительной степени определяет её функциональные свойства и способность справляться с гемодинамическими нагрузками. Осложнения, такие как портальная гипертензия (ПГ) и асцит, оказывают прямое воздействие на структурные элементы венозной стенки, приводя к изменениям, которые влияют на её функциональные характеристики.

Продолжительный подъём давления в венах портальной системы оказывает существенное воздействие на все структурные элементы венозной стенки. Это воздействие вызывает реорганизацию тканей, гипертрофию гладкомышечных элементов и появление продольных пучков гладкомышечных волокон. Такие изменения включают не только ремоделирование, но и дистрофические процессы, которые постепенно изменяют анатомию и функциональные свойства сосудов, уменьшая их эластичность и способность адекватно реагировать на изменения давления. Эти патологические процессы играют ключевую роль в формировании осложнений при циррозе печени и существенно ухудшают прогноз для пациентов.

Анализ толщины различных слоёв стенки показал значительные различия между начальным отделом, средней частью и конечной частью. Толщина эндотелиального слоя увеличивается от начального отдела ($58,2 \pm 5,0$) к средней части ($82,3 \pm 6,6$, $p_1 < 0,01$) и достигает максимума в конечной части ($275,5 \pm 25,3$, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$), что свидетельствует о значительном утолщении в дистальных участках.

Мышечный слой демонстрирует схожую динамику: его толщина увеличивается от начального отдела ($56,8 \pm 6,4$) к средней части ($83,4 \pm 5,4$, $p_1 < 0,01$) и достигает максимума в конечной части ($304,3 \pm 26,2$, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$). Это указывает на усиление мышечного компонента в более удалённых участках органа.

Адвентициальный слой также демонстрирует значительное увеличение толщины: от начального отдела ($41,4 \pm 5,6$) через среднюю часть ($66,8 \pm 5,4$, $p_1 < 0,01$) до конечной части ($313,1 \pm 24,2$, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$). Это может быть связано с усилением структурной поддержки в этих участках.

Продолжительное воздействие повышенного давления на стенку вен стабильно отражается на всех компонентах структуры вен. Наблюдается перестройка в виде гипертрофии клеток гладкомышечных волокон и появление продольных пучков гладкомышечных элементов, их реорганизация приводящие к дистрофическим изменениям стенки, что приводит к нарушению ее резервно-сократительной способности и проницаемости.

Трансформации мышечных компонентов, в интима и адвентициальной оболочке в некоторых препаратах проявлялись в виде изменений гистоструктуры, атрофии и абсолютном их исчезновении.

В исследуемом материале во всех микропрепаратах (31 случай, 100%) наблюдалось значительное разрастание соединительной ткани по всей длине ствола вены. В то же время в 18 (58%) микропрепаратах были обнаружены участки стенки сосудов, в которых продольно выровненные мышечные пучки наружной мембраны были значительно тоньше и образовывали лишь

тонкий слой циркулярно выровненных волокон в среднем слое. Также в разных участках интимы стенки воротной вены (ВВ) выявлялись продольно расположенные мышечные элементы (см. рисунок 56).

Трансформация мышечного пласта и адвентиции проявлялась атрофическими изменениями, а в некоторых случаях мышечные волокна полностью отсутствовали, что отмечалось у 6 (19%) реципиентов. Эти изменения свидетельствуют о прогрессирующем ремоделировании венозной стенки, сопровождающемся потерей её структурной целостности и способности к адекватной адаптации к гемодинамическим нагрузкам, что может существенно ухудшать функциональное состояние сосудов и увеличивать риск послеоперационных осложнений.

В адвентициальном слое мышечные пучки умеренно гипертрофировались у 12 (39%) пациентов, а в среднем слое мышечные клетки практически атрофировались. Истончение и даже абсолютное исчезновение эластических волокон отмечалось на некоторых участках венозной стенки у 16 (52%).

В воротной вене в 24 (77%) гистологических образцах были обнаружены трещины, разрывы и разделение эластических волокон на два слоя. (см. рисунок 6.57). Эти изменения свидетельствуют о деструктивных процессах в стенке воротной вены, что может указывать на прогрессирующее повреждение эластических компонентов и нарушение структуры сосудов, снижающее их эластичность и устойчивость к гемодинамическим нагрузкам.

Во всех 31 случае (100%) эндотелиальный слой был утолщен в той или иной степени, что было вызвано разрастанием в нем нежной волокнистой соединительной ткани. Утолщение интимы наблюдалось по всей длине и окружности стенки сосуда. Тотальная толщина стенки воротной вены (ВВ) и желудочно-брыжеечной вены у реципиентов с асцитом была уменьшена во всех отделах по сравнению с группой из 10 реципиентов без асцита, что, вероятно, связано с гипертонусом сосудистой стенки на фоне высокого портального давления.

Кроме того, отмечалось повышенное содержание коллагеновых волокон были обнаружены во всех слоях стенки воротной вены. Толстые, грубые пучки коллагеновых волокон и тонкие, нежные волокнистые структуры были обнаружены в наружной и промежуточной оболочках. Локальные и диффузные коллагеновые волокна с пикринофилией были обнаружены вдоль стенки вены, что указывает на значительные изменения в структуре коллагена, возможно, связанные с ремоделированием стенки под воздействием повышенного давления в портальной системе.

Эти наблюдения свидетельствуют о глубокой перестройке структуры венозной стенки, происходящей на фоне портальной гипертензии и асцита, что влияет на механические свойства сосудов и их способность адаптироваться к гемодинамическим изменениям.

При исследовании, отмечалось разволокнение внутренней эластической мембраны, её фрагментация и разрывы, эластоз интимы и адвентиции в 21 (68%) препарате, в 10 (32%) препаратах наблюдался гиперэластоз средней оболочки. В первой группе микропрепаратов эластические волокна истончены, локализованы неравномерно, размещаются беспорядочно и переплетены друг с другом.

В отдельных участках стенки вены отмечалось значительное утолщение эластичной мембраны, а также наличие очагов распада (см. рисунок 60). В средней оболочке в 21 (68%) микропрепарате наблюдалась полная деструкция эластических волокон, а также очаги их скопления. Эти изменения свидетельствуют о прогрессирующем разрушении эластичных структур сосудистой стенки, что ведёт к снижению её эластичности и способности адекватно адаптироваться к изменению давления, особенно в условиях портальной гипертензии.

Патоморфологическое рассмотрение толщины всех слоёв венозной стенки в условиях асцита показал, что, как и при циррозе печени без асцита, толщина слоёв, особенно адвентиции, варьировала в значительной степени. Основываясь на полученных данных, трудно было провести чёткую границу

и количественно оценить изменения толщины слоёв в условиях патологического процесса.

Характерной особенностью было изменение мышечных элементов и более выраженное утолщение всех слоёв воротной вены (ВВ) при портальной гипертензии (ПГ) с сопутствующим асцитом. Во всех участках воротной вены наблюдались изменения, включая утолщение интимы, обусловленное разрастанием волокнистой соединительной ткани. Утолщение внутреннего слоя отмечалось по всей длине вены. В разных участках интима венозной стенки печени наблюдались продольно расположенные мышечные клетки.

Изменения в мышечном слое и адвентициальной оболочке проявлялись в виде атрофии мышечных элементов, а в некоторых случаях даже в полном их отсутствии. Эти изменения свидетельствуют о значительном ремоделировании венозной стенки под воздействием высокого давления в условиях портальной гипертензии и асцита, что ведёт к утрате её структурной целостности и снижению способности адаптироваться к изменяющимся гемодинамическим условиям. Толщина эндотелиального слоя значительно увеличивается у пациентов с ПГ и асцитом по сравнению с группой без асцита. В начальной части при ПГ с асцитом эндотелий утолщён до $59,00 \pm 5,00$ мкм (против $14,60 \pm 3,78$ мкм при отсутствии асцита, $p < 0,001$). Это связано с компенсаторными процессами в условиях хронической гипертензии, при которых происходит гипертрофия эндотелиальных клеток. Повышенная механическая нагрузка в условиях ПГ стимулирует продукцию эндотелиальных факторов роста, таких как VEGF, и активирует воспалительные медиаторы. В конечной части при ПГ с асцитом наблюдается относительное снижение толщины эндотелиального слоя ($40,14 \pm 5,56$ мкм), что может быть связано с дистрофическими процессами на фоне хронической перегрузки.

Мышечный слой демонстрирует значительное утолщение у пациентов с ПГ и асцитом по сравнению с пациентами без асцита. В начальной части толщина мышечного слоя увеличивается до $83,00 \pm 6,49$ мкм (против $45,46 \pm$

7,68 мкм, $p_2 < 0,001$). В средней части утолщение достигает пика ($83,20 \pm 4,57$ мкм), что может быть связано с усилением тонуса стенки и гипертрофией гладкомышечных клеток. Такие изменения являются адаптационным ответом на повышенное сопротивление кровотоку и перераспределение давления. В конечной части мышечный слой утолщается не столь значительно, что может свидетельствовать о снижении компенсационных возможностей стенки.

Адвентициальный слой отличается наименьшими изменениями в группе с ПГ и асцитом. В средней части его толщина увеличивается до $313,35 \pm 24,5$ мкм, а в конечной части – до $331,30 \pm 21,6$ мкм, что сопоставимо с группой без асцита. Это может быть связано с усилением фиброзных процессов в адвентиции, которые стабилизируют стенку, но одновременно снижают её эластичность. Утолщение адвентиции при ПГ с асцитом связано с активностью TGF- β , который стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена.

Увеличение толщины всех слоёв стенки при ПГ и асците свидетельствует о выраженном ремоделировании стенки в ответ на хроническую гипертензию и перегрузку. Однако компенсаторные изменения, такие как гипертрофия эндотелия и гладкомышечных клеток, на поздних этапах могут перерасти в патологические процессы, сопровождающиеся снижением эластичности и развитием фиброза. Эти изменения ухудшают функциональное состояние стенки и предрасполагают к осложнениям, таким как прогрессирующий асцит или кровотечения.

В некоторых участках стенки воротной вены продольно расположенные наружные мышечные пучки заметно истончились, а циркулярно расположенные среднеламинарные мышечные волокна утолщались и образовывали плотные пучки. В противоположность этому, в других участках отмечалась гипертрофия мышечных пучков адвентиции, в то время как мышечные клетки среднего слоя практически полностью атрофировались. Обширные участки расслоения эндотелия стенки вены

иногда образовывали полости, содержащие скопления фибрина и гемосидерина. Эти изменения могут свидетельствовать о значительных структурных и функциональных нарушениях венозной стенки, связанных с хронической гипертензией и дегенеративными процессами, что ухудшает её способность поддерживать нормальный кровоток и адаптироваться к изменяющимся условиям гемодинамики.

В некоторых участках стенки сосудов наблюдалось истончение или полная потеря эластических волокон, которые местами выглядели неравномерно. Вены часто были аневризматически расширены. Морфологическое исследование воротной вены показало частую ломкость, разрывы и разделение эластических волокон на два слоя. Во всех слоях стенки воротной вены наблюдались трансформации внутренней эластической мембраны, причём отмечалось значительное повышение числа эластических волокон. В то же время в некоторых местах наблюдались очаги их фрагментации. При атрофии эластического каркаса вен их стенки утрачивают способность сопротивляться высокому внутрисосудистому давлению, что приводит к расширению вен. В подобных участках расширенных вен интимальная оболочка местами истончалась, подвергаясь атрофии и повреждению эндотелиального слоя.

Эти изменения, вероятно, отражают начальную фазу процесса декомпенсации, который проявляется стойким асцитом. Нарушение целостности эластического каркаса и утрата структурной устойчивости сосудистой стенки играют важную роль в развитии асцита, так как приводят к нарушению гемодинамики и поддержанию хронически повышенного давления в портальной системе.

Выдвигаемая нами гипотеза состоит в том, что продолжительное воздействие повышенного давления в венах портальной системы отражается на компонентах структуры венозной стенки. Вследствие этого гладкомышечные клетки гипертрофируются и появляются продольные пучки гладкомышечных волокон, происходит их реорганизация и, в конце концов

дистрофические изменения, что приводит к нарушению резервно-сократительной способности и проницаемости венозной стенки и играет важную роль в возникновении пострасплантационного асцита.

Исходя из этой гипотезы о механизме развития асцита, патогенетически обоснованным представляется применение венопротектора/венотоника - препарата очищенной микронизированной флавоноидной фракции (диосмин+флавоноиды в пересчете на гесперидин) (Детралекс 1000 мг) у больных с асцитом до трансплантации и в раннем послеоперационном периоде.

Как известно, портальная гипертензия приводит к повышению давления в лимфатической системе. Препарат оказывает защитное действие на микроциркуляторную систему, ингибируя адгезию лейкоцитов к эндотелию, предотвращая их миграцию в периназальное пространство и препятствуя высвобождению токсических компонентов, таких как цитокины, лейкотриены, свободные радикалы кислорода и протеолитические ферменты.

В состав препарата входят два флавоноида: 900 мг диосмина и 100 мг гесперидина. Микрочастицы диосмина имеют диаметр не более 2 микрон, что обеспечивает в четыре раза более быстрое всасывание из желудочно-кишечного тракта и через 4 часа после приёма 1000 мг начало терапевтического действия на лимфатический и венозный отток. Препарат также подавляет синтез медиаторов воспаления, таких как простагландины PGE₂, PGE₂ α и тромбоксан B₂, обладает антиоксидантными свойствами и предотвращает образование свободных радикалов, которые являются важными факторами повреждения стенок кровеносных сосудов.

Рекомендуемая доза препарата составляет 1000 мг в сутки. Основные механизмы действия микронизированной флавоноидной фракции включают: 1) подъем венозного тонуса; 2) подавление воспалительных реакций; 3) стимуляция лимфотока; 4) устранение микроциркуляторных нарушений. Эти эффекты оказывают сочетанное действие при хронической венозной и лимфатической недостаточности. Учитывая цели исследования, у 30

реципиентов с асцитом, которые принимали Детралекс в дозе 1000 мг в течение 14 дней, эффективность лечения оценивалась по объёму асцитической жидкости, выделяемой по дренажам после трансплантации, а также по данным ультразвукового контроля. Оказалось, что снижение проницаемости сосудистой стенки и уменьшение выхода плазмы крови в группе с применением микронизированной очищенной флавоноидной фракции было значительно более выраженным по сравнению с контрольной группой, не получавшей препарат.

Пациенты с транзиторным асцитом в группе, получавшей Детралекс, демонстрируют значительное и ускоренное снижение объёма асцитической жидкости. Уже к 3-м суткам объём жидкости уменьшается до ≤ 800 мл, к 7-м суткам – до ≤ 200 мл, а к 14-м суткам – до ≤ 50 мл. Это свидетельствует о высокой эффективности препарата, который, вероятно, улучшает микроциркуляцию и венозный отток за счёт укрепления сосудистой стенки и снижения венозной гипертензии.

У пациентов с рефрактерным асцитом динамика менее выражена. Хотя к 7-м суткам объём жидкости снижается до ≥ 600 мл, а к 14-м суткам – до ≥ 200 мл, объём остаётся значительно выше, чем у пациентов с транзиторным асцитом. Это может быть связано с более тяжёлым нарушением гемодинамики и сниженной резорбтивной функцией брюшины в этой группе. Применение Детралекса, однако, позволяет достичь значительного прогресса по сравнению с группой, не получавшей препарат.

У пациентов, не получавших Детралекс, наблюдается значительно менее выраженное снижение объёма асцитической жидкости. У пациентов с транзиторным асцитом к 14-м суткам объём жидкости составляет ≥ 400 мл, что в 8 раз больше, чем в группе с Детралексом. У пациентов с рефрактерным асцитом объём остаётся выше ≥ 800 мл, что указывает на недостаточную эффективность стандартного лечения в отсутствие дополнительных препаратов, улучшающих венозный отток.

Основное действие Детралекса связано с его способностью улучшать венозный тонус, микроциркуляцию и лимфатический отток. Эти эффекты особенно важны в условиях портальной гипертензии, которая лежит в основе формирования асцита. У пациентов с транзиторным асцитом функциональные резервы брюшины позволяют эффективно перераспределять жидкости при улучшении микроциркуляции, что и объясняет быструю динамику. В случае рефрактерного асцита выраженные структурные изменения сосудов и тканей брюшной полости ограничивают эффективность препарата, но улучшение гемодинамики всё же оказывает положительное воздействие.

Эти результаты подтверждают, что использование микронизированной флавоноидной фракции способствует снижению сосудистой проницаемости и улучшает лимфовенозный отток, что ведёт к уменьшению объёма асцитической жидкости и улучшению состояния реципиентов в посттрансплантационном периоде. Применение препарата у больных с портальной гипертензией и наличием асцита в раннем послетрансплантационном периоде оказывает венотоническое и ангиопротекторное действие, уменьшает растяжимость вен и веностаз, улучшает микроциркуляцию, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность, а также улучшает лимфатический отток от органов брюшной полости.

Полученные результаты свидетельствуют о терапевтической эффективности микронизированной флавоноидной фракции у больных портальной гипертензией с асцитом в виде уменьшения продукции асцитической жидкости, уменьшения воспалительных изменений, что позволяет рекомендовать их применение в комплексной терапии у больных хроническими диффузными заболеваниями печени, а также после трансплантации печени.

Основным организационным достижением проведенного исследования считается внедрение и развитие принципов трансплантологии в клиническую

деятельность Национального научного центра трансплантации органов и тканей человека в Республике Таджикистан. Следует отметить, что развитие клинической трансплантационной практики в Республике Таджикистан является более сложным по сравнению с другими странами. Причиной этого является слабое понимание и распространение гуманистического характера акта донорства. Однако трансплантация органов - это отрасль медицины, которая не может существовать без участия общественности.

Всё же наша страна обладает огромным потенциалом для быстрого развития трансплантации органов. Организация центров трансплантации органов помогла сконцентрировать внимание коллектива и решить проблемы на более высоком уровне. Тесное межбольничное сотрудничество между центрами трансплантации и другими медицинскими учреждениями необходимо для обеспечения стабильной работы в плане диагностики, лечения и организации. Успешная работа службы трансплантации требует совершенствования гастроэнтерологических служб и служб интенсивной терапии для выявления пациентов, нуждающихся в пересадке органов, и поддержания преемственности между медицинскими учреждениями. Сегодняшние вызовы требуют неуклонных решений с организационной, диагностической и лечебной точек зрения в рамках единой национальной программы.

Современное состояние и перспективы развития трансплантационной помощи в Республике Таджикистан требуют немалых усилий и государственного содействия для достижения поставленных целей. Закон Республики Таджикистан "О трансплантации органов и (или) тканей человека" в 2007 году и создание Национального научного центра трансплантации в 2010 году стали важными шагами к развитию этого современного направления медицины в стране. Однако формирование правовой и материальной базы – лишь начальный этап на пути к полноценной реализации программы трансплантации органов и тканей.

Несмотря на достигнутый прогресс, сложностей в организации работы медицинских учреждений, занимающихся трансплантацией, по-прежнему предостаточно. Одним из главных препятствий является недостаточная осведомленность специалистов и населения о трансплантационной медицине. Культура донорства органов в обществе недостаточно развита, и многие пациенты остаются в ожидании трансплантата, когда своевременная операция могла бы спасти их жизни. Также недостаточная информированность медицинского персонала приводит к неэффективной координации действий на всех уровнях оказания помощи. Для решения данной проблемы важно включить вопросы трансплантологии в учебные программы высших и последипломных медицинских учреждений. Систематическая подготовка врачей по этой теме обеспечит рост квалифицированных специалистов, способных работать в этой сложной области медицины.

Организация осмотров и диспансерного наблюдения за реципиентами является ключевым элементом в процессе послеоперационного ведения. Специалисты трансплантационных центров занимаются мониторингом пациентов, проживающих в Душанбе и ближайших районах, в то время как врачи общей практики, гастроэнтерологи и трансплантологи работают с реципиентами из отдаленных районов. Это разделение обязанностей помогает снизить нагрузку на основные центры, однако часто отсутствие квалифицированного медицинского персонала и специализированных лабораторий в регионах препятствует оперативному выявлению проблем и оказанию надлежащей помощи. Следовательно, значительная роль в обеспечении координации обследований пациентов возлагается на государственные лечебные учреждения и поликлиники, которые должны работать в тесном сотрудничестве с центрами трансплантации.

Эффективное посттрансплантационное наблюдение включает в себя регулярные обследования: каждые 10 дней в течение первого месяца после выписки, затем ежемесячные осмотры на протяжении следующих шести месяцев, а далее раз в три месяца либо при появлении первых признаков

ухудшения здоровья. Такое систематическое наблюдение помогает своевременно выявлять любые осложнения, будь то инфекционные процессы или осложнения, вызванные иммуносупрессивной терапией.

Для предотвращения, диагностики и лечения посттрансплантационных осложнений необходима организация целостной системы помощи реципиентам, включающей амбулаторное и стационарное наблюдение, лабораторную диагностику и квалифицированные консультации. Помимо этого, требуется разработка и внедрение в практику методических рекомендаций по улучшению оказания специализированной помощи на местах, основываясь на новейших научных исследованиях и медицинских данных. Региональные гастроэнтерологические службы должны быть способны оперативно диагностировать осложнения и оказывать неотложную помощь. Для этого необходимо организовать систематическое обучение врачей методам ультразвуковой диагностики и другим современным технологиям. Также крайне важным является обязательное диспансерное наблюдение за больными в посттрансплантационный период, что позволит уменьшить частоту осложнений и повысить долгосрочные результаты лечения.

Необходимость поддержки со стороны административных органов является обязательным условием для успешного развития региональных центров трансплантации. Без этой поддержки доступность трансплантологической помощи для населения значительно снижается, что увеличивает неравенство в доступе к медицинским услугам. Более того, такие центры должны включать гастроэнтерологические службы и иметь необходимое оборудование и обученных специалистов для своевременного реагирования на возникающие осложнения.

Качество жизни реципиентов трансплантатов - это один из важнейших показателей успеха проведенной операции и последующего лечения. Анализ факторов, влияющих на качество жизни, включает оценку как физических, так и психологических и социальных аспектов. Для реципиентов печени от

живых доноров, психологическая адаптация к новым условиям жизни часто становится сложным процессом из-за риска отторжения трансплантата и необходимости длительного приема иммуносупрессивных препаратов. Эти препараты оказывают значительное влияние на организм и могут вызывать побочные эффекты, затрудняющие социальную и профессиональную адаптацию пациентов. Особое внимание необходимо уделять психологическим аспектам, таким как тревожность и депрессия, которые оказывают влияние не только на субъективное восприятие качества жизни, но и на супружеские отношения, половую функцию и качество сна. Депрессивные состояния часто становятся причиной несоблюдения пациентами режима приема лекарств, что увеличивает риск отторжения трансплантата и снижает эффективность лечения.

Для получения более детальных данных о состоянии здоровья пациентов и их самооценке была проведена анкетирование. Оригинальная анкета, разработанная для данной цели, впервые применялась для оценки качества жизни реципиентов после трансплантации органов. В ходе исследования было выявлено, что многие пациенты нарушают режим приема иммуносупрессивных препаратов, изменяют дозировку или допускают перерывы в приеме. Также выявлены нарушения режима питания, труда и отдыха, что свидетельствует о необходимости более строгого контроля и повышения уровня информированности пациентов о важности соблюдения всех рекомендаций.

Организация диспансерного наблюдения и послеоперационное ведение пациентов после родственной трансплантации правой доли печени представляют собой сложный, длительный процесс, требующий взаимодействия разных специалистов. Успешная организация этого процесса способствует повышению выживаемости трансплантатов и улучшению показателей здоровья реципиентов. Следует признать, что получение органов для клинической трансплантации - сложная, междисциплинарная задача, требующая комплексного подхода. В краткосрочной перспективе необходимо решить вопросы, связанные с организацией служб посмертного

донорства, а также правовых и этических аспектов, станет мощным стимулом для увеличения количества трансплантаций и повышения доступности этой высокотехнологичной медицинской помощи для населения.

Всё это свидетельствует о том, что трансплантология в Республике Таджикистан находится на стадии активного развития, и дальнейшее улучшение ситуации возможно только при поддержке государства, внедрении современных методик и технологий, а также при повышении уровня осведомленности и квалификации специалистов, занимающихся этой сложной и важной областью медицины.

ВЫВОДЫ

1. 1. Установлено, что основной причиной развития хронических диффузных заболеваний печени в терминальной стадии, требующих выполнения трансплантации печени, в Республике Таджикистан в 93,3% случаев являются циррозы печени вирусной этиологии. Распространенность этой патологии составляет 116 случаев на 1 млн. населения. [5-А, 8-А, 13-А, 15-А, 17-А, 20-А, 21-А]

2. Реконструкция правой печеночной вены реципиента с учётом анатомических вариантов способствует оптимизации оттока венозной крови от трансплантата правой доли печени, полученной от живого донора. Методика применена в 38 (31,7%) наблюдениях с использованием задней

стенки вены реципиента для расширения площади гепатикокавалного анастомоза для обеспечения адекватного оттока венозной крови и оптимальной укладки печеночного трансплантата. [6-А, 12-А, 16-А, 19-А, ПАТЕНТ]

3. Предикторы развития ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата печени многообразны и переменны, ассоциированы с факторами реципиента, донора, донорского органа и техническими особенностями операции. Динамический мониторинг маркеров ишемически-реперфузионного повреждения – продуктов перекисного окисления липидов и интерлейкинов в локальной венозной крови позволяет оценить степень повреждения и прогноз начальной функции пересаженного органа. [7-А, 9-А, 23-А]

4. Диагностический мониторинг кислотно-щелочного состояния локальной венозной крови печеночного трансплантата имеет патогенетическое значение в ранней диагностике ишемически-реперфузионного повреждения, с прогрессированием в дисфункцию печеночного трансплантата. Дифференциальный подход к диагностике ранней дисфункции трансплантированной печени, оценка ее обратимости у больных важна для выбора лечебной тактики. [7-А, 9-А, 23-А]

5. Антиоксидантная терапия с применением препарата янтарной кислоты - меглюмина натрия сукцината (реамберина) интраоперационно в виде внутрипортальной инфузии способствует уменьшению повреждающего действия перекисного окисления липидов, более быстрой нормализации кислотно-щелочного состояния и других лабораторных показателей в посттрансплантационном периоде, приводит к снижению частоты возникновения ранней дисфункции трансплантата. [10-А]

6. В патогенезе развития асцита после трансплантации печени, помимо известных, важную роль играют выявленные морфологические изменения стенки воротной вены и вен брюшной полости разного калибра,

вызванные дооперационной портальной гипертензией. Они определяют персистирующие нарушения резервно-сократительной способности системы воротной вены в посттрансплатационном периоде. []

7. Применение венопротектора (диосмин + флавоноиды) в до-и послетрансплантационном периодах, обеспечивает его комплексное воздействие на тонус вен портальной системы, купирование воспалительных реакций и устранение микроциркуляторных расстройств, приводит к положительным результатам в профилактике и лечении асцита.

8. Увеличение количества трансплантаций печени от живого донора и улучшение их результатов могут быть достигнуты на основе комплексного подхода путём совершенствования организации специализированной трансплантологической службы и реализации образовательных программ для медицинского сообщества и населения Республики Таджикистан. [8-А, 17-А, 18-А, 20-А, 21-А, 22-А, 24-А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Использование предложенной методики выполнения гепатикокавального анастомоза с применением венопластики с использованием задней стенки правой печеночной вены реципиента для оптимизации оттока венозной крови и укладки печеночного трансплантата способствует достижению положительных результатов.

2. Интраоперационная катетеризация правой печеночной вены трансплантата должна выполняться под рентгеновским контролем. Катетер может использоваться для определения состава крови, оттекающей от трансплантата (продуктов перекисного окисления липидов, кислотно-

щелочного состояния, биохимических показателей), а также для гемодинамических измерений.

3. С целью улучшения начальной функции печеночного трансплантата, ее поддержания и минимизации ишемически-реперфузионных повреждений целесообразно интраоперационное внутривенное введение препаратов с антиоксидантным действием.

4. Проведение интенсивной терапии у реципиентов с ранней дисфункцией трансплантированной печени зависит от результатов анализа локальной венозной крови из правой печеночной вены, а также показателей кислотно-щелочного состояния, гемодинамики, степени гиперферментемии, гипогликемии, коагулопатии.

5. Определение уровня интерлейкинов в венозной крови после трансплантации правой доли печени для выявления ранних признаков рекомендуется лабораторный контроль после трансплантации и степени ишемически-реперфузионного повреждения и последующего развития ранней дисфункции трансплантата печени.

6. В раннем периоде после трансплантации печени применение венопротекции эффективно в комплексной терапии асцита. Целесообразно назначение комбинации диосмина + флавоноиды, которая корректирует функциональные нарушения вен брюшной полости, реологические свойства крови, дисбаланс метаболических процессов.

7. При налаженной организации трансплантологической службы в областях, взаимопреимственности учреждений здравоохранения с Национальным научным центром трансплантации органов и тканей человека, возможно повышение качества и эффективности трансплантации печени от живых доноров, увеличение выживаемости трансплантатов и реципиентов в Республике Таджикистан.

8. Подъём результатов деятельности центра трансплантации и посттрансплантационной реабилитации больных требует совершенствования регулярного диспансерного контроля всех доноров и реципиентов после

трансплантации печени, осуществляемого врачами общей практики

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббасов, П.А. Виды гепатикокавалых анастомозов при трансплантации печени [Текст] / П.А. Аббасов, S. Yilmaz // Новости хирургии. -2016. –Т. 24, -№ 2.–С.146-150
2. Азимова, С.М. Хронические гепатиты В и С в Таджикистане (эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение): дис. ... док. наук [Текст] / С.М. Азимова. – Душанбе, 2015. – 200 с.
3. Ахмадзода, С.М. Прогностическая ценность инструментальных методов исследования в диагностике осложненных форм злокачественных новообразований печени [Текст] /С.М. Ахмадзода [и др.] // Здоровоохранение Таджикистана. -2023. –Т. 359, -№4. –С. 10-15.
4. Восканян, С.Э. Программа трансплантации печени в Федеральном медицинском биофизическом центре им. А.И. Бурназяна: опыт 500 операций [Текст] / С.Э. Восканян, А.И. Сушков, А.И. Артемьев, [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. -2024. -№7. –С.45-60.
5. Восканян, С.Э. Эфферентное кровоснабжение правой доли печени в аспекте ее трансплантации от живого донора: особенности реконструкции. Часть 2. [Текст] / С.Э. Восканян, [и др.] //Анналы хирургической гепатологии. - 2023; -Т.28, -№2. - С.59-69. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2023-2-59-69>
6. Глобальные стратегии сектора здравоохранения по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передаваемым половым путем, на 2022–2030гг. Женева: Всемирная организация здравоохранения. -2022. 134с.
7. Готье, С. В. Сплит трансплантация печени: опыт одного центра [Текст] / С. В. Готье, А. Р. Монахов, О. М. Цирульникова // Альманах клинической медицины. - 2020. -Т.3, -№ 48.- С.162-170.

8. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. X сообщение регистра Российского трансплантологического общества [Текст] / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. -2018. –Т.20, - №2. - С. 6–28.
9. Гранов, Д.А. Инфекционные осложнения как факторы прогноза негативных результатов трансплантации печени [Текст] / Д.А. Гранов [и др.]// Анналы хирургической гепатологии. -2023. -Т. 28. -№ 2. -С. 21-30.
10. Гуляев, В.А. Повышение эффективности трансплантации печени путём совершенствования технологии изъятия и подготовки трансплантата: дис. ... док. мед. наук [Текст] / В.А. Гуляев. – Москва, 2015. – 296 с.
11. Донова, Л. В. Эхография при трансплантации печени [Текст] / Л. В. Донова, М. С. Новрузбеков, К. М. Магомедов // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2021. – № 1. – С. 87-96.
12. Досханов М.О. Билиарные осложнения после трансплантации печени [Текст] / [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. -2019. -№24. – Т.4, -С. 80-90.
13. Дустов А. Клинико-патогенетические аспекты хронических вирусных гепатитов в Таджикистане [Текст] / А. Дустов и др. //Мат-лы 14 Российской конференции «Гепатология сегодня», -2009. -Т. 19, №1, -С.111.
14. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL). Клинические рекомендации EASL: трансплантация печени [Текст] // Journal of Hepatology. – 2016. – V. 64. – С. 433-485.
15. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени [Текст] / В. Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2016. – V. 26, № 4. – С. 71-102.

16. Исмоилов, С.С. Применение комплекса реабилитационных и организационных мероприятий для повышения результатов трансплантации почки: дис. ... док. наук [Текст] / С.С. Исмоилов. – М., 2017. – 236 с.

17. Климушева, Н. Ф. Трансплантационные технологии в многопрофильной клинике: опыт и перспективы развития [Текст] / Н. Ф. Климушева [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 82-92.

18. Котенко, О. Г. 10-летний опыт трансплантации печени от живого родственного донора в Украине [Текст] / О. Г. Котенко [и др.] // Медицина сегодня и завтра. - 2011. - № 1-2. - С. 121-127.

19. Кротова, О. А. Синдром «недостаточного размера печени» после резекции и трансплантации фрагмента печени [Текст] / О. А. Кротова, Д. А. Гранов, И. О. Руткин // Вестник хирургии. – 2012. – Т. 171, № 3. – С. 113-116.

20. Курабекова, Р. М. Диагностическая эффективность трансформирующего фактора роста бета 1 при оценке риска развития дисфункции трансплантата у детей-реципиентов печени [Текст] / Р. М. Курабекова, О. М. Цирульникова, И. Е. Пашкова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 3. – С. 58-65.

21. Максимова, А.Ю. Патогенетическое обоснование новых подходов к лабораторному мониторингу функции трансплантата печени: дис. ... канд. мед. наук [Текст] / А.Ю. Максимова. – Екатеринбург, 2022. – 138 с.

22. Мемус, К.П. Дисфункция трансплантата печени: исходы и перспективы профилактики цирроза печени у реципиента [Текст] / К.П. Мемус, Т.П. Храмых // Научный вестник Омского государственного медицинского университета. - 2023. - Т. 3. - №3. - С. 57-73.

23. Минина, М. Г. Морфология ишемических повреждений в нулевых биоптатах печени посмертных доноров [Текст] / М. Г. Минина, Д. В.

Воронов, И. М. Ильинский // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 70.

24. Мироджов, Г.К. Значение показателей печеночного кровотока в диагностике степени портальной гипертензии [Текст] / Г.К. Мироджов, С.А., Авезов, Р.И. Одинаев // Пробл. ГАЭЛ, -2022, №2. –С. 21-27

25. Мойсюк, Л.Я. Прогнозирование и лечение ранней дисфункции трансплантированной печени: дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Л.Я. Мойсюк. – Москва, 2017. – 129 с.

26. Мойсюк, Я. Г. Ранняя дисфункция трансплантата печени: факторы риска, клиническое течение и исходы [Текст] / Я. Г. Мойсюк, В. Н. Попцов, А. И. Сушков [и др.] // Трансплантология. – 2016. – № 2. – С. 45-56.

27. Нартайлаков, М. А. Сложности при освоении трансплантации печени [Текст] / М. А. Нартайлаков [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 1. – С. 223-226.

28. Новрузбеков, М. С. Морфологическая оценка трансплантата печени: роль экспресс-биопсии [Текст] / М. С. Новрузбеков, О. Д. Олисов, В. А. Гуляев [и др.] // Трансплантология. – 2016. – № 4. – С. 19-26.

29. Новрузбеков, М. С. Сосудистые осложнения после ортотопической трансплантации печени [Текст] / М. С. Новрузбеков, О. Д. Олисов // Трансплантология. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 35-50.

30. Оковитый, С. В. Комбинированное применение гепатопротекторов [Текст] / С. В. Оковитый // Лечащий врач. – 2020. – № 8. – С. 38-43.

31. Олисов О.Д. Трансплантация печени в лечении нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномы в отсутствие цирроза печени [Текст] / О.Д. Олисов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 4. – С. 76-83.

32. Останин, А. А. Мультикомплексный анализ 26 цитокинов, секретируемых клетками крови больных циррозом печени [Текст] / А. А. Останин [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 6, № 17. – С. 539-552.
33. Плеханов, А. Н. Регенерация печени: решенные и проблемные вопросы [Текст] / А. Н. Плеханов, А. И. Товаршинов // Хирургия. Журнал Н. И. Пирогова. – 2021. – № 2. – С. 88-93.
34. Попов, М. В. Анастомотические билиарные стриктуры после трансплантации печени (обзор) [Текст] / М. В. Попов, С. Э. Восканян, А. П. Дунаев // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 296-301.
35. Поршенников, И. А. Трансплантация печени в Новосибирской области: развитие программы и ее результаты [Текст] / И. А. Поршенников [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 6. – С. 560-571.
36. Решетняк, В. И. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор) [Текст] / В. И. Решетняк, С. В. Журавель, Н. К. Кузнецова // Общая реаниматология. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 58-84.
37. Родина А.С. Гепатоцитарный апоптоз и иммунная дисфункция при декомпенсации алкогольного цирроза печени с разными степенями острой на фоне хронической печеночной недостаточности [Текст] / А.С. Родина, [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т.172, №10. – С.416-421.
38. Руммо, О. О. Анализ факторов, влияющих на отдаленную выживаемость после трансплантации печени [Текст] / О. О. Руммо, [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. -2023. -Т. 12, № 3. -С. 238-247.
39. Руммо, О. О. Онкологическая целесообразность трансплантации печени при гепатоцеллюлярной карциноме [Текст] / О. О. Руммо, [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. -2020. -Т. 25, № 2. -С. 77-85.

40. Савилов, П. Н. Кровоток и напряжение кислорода в печени при различных способах её повреждения и гипероксии [Текст] / П. Н. Савилов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64, № 2. – С. 54-62.

41. Сохарев, А. С. Ишемическое реперфузионное повреждение гепатоцитов при консервации печеночного трансплантата [Текст] / А. С. Сохарев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т. 3, № 115. – С. 66-73.

42. Федорук, Д.А. Кислотно-основное состояние эфлюента как предиктор ранней дисфункции трансплантации печени [Текст] / Д.А. Федорук [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2024. DOI: 10.15825/1995-1191-S-82

43. Ходосовский, М. Н. Участие газотрансмиттеров в коррекции реперфузионных повреждений печени: монография [Текст] / М. Н. Ходосовский. – Гродно: ГрГМУ, -2017. – 212 с.

44. Хубутя, М. Ш. Послеоперационные осложнения у реципиентов при трансплантации печени: современные представления о патогенезе и основных направлениях профилактики и лечения [Текст] / М. Ш. Хубутя, А. В. Чжао, К. Б. Шадрин // Вестник Трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – Т. 2, № 11. – С. 60-66.

45. Цой, Д. Л. Профилактика и лечение ишемически-реперфузионных повреждений при трансплантации печени – возможный путь к расширению донорского пула [Текст] / Д. Л. Цой, Я. Г. Мойсюк // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 102-114.

46. Чжао, А. В. Трансплантация печени в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского [Текст] / А. В. Чжао // Трансплантология. – 2011. – № 1. – С. 65-67.

47. Шевченко, О. П. Биомаркеры иммунной толерантности при трансплантации печени [Текст] / О. П. Шевченко, Р. М. Курабекова, О. М. Цирульникова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 137-144.
48. Щерба, А. Е. Ишемически-реперфузионное повреждение печени [Текст] / А. Е. Щерба [и др.] // Медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 27-31.
49. Adam, R. Improved survival in liver transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus in the European Liver Transplant Registry [Text] / R. Adam [et al.] // Am J Transplant. -2015. – V. 15. № 5, - P. 1267-82.
50. Aithal, G. P. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis [Text] / G. P. Aithal [et al.] // Gut. – 2021. – V. 70. – P. 9-29.
51. Al-Busafi, S. A. Chylous ascites: evaluation and management [Text] / S. A. Al-Busafi // ISRN Hepatol. – 2014. – V. 2. – P. 1-10.
52. Amaral, B. Approach to the liver transplant early postoperative period: an institutional standpoint [Text] / B. Amaral [et al.] // Rev. Bras. Ter. Intensiva. – 2019. – V. 31, № 4. – P. 561-570.
53. Andrews, J.C. Vascular complications following liver transplantation [Text] / J.C. Andrews // Semin Intervent Radiol. – 2004. – V. 4, № 21. – P. 221-233.
54. Angeli, P. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites [Text] / P. Angeli [et al.] // J. Hepatol. – 2015. – V. 62. – P. 968-974.
55. Anisa-Nutu, O. Complete splenic embolization for the treatment of refractory ascites after liver transplantation [Text] / O. Anisa-Nutu [et al.] // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2018. – V. 4, № 110. – P. 257-259.

56. Aydın, M. Can we reduce oxidative stress with liver transplantation? [Text] / M. Aydın [et al.] // J Med Biochem. – 2021. – V. 3, № 40, pt. 4. – P. 351-357.
57. Aydın, M. M. Liver fibrosis [Text] / M. M. Aydın, K. C. Akçalı // Turk J Gastroenterol. – 2018. – V. 29, № 1. – P. 14-21.
58. Bakker, J. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients [Text] / J. Bakker [et al.] // Ann Intensive Care. – 2013. – V. 10. – P. 3-12.
59. Balci, D. Hepatic vein in living donor liver transplantation [Text] / D. Balci, E.O. Kirimker // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2020. – V. 19, № 4. – P. 18-323.
60. Baimakhanov, B.B. Experience of liver transplantation in national scientific center for surgery named after A.N. Syzganov [Text] / B. Baimakhanov // Journal of Clinical and Experimental Hepatology. – 2023. -V.13, -P. 8 – 9.
61. Barone, M. Systematic review with meta-analysis: Post-operative complications and mortality risk in liver transplant candidates with obesity [Text] / M. Barone [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2017. – V. 46, № 3. – P. 236-245.
62. Barrueco-Francioni, J. E. Early graft dysfunction after liver transplant: Comparison of different diagnostic criteria in a single-center prospective cohort [Text] / J. E. Barrueco-Francioni [et al.] // Med Intensiva. – 2020. – V. 44, № 3. – P. 150-159.
63. Becker, G. Malignant ascites: systematic review and guideline for treatment [Text] / G. Becker, D. Galandi, H. E. Blum // European Journal of Cancer. – 2006. – V. 42, № 5. – P. 589-597.
64. Beckmann, S. New-onset obesity after liver transplantation-outcomes and risk factors: the Swiss Transplant Cohort Study [Text] / S. Beckmann [et al.] // Transpl Int. – 2018. – V. 31, № 11. – P. 1254-1267.
65. Beckmann, S. Pre- and post-transplant factors associated with body weight parameters after liver transplantation – a systematic review and meta-

analysis [Text] / S. Beckmann [et al.] // *Transplant Rev.* – 2019. – V. 33, № 1. – P. 39-47.

66. Belcher, J. M. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis [Text] / J. M. Belcher [et al.] // *Hepatology.* – 2013. – V. 57. – P. 753-762.

67. Beltrame, P. Low platelet count: Predictor of death and graft loss after liver transplantation [Text] / P. Beltrame, S. Rodriguez, A. Brandão // *World J. Hepatol.* – 2019. – V. 11, № 1. – P. 99-108.

68. Bessone, F. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression [Text] / F. Bessone, M. V. Razori, M. G. Roma // *Cell. Mol. Life. Sci.* – 2019. – V. 76, № 1. – P. 99-128.

69. Bharathy, K. G. S. Portal hemodynamics after living-donor liver transplantation: Management for Optimal Graft and Patient Outcomes-A Narrative Review [Text] / K. G. S. Bharathy [et al.] // *Transplantology.* – 2023. – V. 4, № 2. – P. 38-58.

70. Bhat, A. H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases: a Mechanistic Insight [Text] / A. H. Bhat [et al.] // *BioMed. Pharmacother.* – 2015. – V. 74. – P. 101-110.

71. Bhogal, R. H. Biomarkers of liver injury during transplantation in an era of machine perfusion [Text] / R. H. Bhogal [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – V. 21, № 5. – P. 1578.

72. Bi, J. Irisin alleviates liver ischemia-reperfusion injury by inhibiting excessive mitochondrial fission, promoting mitochondrial biogenesis and decreasing oxidative stress [Text] / J. Bi [et al.] // *Redox Biol.* – 2019. – V. 20. – P. 296-306.

73. Bian, Y. The efficacy and safety of sodium bicarbonate Ringer's solution in critically ill patients [Text] / Y. Bian [et al.] // A retrospective cohort study. *Front. Pharmacol.* – 2022. – V. 13. – P. 1-10. 829394.

74. Biggins, S. W. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the study of liver diseases [Text] / S. W. Biggins [et al.] // *Hepatology*. – 2021. – V. 74, № 2. – P. 1014-1048.

75. Bodzin, A. S. Liver transplantation today: where we are now and where we are going [Text] / A. S. Bodzin, T. B. Baker // *Liver Transpl.* – 2018. – V. 24, № 10. – P. 1470-1475.

76. Bolondi, G. Predictive factors of short-term outcome after liver transplantation: A review [Text] / G. Bolondi [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2016. – V. 14, № 22 pt26. – P. 5936-5949.

77. Bozkurt, B. Living donor liver transplantation [Text] / B. Bozkurt, M. Dayangac, Y. Tokat // *Chirurgia (Bucur)*. – 2017. – V. 112, № 3. – P. 217-228.

78. Brice, J. Prediction of graft dysfunction based on extended criteria donors in the model for end-stage liver disease score era [Text] / J. Brice [et al.] // *Transplantation*. – 2010. – № 90. – P. 530-539.

79. Cannistra, M. Hepatic ischemia reperfusion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers [Text] / M. Cannistra [et al.] // *Int J Surg*. – 2016. – V. 33. – P. 57-70.

80. Casas, A. I. On the clinical pharmacology of reactive oxygen species [Text] / A. I. Casas [et al.] // *Pharmacol Rev.* – 2020. – V. 72, № 4. – P. 801-828.

81. Catanzaro, R. Platelet to lymphocyte ratio as a predictive biomarker of liver fibrosis (on elastography) in patients with hepatitis C virus (HCV)-related liver disease [Text] / R. Catanzaro [et al.] // *Indian Journal of Gastroenterology*. – 2020. – № 6. – P. 253-260.

82. Cattral, M. S. Reconstruction of middle hepatic vein of a living-donor right lobe liver graft with recipient left portal vein [Text] / M. S. Cattral [et al.] // *Transplantation*. – 2001. – V. 71, № 12. – P. 1864-1866.

83. Cavallin, M. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study [Text] / M. Cavallin [et al.] // *Hepatology*. – 2016. – № 63. – P. 983-992.
84. Cayuela, N. C. N-Acetylcysteine reduced ischemia and reperfusion damage associated with steatohepatitis in mice [Text] / N. C. Cayuela [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21, № 11. – P. 4106.
85. Ceglarek, U. Circulating sterols as predictors of early allograft dysfunction and clinical outcome in patients undergoing liver transplantation [Text] / U. Ceglarek, K. Kresse, S. Becker // *Metabolomics*. – 2016. – V. 12, № 12. – P. 182.
86. Ceylan, B. Can mean platelet volume determine the severity of liver fibrosis or inflammation in patients with chronic hepatitis B? [Text] / B. Ceylan [et al.] // *J. Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – V. 25. – P. 606-612.
87. Chae, M. S. Analysis of pre- and intraoperative clinical for successful operating room extubation after living donor liver transplantation: a retrospective observational cohort study [Text] / M. S. Chae [et al.] // *BMC Anesthesiol.* – 2019. – V. 28, № 19, (1): 112.
88. Chae, M. S. Graft regeneration and functional recovery in patients with early allograft dysfunction after Living-Donor Liver Transplantation [Text] / M. S. Chae [et al.] // *Ann Transplant.* – 2018. – V. 23. – P. 481-490.
89. Chae, M. S. Predictive role of intraoperative serum brain natriuretic peptide for Early allograft dysfunction in living donor liver transplantation [Text] / M. S. Chae [et al.] // *Ann Transplant.* – 2016. – V. 30, № 21. – P. 538-549.
90. Chae, M. S. The impact of serum cytokines in the development of early allograft dysfunction in living donor liver transplantation [Text] / M. S. Chae, J. W. Kim, H. S. Chung // *Medicine*. – 2018. – V. 97, № 16. – P. 400.

91. Chen, X.-B. Primary graft dysfunction after liver transplantation [Text] / X.-B. Chen, M.-Q. Xu // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2014. – V. 13, № 2, pt. 15. – P. 125-137.
92. Cheng, Y. F. “Single imaging modality evaluation of living donors in liver transplantation: magnetic resonance imaging” [Text] / Y. F. Cheng [et al.] // *Transplantation.* -2001 – V. 72, 9, – P. 1527–1533.
93. Chiang, H.J. Magnetic resonance spectroscopy in living-donor liver transplantation [Text] / H.J. Chiang, [et al.] // *Transplant Proc.* -2016. – V. 48. №4, – P. 1003-1006.
94. Cho, E. H. Succinate as a regulator of hepatic stellate cells in liver fibrosis [Text] / E. H. Cho // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2018. – V. 21, № 9. – P. 455.
95. Chu, M. J. J. The impact of hepatic steatosis on hepatic ischemia-reperfusion injury in experimental studies: A systematic review [Text] / M. J. J. Chu [et al.] // *BioMed Research International.* – 2013. – Article ID 192029: P. 12.
96. Chun, S. K. Loss of sirtuin 1 and mitofusin 2 contributes to enhanced ischemia reperfusion injury in aged livers [Text] / S. K. Chun [et al.] // *Aging Cell.* – 2018. – V. 17, № 4. – e12761.
97. Cichoż-Lach, H. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases [Text] / H. Cichoż-Lach, A. Michalak // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – V. 20, № 25. – P. 8082-8091.
98. Cirera, I. Ascites after liver transplantation [Text] / I. Cirera [et al.] // *Liver Transpl.* – 2000. – V. 6. – P. 157-162.
99. Clemens, M. M. Mechanisms and biomarkers of liver regeneration after drug-induced liver injury [Text] / M. M. Clemens, M. R. McGill, U. Apte // *Adv Pharmacol.* – 2019. – V. 85. – P. 241-262.

100. Coelho, J. C. U. Biliary complications after liver transplantation [Text] / J. C. U. Coelho, L. O. Leite, A. Molena // Arq Bras Cir Dig. – 2017. – V. 30, № 2. – P. 127-131.

101. Cursio, R. Ischemia-reperfusion injury and ischemic-type biliary lesions following liver transplantation [Text] / R. Cursio, J. Gugenheim // Transplantation. – 2012. – P. 17.

102. D'Amico, G. Proximal splenic artery embolization for refractory ascites and hydrothorax post-liver transplant [Text] / G. D'Amico [et al.] // CardioVascular and Interventional Radiology. – 2023. – V. 46. – P. 470-479.

103. Datta, G. Molecular mechanisms of liver ischemia reperfusion injury: Insights from transgenic knockout models [Text] / G. Datta [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2013. – V. 19, № 11. – P. 1683-1698.

104. de la Riva, G. A. Known hepatoprotectors act as antioxidants and immune stimulators in stressed mice: perspectives in animal health care [Text] / G. A. de la Riva [et al.] // Curr Pharm Des. – 2018. – V. 24, № 40. – P. 4825-4837.

105. Deschenes, M. Early allograft dysfunction: causes, recognition, and management [Text] / M. Deschenes // Liver Transpl. – 2013. – V. 19, № 11, suppl 2: S6-S8.

106. Dima, S. O. Potential circulating biomarkers of recurrence after hepatic resection or liver transplantation in hepatocellular carcinoma patients [Text] / S. O. Dima [et al.] // Cancers (Basel). – 2020. – V. 12, № 5. – P. 1275.

107. Dirks, M. Impact of immunosuppressive therapy on brain-derived cytokines after liver transplantation [Text] / M. Dirks [et al.] // Transpl Immunol. – 2020. – V. 58. – P. 101-248.

108. Dirscherl, K. Hypoxia sensing by hepatic stellate cells leads to VEGF-dependent angiogenesis and may contribute to accelerated liver regeneration [Text] / K. Dirscherl [et al.] // Sci. Rep. – 2020. – V. 10, № 1. – P. 4392.

109. Dulundu, E. Outflow reconstruction techniques in living donor liver transplantation [Text] / E. Dulundu [et al.] // Surgery, Gastroenterology and Oncology. -2021; – V. 26. №1– P. 74-80.
110. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis [Text] // J. Hepatol. – 2018. – V. 69, № 2. – P. 406-460.
111. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease [Text] // J. Hepatol. – 2019. – V. 70, № 1. – P. 172-193.
112. Ebada H.E. Ascites post-living donor liver transplantation: Risk factors and outcome [Text] / H.E. Ebada [et al.] // Journal of Liver Transplantation. -2022. -V.8, № 8. – P. 1-7.
113. Faitot, F. Interleukin 6 at reperfusion: a potent predictor of hepatic and extrahepatic early complications after liver transplantation [Text] / F. Faitot [et al.] // Clin Transplant. – 2018. – V. 32, № 9. – P. 133-157.
114. Fan, S.ade T. Safety and necessity of including the middle hepatic vein in the right lobe graft in adult-to-adult live donor liver transplantation [Text] / S. T. Fan [et al.] // Ann Surg. – 2003. – V. 238, № 1. – P. 137-148.
115. Fatima, N. Effect of short-term Tacrolimus exposure on rat liver: An insight into serum antioxidant status, liver lipid peroxidation, and inflammation [Text] / N. Fatima [et al.] // Hindawi Mediators of Inflammation. – 2021. – V. – P. 1-12.
116. Feng, S. Living donor liver transplantation in high Model for End-Stage Liver Disease score patients [Text] / S. Feng [et al.] // Liver Transpl. – 2017. – V. 23. – P. 9-21.
117. Ferrarese, A. Invasive fungal infection before and after liver transplantation [Text] / A. Ferrarese [et al.] // World J Gastroenterol. – 2020. – V. 26, № 47. – P. 7485-7496.

118. Figiel, W. Applicability of common inflammatory markers in diagnosing infections in early period after liver transplantation in intensive care setting [Text] / W. Figiel [et al.] // Scientific Reports. – 2020. – V. 10, № 1. – P. 3918.

119. Filali Bouami, S. Prognostic factors for long-term survival after adult liver transplantation [Text] / S. Filali Bouami [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. – 2018. – V. 403, № 4. – P. 495-508.

120. Finfer, S. Balanced multi-electrolyte solution versus saline in critically ill adults [Text] / S. Finfer [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2022. – V. 386, № 9. – P. 815-826.

121. Forbes, S. J. Liver regeneration - mechanisms and models to clinical application [Text] / S. J. Forbes, P. N. Newsome // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2016. – V. 13, № 8. – P. 473-485.

122. Friedman, B. H. Serum cytokine profiles associated with early allograft dysfunction in patients undergoing liver transplantation [Text] / B. H. Friedman [et al.] // Liver Transpl. – 2012. – V. 18. – P. 166-176.

123. Fujii, Y. Outcome of Living-Donor Liver Transplantation using grafts from donors treated for fatty liver [Text] / Y. Fujii [et al.] // Ann Transplant. – 2020. – V. 25. – P. e920677.

124. Ghazaly M. Venous Outflow Reconstruction in Adult Living Donor Liver Transplant: Outcome of a Policy for Right Lobe Grafts without the Middle Hepatic Vein [Text] / M. Ghazaly [et al.] // HPB Surgery. -2013. 280857, 11 pages

125. Geng, L. Lower tacrolimus trough levels in the late period after living donor liver transplantation contribute to improvements in long-term clinical outcomes [Text] / L. Geng [et al.] // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2018. – V. 17, № 3. – P. 204-209.

126. Gil, E. Recipient age and mortality after liver transplantation: a population-based cohort study [Text] / E. Gil [et al.] // *Transplantation*. – 2018. – V. 102, № 12. – P. 2025-2032.

127. Gilgenkrantz, H. Understanding liver regeneration: from mechanisms to regenerative medicine [Text] / H. Gilgenkrantz, A. Collin de l'Hortet // *Am J Pathol*. – 2018. – V. 188, № 6. – P. 1316-1327.

128. Giorgakis, E. The effect of recipient body mass index and its extremes on survival and graft vascular and biliary complications after liver transplantation: A single center retrospective study [Text] / E. Giorgakis [et al.] // *Ann Transplant*. – 2017. – V. 22. – P. 611-621.

129. Glass, O. Serum interleukin-8, osteopontin, and monocyte chemoattractant protein 1 are associated with hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [Text] / O. Glass, R. Henao, K. Patel // *Hepatol Commun*. – 2018. – V. 2, № 11. – P. 1344-1355.

130. Goldaracena, N. Small-for-size syndrome in live donor liver transplantation-pathways of injury and therapeutic strategies [Text] / N. Goldaracena, J. Echeverri, M. Selzner // *Clin. Transplant*. – 2017. – V. 31. – P. 10

131. Golse, N. Arterial lactate concentration at the end of liver transplantation is an early predictor of primary graft dysfunction [Text] / N. Golse [et al.] // *Ann. Surg*. – 2019. – V. 270, № 1. – P. 131-138.

132. Gorgen, A. Serum factor V is a continuous biomarker of graft dysfunction and a predictor of graft loss after liver transplantation [Text] / A. Gorgen [et al.] // *Transplantation*. – 2019. – V. 103, № 5. – P. 944-951.

133. Gotthardt, D. N. Persistent ascites after liver transplantation: Etiology, treatment and impact on survival [Text] / D. N. Gotthardt [et al.] // *Ann Transplant*. – 2013. – V. 18. – P. 378-383.

134. Granger, D. N. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The Evolution of a concept [Text] / D. N. Granger, P. R. Kvietys // *Redox Biol.* – 2015. – V. 6. – P. 524-551.

135. Guo, H.J. Middle hepatic vein reconstruction in adult right lobe living donor liver transplantation improves recipient survival [Text] / H.J. Guo, [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* - 2019. – V. 18, № 2. – P. 125–131.

136. Gupta, S. Living donor liver transplant is a transparent activity in India [Text] / S. Gupta // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* – 2013. – V. 3, № 1. – P. 61-65.

137. Halliday, N. Liver transplantation: post-transplant management [Text] / N. Halliday, R. H. Westbrook // *Br J Hosp Med (Lond).* – 2017. – V. 78, № 5. – P. 278-285.

138. Hammad, A. Impact of sarcopenic overweight on the outcomes after living donor liver transplantation [Text] / A. Hammad [et al.] // *Hepato-Biliary Surg. Nutr.* – 2017. – V. 6, № 6. – P. 367-378.

139. Hashimoto, T. Superior vena cava graft for right liver and right lateral sector transplantation [Text] / T. Hashimoto [et al.] // *Transplantation.* – 2005. – V. 79, № 8. – P. 920-925.

140. Hayashi, H. Postoperative changes in neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet count: a simple prognostic predictor for adult-to-adult living donor liver transplantation [Text] / H. Hayashi [et al.] // *Asian J Surg.* – 2018. – V. 41, № 4. – P. 341-348.

141. Higashi, T. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis [Text] / T. Higashi, S. L. Friedman, Y. Hoshida // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2017. – V. 121. – P. 27-42.

142. Hilmi, I. The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver

transplantation [Text] / I. Hilmi [et al.] // Liver Transpl. – 2008. – V. 14, № 4. – P. 504-508.

143. Hoffmann, K. Markers of liver regeneration-the role of growth factors and cytokines: a systematic review [Text] / K. Hoffmann [et al.] // BMC Surg. – 2020. – V. 20, № 1. – P. 31.

144. Hong, S. H. A comparison of intra-operative blood loss and acid-base balance between vasopressor and inotrope strategy during living donor liver transplantation: a randomised, controlled study [Text] / S. H. Hong [et al.] // Anaesthesia. – 2012. – V. 67, № 10. – P. 1091-1100.

145. Hosseini, M. Tacrolimus-induced ascites after liver transplant [Text] / M. Hosseini [et al.] // Int. J. Organ Transplant Med. – 2018. – V. 9. – P. 102-104.

146. Hosseini, M. Living donor liver transplant in Shiraz, Iran; preliminary analyses of a 20-year experience in children and adults Text] / M. Hosseini [et al.] // Transplantation. - 2024. -V.108. №9S. DOI: 10.1097/01.tp.0001065956.83509.03

147. Hoyer, D. P. MELD at POD 1 as a predictor of outcome in liver allografts with peak AST >5000 U/l [Text] / D. P. Hoyer [et al.] // Transplant Int. – 2014. – V. 27. – P. 1285-1293.

148. Huang, C. J. Clinical beneficial effects of using crystalloid only in recipients of living donor liver transplantation [Text] / C. J. Huang // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2017. – V. 14. – P. 1411-1418.

149. Hwang, S. Quilt venoplasty using recipient saphenous vein graft for reconstruction of multiple short hepatic veins in right liver grafts [Text] / Shin Hwang [et al.] // Liver Transplant. – 2005. – V. 11, № 1. – P. 104-107.

150. Hwang, W. Pathophysiologic implications of cytokines secretion during Liver Transplantation Surgery [Text] / W. Hwang [et al.] // Int. J. Med. Sci. – 2018. – V. 15, № 14. – P. 1737-1745.

151. Iacob, S. Prediction of late allograft dysfunction following liver transplantation by immunological blood biomarkers [Text] / S. Iacob [et al.] // *Transpl Immunol.* – 2021. – V. 69. – P. 101-118.

152. Iesari, S. Adult-to-adult living-donor liver transplantation: The experience of the Université catholique de Louvain [Text] / S. Iesari [et al.] // *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International.* – 2019. – V. 18. – P. 132-142.

153. Iida, H. Ratio of mean platelet volume to platelet count is a potential surrogate marker predicting liver cirrhosis [Text] / H. Iida [et al.] // *World J Hepatol.* – 2018. – V. 10, № 1. – P. 82-87.

154. Jung D. Quilt unification venoplasty of the right hepatic veins enabling double inferior vena cava anastomosis in living donor liver transplantation using a right liver graft [Text] / D. Jung [et al.] // *Ann Liver Transplant.* -2021. – V.1, – P. 86-94.

155. Jaeschke, H. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species [Text] / H. Jaeschke, B. L. Woolbright // *Transplantation Reviews.* – 2012. – V. 26. – P. 103-114.

156. Jenkins, M. Ascites after liver transplantation [Text] / M. Jenkins, R. Satoskar // *A.S.L.D. Clinical Liver Disease.* – 2021. – V. 17, № 4.

157. Jeppesen, J. B. Lactate metabolism in chronic liver disease [Text] / J. B. Jeppesen [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2013. – V. 73. – P. 293-299.

158. Joshi, M. Chemokine-mediated robust augmentation of liver engraftment: a novel approach [Text] / M. Joshi, M. Oltean, P. B. Patil // *Stem Cells Transl Med.* – 2015. – V. 4, № 1. – P. 21-30.

159. Jowkar, S. Preconditioning effect of remifentanil versus fentanyl in prevalence of early graft dysfunction in patients after liver transplant: a randomized clinical trial [Text] / S. Jowkar [et al.] // *Exp Clin Transplant.* – 2020. – V. 18, № 5. – P. 598-604.

160. Kadkhodae, M. ALA Teration of renal functional, oxidative stress and inflammatory indices following hepatic ischemia-reperfusion [Text] / M. Kadkhodae [et al.] // *Gen Physiol Biophys.* – 2012. – V. 31. – P. 195-202.
161. Kalogeris, T. Cell biology of ischemia/reperfusion injury [Text] / T. Kalogeris [et al.] // *Int Rev Cell Mol Biol.* – 2012. – V. 298. – P. 229-317.
162. Kawakita, S. Donor risk factors in orthotopic liver transplant: analysis of the OPTN/UNOS registry [Text] / S. Kawakita [et al.] // *Clin Transpl.* – 2013. – P. 13-22.
163. Kehar, M. Chylous ascites post primary living donor liver transplantation managed by dietary modification [Text] / M. Kehar, N. Wadhwa // *Trop Gastroenterol.* – 2015. – V. 36. – P. 268-269.
164. Khalifian, S. Immune mechanisms of ischemia-reperfusion injury in transplantation [Text] / S. Khalifi an [et al.] // *Open J Immunol.* – 2013. – V. 3, № 3. – P. 158-164.
165. Khalifian, S. The use of luminex assays to measure cytokines [Text] / S. Khalifian, G. Raimondi, G. Brandacher // *J. Invest Dermatol.* – 2015. – V. 135, № 4. – P. 1-5.
166. Kim, H. Partial splenic artery embolization for thrombocytopenia and uncontrolled massive ascites after liver transplantation [Text] / H. Kim [et al.] // *Transplant Proc.* – 2012. – V. 44, № 3. – P. 755-756.
167. Kim, W. H. Effect of remote ischemic postconditioning on patients undergoing living donor liver transplantation [Text] / Won Ho Kim [et al.] // *Liver Transplantation.* – 2014. – V. 20, № 11. – P. 1383-132.
168. Kim, Y. Intraoperative management of liver transplant recipients having severe renal dysfunction: results of 42 cases [Text] / Y. Kim // *Annals of Surgical Treatment and Research.* – 2018. – V. 95, № 1. – P. 45-53.
169. Kimura, Y. Liver transplant complications radiologist can't miss [Text] / Y. Kimura [et al.] // *Cureus.* – 2020. – V. 5. – P. 84-95.

170. Kireev, R. Melatonin treatment protects liver of zucker rats after ischemia/reperfusion by diminishing oxidative stress and apoptosis [Text] / R. Kireev [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2013. – V. 701, № 1-3. – P. 185-193.

171. Kitajima, K. Intractable ascites without mechanical vascular obstruction after orthotopic liver transplantation: etiology and clinical outcome of sinusoidal obstruction syndrome [Text] / K. Kitajima [et al.] // Clin. Transplant. – 2010. – V. 24. – P. 139-148.

172. Kokudo, T. Use of a right lateral sector graft in living donor liver transplantation is feasible, but special caution is needed with respect to liver anatomy [Text] / T. Kokudo [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2016. – V. 16. – P. 1258-1265.

173. Konishi, T. Hepatic ischemia reperfusion: mechanisms of tissue injury, repair, and regeneration [Text] / T. Konishi, A. B. Lentsch // Gene Expr. – 2017. – V. 17, № 4. – P. 277-287.

174. Krastev, N. Diagnosis of spontaneous and secondary bacterial peritonitis in patients with hepatic cirrhosis and ascites [Text] / N. Krastev [et al.] // Khirurgiia. – 2013. – V. 2, № 3. – P. 20-25.

175. Kraut, J. Lactic acidosis [Text] / J. Kraut, N. Madias // N. Engl. J. Med. – 2014. – V. 11. – P. 371.

176. Kubo, T. Outcome of percutaneous transhepatic venoplasty for hepatic venous outflow obstruction after living donor liver transplantation [Text] / T. Kubo [et al.] // Radiology. – 2006. – V. 239, № 1. – P. 285-290.

177. Kulkarni R, Refractory ascites after liver transplantation: A Stepwise Approach to Diagnosis and Treatment [Text] / R. Kulkarni [et al.] // Advanced Research in Gastroenterology and Hepatology. -2016. – V.2, № 2. –P. 0041-0045. DOI: 10.19080/ARGH.2016.02.555584

178. Kwon, H. M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of early graft dysfunction following living donor liver transplantation [Text] / H. M. Kwon [et al.] // *Liver Int.* – 2019. – V. 39, № 8. – P. 1545-1556.

179. Kwon, H. M. von Willebrand factor to protein C ratio-related thrombogenicity with systemic inflammation is predictive of graft dysfunction after liver transplantation: Retrospective cohort study [Text] / H. M. Kwon [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2020. – V. 84. – P. 109-116.

180. Lai, Q. Platelet-to-lymphocyte ratio in the setting of liver transplantation for hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis [Text] / Q. Lai, F. Melandro, Z. Larghi Laureiro // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – V. 24, № 15. – P. 1658-1665.

181. Lee, H. M. Influence of intraoperative oxygen content on early postoperative graft dysfunction in living donor liver transplantation: A STROBE-compliant retrospective observational study [Text] / H. M. Lee [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – V. 99, № 21. – P. 20-33.

182. Lee, S. Serious acid-base disorder or life-threatening arrhythmia in patients with ABO-incompatible liver transplantation who received therapeutic plasma exchange – A report of two cases [Text] / S. Lee // *Anesth Pain Med.* – 2022. – V. 17. – P. 57-61.

183. Lee, S.-G. A complete treatment of adult living donor liver transplantation: a review of surgical technique and current challenges to expand indication of patients [Text] / S.-G. Lee // *American Journal of Transplantation.* – 2015. – V. 15, № 1. – P. 17-38.

184. Lee, T.-Y. Somatostatin therapy in patients with massive ascites after liver transplantation [Text] / T.-Y. Lee [et al.] // *Ann Transplant.* – 2019. – V. 24. – P. 1-8.

185. Li, C. Independent risk factors for massive ascites after living donor liver transplantation in adults 13th Congress of the Asian Society of

Transplantation: Hepatic, thoracic and pancreatic transplantation [Text] / C. Li [et al.] // Transplantation Proceedings. – 2014. – V. 46, № 3. – P. 883-887.

186. Li, J. Immediate versus conventional postoperative tracheal extubation for enhanced recovery after liver transplantation: IPTE versus CTE for enhanced recovery after liver transplantation [Text] / J. Li [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018. – V. 97, № 45.

187. Li, J. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury [Text] / J. Li [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2015. – V. 19, № 11. – P. 2036-2047.

188. Li, N. Immune cells in liver regeneration [Text] / N. Li, J. Hua // Oncotarget. – 2017. – V. 8, № 20. – P. 3628-3639.

189. Li, Q. Preoperative platelet count predicts posttransplant portal vein complications in orthotopic liver transplantation: a propensity score analysis [Text] / Q. Li [et al.] // BMC Gastroenterol. – 2021. – V. 21. – P. 11-23.

190. Lima, A. S. Risk factors for post-liver transplant biliary complications in the absence of arterial complications [Text] / A. S. Lima [et al.] // Arq Bras Cir Dig. – 2020. – V. 33, № 3. – P. 1541-1551.

191. Lin, J. The effect of Ginsenoside Rg1 in hepatic ischemia reperfusion injury ameliorates ischemia-reperfusion-induced liver injury by inhibiting apoptosis [Text] / J. Lin [et al.] // BioMed Pharmacother. – 2020. – V. 129. – P. 1-10.

192. Liu, Y. Activation of Ppar γ by curcumin protects mice from ischemia/reperfusion injury induced by orthotopic liver transplantation via modulating polarization of kupffer cells [Text] / Y. Liu [et al.] // Int. Immunopharmacol. – 2018. – V. 62. – P. 270-276.

193. Lurie, Y. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis [Text] / Y. Lurie [et al.] // World J Gastroenterol. – 2015. – V. 21, № 41. – P. 67-83.

194. Maheshwari, K. Saline versus lactated Ringer's solution: The saline or lactated Ringer's (SOLAR) trial [Text] / K. Maheshwari [et al.] // *Anesthesiology*. – 2020. – V. 132, № 4. – P. 614-624.
195. Mano, Y. Lymphocyte-to-monocyte ratio is a predictor of survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma [Text] / Y. Mano [et al.] // *Liver Transplantation*. – 2018. – V. 32. – P. 1603-1611.
196. Mao, X. Reactive oxygen species induce fatty liver and ischemia reperfusion injury by promoting inflammation and cell death [Text] / X. Mao [et al.] // *Front. Immunol.* – 2022. – V. 13. – P. 1-13.
197. Marcos, A. Functional venous anatomy for right-lobe grafting and techniques to optimize outflow [Text] / A. Marcos [et al.] // *Liver Transpl.* – 2001. – V. 7, № 10. – P. 845-852.
198. Martínez, J. A. Accuracy of the BAR score in the prediction of survival after liver transplantation [Text] / J. A. Martínez [et al.] // *Ann. Hepatol.* – 2019. – V. 18, № 2. – P. 386-392.
199. Martinez-Camacho, A. Early weight changes after liver transplantation significantly impact patient and graft survival [Text] / A. Martinez-Camacho [et al.] // *Eur J. Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – V. 28, № 1. – P. 107-115.
200. Martín-Fernández, M. Role of oxidative stress and lipid peroxidation in the pathophysiology of NAFLD [Text] / M. Martín-Fernández [et al.] // *Antioxidants*. – 2022. – V. 11. – P. 2217
201. Matsudaira, S. Risk factors for intractable ascites after adult-to-adult living donor liver transplantation using left lobe [Text] / Sh. Matsudaira [et al.] // *Transplantation DIRECT*. – 2017. – V. 3. – P. 1-5.
202. Matsuura, T. The incidence of chylous ascites after liver transplantation and the proposal of a diagnostic and management protocol [Text] / T. Matsuura [et al.] // *J. Pediatr Surg.* – 2018. – V. 53. – P. 671-675.

203. Meighani, A. Splenic artery embolization for treatment of refractory ascites after liver transplantation [Text] / A. Meighani [et al.] // *ACG Case Rep J.* – 2016. – V. 3. – P. 136-138.

204. Meirelles Júnior, R. F. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives [Text] / R. F. Meirelles Júnior [et al.] // *Einstein (Sao Paulo).* – 2015. – V. 13, № 1. – P. 149-152.

205. Mihaylov, P. Prognostic impact of peritransplant serum sodium concentrations in liver transplantation [Text] / P. Mihaylov [et al.] // *Ann Transplant.* – 2019. – V. 24. – P. 418-425.

206. Millson, C. Adult liver transplantation: UK clinical guideline – part 2: surgery and postoperation [Text] / C. Millson [et al.] // *Frontline Gastroenterology.* – 2020. – V. 11, № 5. – P. 385-396.

207. Millson, C. Albumin-bilirubin score for predicting post-transplant complications following adult-to-adult living donor liver transplantation [Text] / C. Millson [et al.] // *Ann Transplant.* – 2018. – V. 23. – P. 639-646.

208. Moon, D. B. Adult living donor liver transplantation for Acute-on-chronic liver failure in High-Model for End-Stage Liver Disease score patients [Text] / D.-B. Moon [et al.] // *American Journal of Transplantation.* – 2017. – V. 10, № 17, pt. 7. – P. 1833-1842.

209. Moore, K. P. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis/ [Text] / K. Moore [et al.] // *Hepatology.* – 2006. – V. 55. – vi 1-vi 12.

210. Nadim, M. K. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective [Text] / M. K. Nadim [et al.] // *J. Hepatol.* – 2016. – V. 64. – P. 717-735.

211. Nair, A. Extended criteria donors in liver transplantation-from marginality to mainstream [Text] / A. Nair, K. Hashimoto // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* – 2018. – V. 7, № 5. – P. 386-388.

212. Nakanuma, S. Extravasated platelet aggregation in liver zone 3 may correlate with the progression of sinusoidal obstruction syndrome following living donor liver transplantation: a case report [Text] / S. Nakanuma [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2015. – V. 9. – P. 1119-1124.

213. Narayanan, P. Recurrent or de novo allograft steatosis and long-term outcomes after liver transplantation [Text] / P. Narayanan [et al.] // *Transplantation.* – 2019. – V. 103, № 1. – P. 14-21.

214. Nastos, C. Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury [Text] / C. Nastos [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2014. – P. 13.

215. Neuberger, J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Patanastomoshology [Text] / J. Neuberger [et al.] // *Gut.* – 2020. – V. 69, № 8. – P. 1382-1403.

216. Neves, D. B. Primary graft dysfunction of the liver: definitions, diagnostic criteria and risk factors [Text] / D. B. Neves [et al.] // *Einstein (Sao Paulo).* – 2016. – V. 14, № 4. – P. 567-572.

217. Nikeghbalian, S. Blood product transfusion in liver transplantation and its impact on short-term survival [Text] / L. Kasraian, S. Nikeghbalian, M. H. Karimi // *Int J Organ Transplant Med.* – 2018. – V. 9, № 13. – P. 105-111.

218. Nishida, S. Refractory ascites after liver transplantation: An analysis of 1058 liver transplant patients at a single center [Text] / S. Nishida [et al.] // *American Journal of Transplantation.* – 2006. – V. 6. – P. 140-149.

219. Ogura, Y. The role of living donor liver transplantation for acute liver failure [Text] / Y. Ogura, [et al.] // *International Journal of Surgery.* – 2020. – V. 82. – P. 145-148.

220. Ostojic, A. Approach to persistent ascites after liver transplantation [Text] / Ana Ostojic [et al.] // World J. Hepatol. – 2022. – V. 14, № 9. – P. 1739-1746.

221. Otthoff, K. M. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors [Text] / K. M. Otthoff [et al.] // Liver Transplantation. – 2010. – V. 16, № 8. – P. 943-949.

222. Paik, J. The global burden of liver cancer (LC) and chronic liver diseases (CLD) is driven by non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and alcohol liver disease (ALD) [Text] / J. Paik [et al.] // Journal of Hepatology. -2022. -V. 77. №1. -P. S5-S7

223. Pamecha, V. Early allograft dysfunction after live donor liver transplantation: It's time to redefine? [Text] / V. Pamecha [et al.] // Journal of Clinical and Experimental Hepatology. – 2022. – V. 12, pt. 1. – P. 101-109.

224. Park, J. Risk stratification for early bacteremia after living donor liver transplantation: A retrospective observational cohort study [Text] / J. Park [et al.] // BMC Surg. – 2020. – V. 12, № 20, pt. 1.

225. Park, J. Predictive utility of the C-reactive protein to albumin ratio in early allograft dysfunction in living donor liver transplantation: A retrospective observational cohort study [Text] / J.Park [et al.] // PLoS One. – 2019. – V. 14, № 12. – P. 63-69.

226. Park, S. Y. Succinate induces hepatic fibrogenesis by promoting activation, proliferation, and migration, and inhibiting apoptosis of hepatic stellate cells [Text] / S. Y. Park [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2018. – V. 496, № 2. – P. 673-678.

227. Peglow, S. Allopurinol and Xanthine oxidase inhibition in liver ischemia reperfusion [Text] / S. Peglow [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. – 2011. – V. 18, № 2. – P. 137-146. doi: 10.1007/s00534-010-0328-7.

228. Pereira, K. An approach to diagnosis and endovascular treatment of refractory ascites in liver transplant: A pictorial essay and clinical practice algorithm [Text] / K. Pereira, J. Salsamendi, J. Fan // *Exp Clin Transplant.* – 2015. – V. 13. – P. 387-393.

229. Perrakis, A. Prognostic and diagnostic value of procalcitonin in the post-transplant setting after liver transplantation [Text] / A. Perrakis [et al.] // *Arch Med. Sci.* – 2016. – V. 12, № 2. – P. 372-379.

230. Piel, S. Cell-permeable succinate prodrugs rescue mitochondrial respiration in cellular models of acute acetaminophen overdose [Text] / S. Piel [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – V. 6. – P. 41-46.

231. Pomposelli, J. J. Patterns of early allograft dysfunction in adult live donor liver transplantation: The A2ALL Experience [Text] / J. J. Pomposelli [et al.] // *Transplantation.* – 2016. – V. 100. – P. 1490-1499.

232. Ponziani, F. R. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice [Text] / F. R. Ponziani, A. Gasbarrini, M. Pompili // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – V. 377, № 23. – P. 2295-2296.

233. Pozo-Laderas, J. C. Pretransplant predictors of early mortality in adult recipients of liver transplantation in the MELD-Na Era. [Text] / J. C. Pozo-Laderas, M. Rodríguez-Perálvarez, M. C. Muñoz-Villanueva // *Med Intensiva.* – 2019. – V. 43, № 5. – P. 261-269.

234. Pravisani, R. Splenic artery syndrome as a possible cause of late onset refractory ascites after liver transplantation: Management with proximal splenic artery embolization [Text] / R. Pravisani [et al.] // *Transplantation Proceedings.* – 2016. – V. 48, pt. 2. – P. 377-379.

235. Quintini, C. Splenic artery embolization for the treatment of refractory ascites after liver transplantation [Text] / C. Quintini [et al.] // *Liver Transpl.* – 2011. – V. 17. – P. 668-673.

236. Rakić, M. Comparison of hepatoprotective effect from ischemia-reperfusion injury of remote ischemic preconditioning of the liver vs local ischemic preconditioning of the liver during human liver resections [Text] / M. Rakić [et al.] // *International Journal of Surgery*. – 2018. – V. 54. – P. 248-253.

237. Reiniers, M. J. Reactive oxygen and nitrogen species in steatotic hepatocytes: A molecular perspective on the pathophysiology of ischemia-reperfusion injury in the fatty liver [Text] / M. J. Reiniers [et al.] // *Antioxid Redox Signal*. – 2014. – V. 21, № 7. – P. 1119-1142.

238. Rela, M. Why are there so many liver transplants from living donors in Asia and so few in Europe and the US? [Text] / M. Rela, A. Rammohan // *Journal of Hepatology*. – 2021. – V. 75, № 4. – P. 975-980.

239. Ren, A. Inflammation-based prognostic scores in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after liver transplantation [Text] / A. Ren [et al.] // *Journal of Hepatocellular Carcinoma*. – 2020. – V. 23. – P. 101-106.

240. Rhu, J. Prediction model for early graft failure after liver transplantation using aspartate aminotransferase, total bilirubin and coagulation factor [Text] / J. Rhu [et al.] // *Sci Rep*. – 2021. – V. 11, № 1. – P. 12-22.

241. Rostved, A. A. Hyaluronic acid is a biomarker for allograft dysfunction and predicts 1-year graft loss after liver transplantation [Text] / A. A. Rostved, S. R. Ostrowski, L. Peters [et al.] // *Transplant Proc*. – 2018. – V. 50, № 10. – P. 3635-3643.

242. Runyon, B. A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: update 2012 [Text] / B. A. Runyon // *Hepatology*. – 2013. – P. 1-27.

243. Saad, W. E. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in liver transplant recipients: Technical analysis and clinical outcome [Text] / W. E. Saad [et al.] // *AJR Am J Roentgenol*. – 2013. – V. 200, № 1. – P. 210-218.

244. Saleh, A. Regional and national trends of adult living donor liver transplantation in the United States over the last two decades [Text] / A. Saleh [et al.] // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. – 2022. – V. 10, № 5. – P. 814-824.
245. Salvalaggio, P. A proposal to grade the severity of early allograft dysfunction after liver transplantation [Text] / P. Salvalaggio [et al.] // *Einstein*. – 2013. – V. 11, № 1. – P. 23-31. PMID: 23579740.
246. Salviano, M. E. Primary liver graft dysfunction and non-function: integrative literature review [Text] / M. E. Salviano [et al.] // *Rev Col Bras Cir*. – 2019. – V. 46, № 1. – P. 2039.
247. Sangisetty, S. L. Malignant ascites: a review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures [Text] / S. L. Sangisetty [et al.] // *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2012. – V. 4, № 4. – P. 87.
248. Sasaki, T. IL-8 induces transdifferentiation of mature hepatocytes toward the cholangiocyte phenotype [Text] / T. Sasaki, Y. Suzuki, K. Kakisaka // *FEBS Open Bio*. – 2019. – V. 9, № 12. – P. 2105-2116.
249. Sato, K. Risk factors for refractory ascites after living donor liver transplant [Text] / K. Sato [et al.] // *Transplantation Proceedings*. – 2019. – V. 51, № 5. – P. 1516-1519.
250. Schlegel, A. Risk assessment in high- and low-MELD liver transplantation [Text] / A. Schlegel [et al.] // *Am J Transplant*. – 2017. – V. 17, № 4. – P. 1050-1063.
251. Sepanlou, G. S. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017 [Text] / G. S. Sepanlou [et al.] // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – V. 5. – P. 245-266.

252. Shen, T. Reversible sinusoidal obstruction syndrome associated with tacrolimus following liver transplantation [Text] / T. Shen [et al.] // World J Gastroenterology. – 2015. – V. 21. – P. 6422-6426.

253. Shi, Y. The association of obesity with vascular complications after liver transplantation [Text] / Y. Shi, B. Huang, R. Deng, Y. Ma // BMC Gastroenterol. – 2019. – V. 19, № 1. – P. 39.

254. Shin, W. J. Lactate and liver function tests after living donor right hepatectomy: a comparison of solutions with and without lactate [Text] / W. J. Shin [et al.] // Acta Anaesthesiol. Scand. – 2011. – V. 55. – P. 558-564.

255. Shirouzu, Y. Massive ascites after living donor liver transplantation with a right lobe graft larger than 0.8% of the recipient's body weight [Text] / Y. Shirouzu [et al.] // Clin Transplant. – 2010. – V. 24, № 4. – P. 520-527.

256. Shukla, R. V. Time-dependent release of interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in platelet concentrate [Text] / R. V. Shukla, T. G. Patel, S. C. Gupte // Indian J Hematol Blood Transfus. – 2015. – V. 31, № 2. – P. 259-263.

257. Silberhumer, G. R. The difficulty in defining extended donor criteria for liver grafts: The Eurotransplant experience [Text] / G. R. Silberhumer [et al.] // Transpl Int. – 2013. – V. 26. – P. 990-998.

258. Sood, S. Immune monitoring post liver transplant [Text] / S. Sood, A. G. Testro // World J Transplant. – 2014. – V. 24, № 4, pt 1. – P. 30-39.

259. Stewart, C. A. Ascites after liver transplantation—a mystery [Text] / C. A. Stewart [et al.] // Liver Transpl. – 2004. – V. 10. – P. 654-660.

260. Stirnimann, G. Automated low-flow ascites pump for the treatment of cirrhotic patients with refractory ascites [Text] / G. Stirnimann [et al.] // Ther. Adv. Gastroenterol. – 2017. – V. 10, № 2. – P. 283-329.

261. Sugawara, Y. Outflow reconstruction in extended right liver grafts from living donors [Text] / Y. Sugawara [et al.] // Liver Transpl. – 2003. – № 9, pt. 3. – P. 306-309.

262. Sugawara, Y. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma in Japan and Korea [Text] / Y. Sugawara [et al.] // *Transl. Cancer Res.* -2017. –V.6.–P. 1409-1411.

263. Svegliati-Baroni, G. Lipidomic biomarkers and mechanisms of lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease [Text] / G. Svegliati-Baroni [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2019. – V. 144. – P. 293-309.

264. Taher M. Investigating the occurrence of persistent ascites after liver transplantation and its relationship with Graft rejection [Text] / M. Taher [et al.] // *EJT.* - 2024. –V.2. –P. 85-89.

265. Tan, C.H.N. The influence of the middle hepatic vein and its impact on outcomes in right lobe living donor liver transplantation [Text] / C.H.N. Tan [et al.] // *HPB (Oxford).* -2019. –V. 21, № 5. – P. 547–556.

266. Tanaka, K. Living donor liver transplantation in Japan and Kyoto University: what can we learn? [Text] / K. Tanaka, T. Yamada // *J. Hepatol.* - 2005. –V.42, №1. –P.25-28.

267. Tanimizu, N. Progressive induction of hepatocyte progenitor cells in chronically injured liver [Text] / N. Tanimizu [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – V. 7. – P. 390-399.

268. Tao, J. Tea polyphenols protect against ischemia/reperfusion-induced liver injury in mice through anti-oxidative and anti-apoptotic properties [Text] / J. Tao [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2016. – V. 12, № 5. – P. 3433-3439.

269. Tashiro, H. Reconstruction of the middle hepatic vein tributaries draining segments V and VIII of a right liver graft by using the recipient's own middle hepatic vein and vascular closure staples [Text] / H. Tashiro [et al.] // *Surg Today.* – 2008. – V. 38, № 3. – P. 289-291.

270. Tasneem, H. Pharmacoepidemiology of ascites and associated complications in hospitalized patients: descriptive observational study [Text] / H.

Tasneem [et al.] // International Current Pharmaceutical Journal. – 2015. – V. 4, № 2. – P. 343-346.

271. Taylor, R. S. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis [Text] / R. S. Taylor [et al.] // Gastroenterology. – 2020. – V. 158, № 6. – P. 1611-1625.

272. Thaler, M. A. Establishment of triglyceride cut-off values to detect chylous ascites and pleural effusions [Text] / M. A. Thaler [et al.] // Clin Biochem. – 2017. – V. 50. – P. 134-138.

273. Tranah, T. H. Implications and management of cirrhosis-associated immune dysfunction before and after liver transplantation [Text] / T. H. Tranah [et al.] // Liver Transplantation. – 2022. – V. 28. – № 4. – P. 700-716.

274. Tripon, S. Interactions between virus-related factors and post-transplant ascites in patients with hepatitis C and no cirrhosis: role of cryoglobulinemia [Text] / S. Tripon [et al.] // Transpl. Int. – 2015. – V. 28. – P. 162-169.

275. Trotter, J. F. Liver transplantation around the world [Text] / J. F. Trotter // Curr Opin Organ Transplant. – 2017. – V. 22, № 2. – P. 123-127.

276. Ünlüsoy Aksu, A. Chylous ascites after a living-donor liver graft effectively treated in a child with octreotide [Text] / A. Ünlüsoy Aksu [et al.] // Exp Clin Transplant. – 2014. – V. 12, № 1. – P. 173-174.

277. Van Son, J. Post-transplant obesity impacts long-term survival after liver transplantation [Text] / J. van Son [et al.] // Metabolism Clinical and Experimental. – 2020. – P. 154-204.

278. Vodkin, I. Extended criteria donors in liver transplantation [Text] / I. Vodkin, A. Kuo // Clin Liver Dis. – 2017. – V. 21, № 2. – P. 289-301.

279. Wang, Ch. PGC-1 Protects against hepatic ischemia reperfusion injury by activating PPAR and PPAR and regulating ROS production [Text] / Ch. Wang [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2021. :6677955. –P. 19

280. Wang, X. H. Use of discarded liver in living-donor liver transplantation [Text] / X. Wang [et al.] // *HepatoBiliary Surg Nutr*. -2024. – V. 13, № 4. – P. 749-751.

281. Weigand, K. Ischemia reperfusion injury in liver surgery and transplantation: pathophysiology [Text] / K. Weigand [et al.] // *HPB Surgery*. – 2012. – P. 1-8.

282. Weiskirchen, R. Liver fibrosis: Which mechanisms matter? [Text] / R. Weiskirchen, F. Tacke // *Clin Liver Dis (Hoboken)*. – 2016. – V. 27, № 4. – P. 94-99.

283. Weiss, T. S. Augmenter of liver regeneration reduces ischemia reperfusion injury by less chemokine expression, Gr-1 and oxidative stress [Text] / T. S. Weiss [et al.] // *Cells*. – 2019. – V. 8, № 11. – P. 1421.

284. Wozniak, L. J. Angiotensin II type-1 receptor antibodies are associated with active allograft dysfunction following pediatric liver transplantation [Text] / L. J. Wozniak [et al.] // *Transplantation*. – 2020. – V. 104, № 12. – P. 2547-2556.

285. Wu, H. Hepatic venous outflow reconstruction in adult right lobe living donor liver transplantation without middle hepatic vein [Text] / H. Wu [et al.] // *Chin Med J (Engl)*. – 2007. – V. 120, № 11. – P. 947-951.

286. Wu, H. The effects of sodium bicarbonate Ringer's solution on acute kidney injury and the clinical outcomes after liver transplantation [Text] / H. Wu [et al.] // *A randomized controlled trial. Front. Pharmacol*. – 2022. – V. 13. – P. 1-10.

287. Wu, J. F. Early lactate clearance as a reliable predictor of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation [Text] / J. F. Wu [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2011. – V. 10. – P. 587-592.

288. Wu, Y. J. Prediction of the development of persistent massive ascites after living donor liver transplantation using a perioperative risk score [Text] / Wu Y. J. [et al.] // *Transplantation.* – 2018. – V. 102. – P. 275-281.

289. Xu, L. Sevoflurane postconditioning attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury by limiting HMGB1/TLR4/NF- κ b pathway modulating microRNA-142 [Text] / L. Xu [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2021. – V. 12. – P. 1-16. 646307.

290. Xu, Z. C. Grape seed proanthocyanidin protects liver against ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress [Text] / Z.-C. Xu [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2015. – V. 21, № 24. – P. 7468-7477.

291. Xu, Z. The effects of two anesthetics, Propofol and Sevoflurane, on liver ischemia/reperfusion injury [Text] / Z. Xu [et al.] // *Cell Physiol. Biochem.* – 2016. – V. 38, № 4. – P. 1631-1642.

292. Yagi, S. Liver regeneration after hepatectomy and partial liver transplantation [Text] / S. Yagi [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – V. 21, № 21. – P. 8414.

293. Yamanaka, K. A systematic review of pharmacological treatment options used to reduce ischemia reperfusion injury in rat liver transplantation [Text] / K. Yamanaka [et al.] // *PLoS ONE.* – 2015. – V. 10, pt. 4. – P. 1-16.

294. Yang, J. Role of the postoperative cholesterol in early allograft dysfunction and survival after living donor liver transplantation [Text] / J. Yang [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2017. – V. 16, № 6. – P. 610-616.

295. Yang, L. Development and validation of a nomogram for predicting incidence of early allograft dysfunction following liver transplantation [Text] / L. Yang [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2017. – V. 49, № 6. – P. 1357-1363.

296. Yu, P.-F. Management of the middle hepatic vein and its tributaries in right lobe living donor liver transplantation [Text] / P.-F. Yu, J. Wu, S.-S. Zheng // *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. -2007. – V. 6, № 4, – P. 358–363.

297. Zamora-Valdes, D. Fighting mortality in the waiting list: Liver transplantation in North America, Europe, and Asia [Text] / D. Zamora-Valdes [et al.] // *Annals of Hepatology* -2017. -V. 16, №4. –P. 480-486.

298. Zhang, J. Postoperative serum myoglobin as a predictor of early allograft dysfunction after liver transplantation [Text] / J. Zhang [et al.] // *Front Surg*. – 2022. – V. 12, № 9. – P. 1-9.

299. Zhang, W. Navigating immune cell immune metabolism after liver transplantation [Text] / W. Zhang, Z. Liu, X. Xu // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2021. – V. 160. – P. 103-114.

300. Zhangdi, H. J. Crosstalk network among multiple inflammatory mediators in liver fibrosis [Text] / H. J. Zhangdi, S. B. Su, F. Wang // *World J Gastroenterol*. – 2019. – V. 25, № 33. – P. 4835-4849.

301. Zhou, J. The role of ischemia/reperfusion injury in early hepatic allograft dysfunction [Text] / J. Zhou [et al.] // *Liver Transpl*. – 2020. – V. 26, № 8. – P. 1034-1048.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

[1-А]. Гулшанова С.Ф. Программа трансплантологии и её преподавание в Таджикском Государственном медицинском университете имени Абуали ибни Сино [Текст] /С.Ф. Гулшанова, С.С. Исмоилов, А.Р. Достиев, М.К. Гулов, А.Х. Файзуллоев // Трансплантология. - 2011. - №1. - С. 52-54.

[2-А]. Гулшанова С.Ф. История отечественной трансплантологии, приоритеты и особенности развития [Текст] / А.Ш. Хубутия, С.А. Кабанова, С.Ф. Гулшанова, С.С. Исмоилов, А.Р. Достиев //Трансплантология. -2011. -№1. -С. 55-65.

[3-А]. Гулшанова С. Ф. Этическая комиссия в области трансплантации органов [Текст] / С.Ф. Гулшанова, С.С. Исмоилов // Вестник института последипломого образования в сфере здравоохранения - 2014. - №4. - С. 39-42.

[4-А]. Гулшанова С.Ф. Пути повышения информированности населения республики о Трансплантации органов [Текст] / С.С. Исмоилов, С.Ф. Гулшанова, Ф.Б. Мавлонов, М.М. Саймухиддинов // Журнал Вестник педагогического университета. - 2013. - №3. - С. 231-234.

[5-А]. Гулшанова С.Ф. Родственная трансплантация печени от живого донора в РТ [Текст] / С.Ф. Гулшанова, С.С. Исмоилов, Ф.Б. Мавлонов, Б.И. Назаров, М. М. Саймухиддинов // Вестник Авиценны. - 2015. - №3. - С. 51-53.

[6-А]. Гулшанова С.Ф. Реконструкция правой печёночной вены при трансплантации печени от живого донора [Текст] / С.Ф. Гулшанова, С.С. Исмоилов, М.М. Саймухиддинов // Вестник института последипломого образования в сфере здравоохранения -2021. -№3. -С. 104-109.

[7-А]. Гулшанова С.Ф. Ранняя диагностика ишемически-реперфузионного повреждения печёночного трансплантата [Текст] / С.Ф.

Гулшанова, С.С. Исмоилов // Вестник института последипломного образования в сфере здравоохранения. -2023. № 3. -С. 104-109.

[8-А]. Гулшанова С.Ф. Организация трансплантологической помощи больным с циррозом печени в Республике Таджикистан [Текст] / С.Ф. Гулшанова // Здравоохранение Таджикистана. -№4 (352), -2021. -С. 98-102.

[9-А]. Гулшанова С.Ф. Предикторы реперфузионного повреждения печёночного трансплантата, зависящие от [Текст] / С.Ф. Гулшанова, С.С. Исмоилов, М.К. Гулов // Симург. -2023. -№20(4), -С 12-17.

[10-А]. Гулшанова С.Ф. Профилактика и лечение реперфузионного повреждения печёночного трансплантата от живых родственных доноров [Текст] / С.Ф. Гулшанова, С.С. Исмоилов // Вестник института последипломного образования в сфере здравоохранения - 2023. - №4. -С. 14-20.

[11-А]. Гулшанова С.Ф. Сопутствующие заболевания у больных циррозом печени [Текст] / С.Ф. Гулшанова, С.С. Исмоилов, М.К. Гулов, М.М. Миргозиев // Авчи Зухал, -2023, - №4, -С.103-108.

[12-А]. Гулшанова С.Ф. Реконструкция гепатокавального анастомоза при трансплантации печени от живого донора [Текст] / С.Ф. Гулшанова, С.С. Исмоилов, М.М. Миргозиев // Вестник хирургии Казахстана №1. -2023. - С. 89-90.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

[13-А]. Гулшанова, С.Ф. Malek Hosseini, S., Nikeghbali, S. Опыт родственной трансплантации печени в Республике Таджикистан [Текст] / С.С. Исмоилов, М.К. Гулов, С.Ф. Гулшанова, Ф.А. Ганиев, S. Malek Hosseini, S. Nikeghbali //Материалы 63-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. Душанбе. – 2015. - С.11-12.

[14-А]. Гулшанова С.Ф. Спектр возбудителей ранних инфекционных осложнений у больных, перенесших родственную трансплантацию печени / С.Ф. Гулшанова, С.С. Исмоилзода, Н.К. Хабибов [Текст] // Материалы XIII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Году развития туризма и народных ремёсел» Т. 1. 27 апреля. -2018. - С.166.

[15-А]. Гулшанова С.Ф. Радикальный метод лечения при терминальной печёночной недостаточности /С.Ф. Гулшанова, Ё.С. Тухсанбоев, С.С. Исмоилзода // Материалы XIII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой «Году развития туризма и народных ремёсел» Т. 1. 27 апреля, - 2018. - С.273-274.

[16-А]. Гулшанова С.Ф. Аллотрансплантация правой доли печени и методики наложения венозного анастомоза/ С.Ф. Гулшанова, С.С. Исмоилзода // Материалы Международной Научно-Практической Конференции (67-й годичной), посвящённой 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и «Годам Развития Села, Туризма и Народных Ремёсел (2019-2021)» Т.1. Душанбе. - 2019. – С. 199-200.

[17-А]. Гулшанова С.Ф. Родственная трансплантация печени в Республике Таджикистан [Текст] / С.Ф. Гулшанова, С.С. Исмоилов // Материалы Международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино (68-й годичной) «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)» Т.2. Душанбе. - 2020. – С. 68-69.

[18-А]. Гулшанова С.Ф. Деятельность трансплантологической службы в Республике Таджикистан [Текст] / С.Ф. Гулшанова, У.А. Достиев, М.А.

Каримов, У. Авалов//Материалы XV Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». Душанбе. -2020. – С.6.

[19-А]. Гулшанова С.Ф. Модифицированные методы трансплантации печени от живого донора для предотвращения синдрома малого по размеру трансплантата [Текст] / Д.М. Ашуров, С.Ф. Гулшанова, М.М. Миргозиев // В сборнике: XVI научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвящённой 30-летию Государственной Независимости Республики Таджикистан и годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021), Душанбе. 30 Апреля. -2021. - С. 27-18.

[20-А]. Гулшанова С.Ф. Трансплантация печени от живого донора эффективный метод лечения синдрома Кароли у детей [Текст] / С.С. Исмоилов, С.Ф. Гулшанова, М.М. Миргозиев // В сборнике: Материалы XXX Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии», Душанбе, 4-6 Октября. - 2023 г. - С. 41-42.

[21-А]. Гулшанова С.Ф. Опыт родственной трансплантации печени в Республике Таджикистан [Текст] / С.Ф. Гулшанова, С.С. Исмоилов, Ф.А. Ганиев Б.И. Назаров, Е.Л. Калмыков // Актуальные вопросы хирургии. Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящённой 85-летию НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Пенза ОАО

«РЖД». ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России. -2015. -С. 188-189.

[22-А]. Гулшанова С.Ф. Результаты трансплантации почки и печени после пандемии COVID-19 в Национальном научном центре трансплантации органов и тканей человека Республики Таджикистан [Текст] / С.Ф. Гулшанова, У.А. Достиев, Р.А. Зокиров // В сборнике: Материалы XVIII

научно- практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Наука и инновации в медицине – 2023» с международным участием, Том-1, Душанбе, 28 Апреля -2023. - С. 347.

[23-А]. Гулшанова С. Ф. Оценка некоторых факторов риска, влияющих на раннюю дисфункцию печёночного трансплантата и выживаемость [Текст] / С. Ф. Гулшанова, М.С. Розиков, Р.А. Зокиров// В Материалы XVIII Научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино "Наука и инновации в медицине – 2023" с международным участием. Т.1. Душанбе. - 2023. -С. 326-326.

[24-А]. Гулшанова С.Ф. Реализации программы родственной трансплантации органов в Республике Таджикистан [Текст] / С.Ф. Гулшанова, С.С. Исмоилов// Инновации в медицине: от науки к практике. Материалы 71-й годичной научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. Душанбе -2023. Т.1. -С. 76-79.

Рационализаторское предложение

[25-А] Гулшанова С.Ф., Исмоилзода С.С., Достиев У.А. Способ профилактики и лечения ишемическо-реперфузионного синдрома при родственной трансплантации печени. Рационализаторское предложение №3599/R 1087 выданное ГОУ ТГМУ от 28.11.2024 г.

Изобретения:

1. Патент РТ №1180 / 13.04.2021. «Способ трансплантации правой доли печени от живых родственных доноров» // Патент № ТЈ 1180 / С.Ф. Гулшанова, С.С. Исмоилов, И. Муллоев.