

МОНИТОРИНГ ПАРАМЕТРОВ ВНУТРИТКАНЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКИ ДОНОРСКОЙ ПЕЧЕНИ, ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И НЕМЕДЛЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ РАННЕЙ ДИСФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА

DOI: 10.17691/stm2022.14.3.04

УДК 616.36–089.844–07:612.015.32

Поступила 28.03.2022 г.



А.И. Сушков, к.м.н., зав. лабораторией новых хирургических технологий;
С.Э. Восканян, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. главного врача по хирургической помощи — руководитель Центра хирургии и трансплантологии;
В.С. Рудаков, к.м.н., врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека;
М.В. Попов, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории новых хирургических технологий;
К.К. Губарев, к.м.н., зав. хирургическим отделением по координации донорства органов и (или) тканей человека;
Д.С. Светлакова, врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека; младший научный сотрудник лаборатории новых хирургических технологий;
А.И. Артемьев, к.м.н., зав. хирургическим отделением №2

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
ул. Маршала Новикова, 23, Москва, 123098

Текущая клиническая практика оценки качества и пригодности печени донора для трансплантации человеку не позволяет исключить случаи первичного отсутствия функции пересаженного органа и в то же время приводит к необоснованному отказу от пересадки значимого количества функционально полноценных органов. В связи с этим актуальной задачей является поиск новых методов дополнительной объективной оценки и контроля состояния донорского органа на протяжении перитрансплантационного периода.

Цель исследования — определить клиническую целесообразность мониторинга внутритканевых концентраций глюкозы и ее метаболитов для оценки жизнеспособности и функционального состояния донорской печени до и после трансплантации человеку.

Материалы и методы. В ретроспективное наблюдательное одноцентровое исследование включено 32 наблюдения трансплантации печени. Наряду со стандартными методами оценки начальной функции трансплантатов в течение первой недели после операции проводили мониторинг внутритканевых (в пересаженной печени) концентраций глюкозы и ее метаболитов. В 18 случаях исследование параметров внутритканевого метаболизма глюкозы также выполняли в течение статической холодовой консервации (СХК).

Результаты. При развитии ранней дисфункции трансплантата (РДТ), по сравнению с гладким течением послеоперационного периода, наблюдались статистически значимо более высокие внутритканевые концентрации лактата уже через 3 ч после реперфу-

Для контактов: Сушков Александр Игоревич, e-mail: sushkov.transpl@gmail.com

зии: 12,3 [10,1; 15,6] ммоль/л против 7,2 [3,9; 9,9] ммоль/л ($p=0,003$). Значение выше 8,8 ммоль/л может рассматриваться в качестве критерия для немедленной диагностики РДТ (чувствительность — 89%, специфичность — 65%).

Внутриклеточная концентрация лактата на момент окончания СХК и площадь под кривой «концентрация лактата–длительность СХК» были ассоциированы с начальной функцией трансплантатов. Значения данных показателей, превышающие 15,4 ммоль/л и 76,1 ммоль/л·ч соответственно, с чувствительностью 100% в обоих случаях и специфичностью 77 и 85%, могут использоваться для оценки риска первичной РДТ.

Заключение. Мониторинг внутриклеточных концентраций глюкозы и ее метаболитов, в первую очередь — лактата, является объективным дополнительным методом контроля состояния донорской печени как на протяжении СХК, так и в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: трансплантация печени; ранняя дисфункция трансплантата; первично-нефункционирующий трансплантат; статическая холодовая консервация; микродиализ.

Как цитировать: Sushkov A.I., Voskanyan S.E., Rudakov V.S., Popov M.V., Gubarev K.K., Svetlakova D.S., Artemiev A.I. Interstitial glucose metabolism monitoring as an additional method for objective assessment of donor liver, prediction and immediate diagnosis of early graft dysfunction. *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2022; 14(3): 28, <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.3.04>

English

Interstitial Glucose Metabolism Monitoring as an Additional Method for Objective Assessment of Donor Liver, Prediction and Immediate Diagnosis of Early Graft Dysfunction

A.I. Sushkov, MD, PhD, Head of the Laboratory of Advanced Surgical Technologies;

S.E. Voskanyan, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Chief Physician for Surgical Care — Head of the Center for Surgery and Transplantation;

V.S. Rudakov, MD, PhD, Surgeon, Surgery Department for Human Organ and (or) Tissue Donation Coordination;

M.V. Popov, MD, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Advanced Surgical Technologies;

K.K. Gubarev, MD, PhD, Head of the Surgery Department for Human Organ and (or) Tissue Donation Coordination;

D.S. Svetlakova, Surgeon, Surgery Department for Human Organ and (or) Tissue Donation Coordination; Junior Researcher, Laboratory of Advanced Surgical Technologies;

A.I. Artemiev, MD, PhD, Head of Surgery Department No.2

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, 23 Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia

The current clinical practice of assessing the quality and suitability of a donor liver for human transplantation does not exclude cases of primary graft dysfunction of the transplanted organ and, at the same time, leads to an unreasonable refusal to transplant a significant number of functionally suitable organs. In this regard, searching for new methods for additional objective assessment and monitoring of the state of donor organs in the peritransplant period is relevant.

The aim of the study was to determine the clinical utility of monitoring interstitial concentrations of glucose and its metabolites to assess the viability and functional state of a donor liver before and after human transplantation.

Materials and Methods. A retrospective observational single-center study included 32 cases of liver transplantation. Along with standard methods for assessing the initial function of grafts during the first week after surgery, interstitial (in the transplanted liver) concentrations of glucose and its metabolites were monitored. In 18 cases, the interstitial glucose metabolism was also studied during static cold storage (SCS).

Results. With the development of early allograft dysfunction (EAD), compared with the uneventful post-transplant period, statistically significantly higher interstitial lactate concentrations were observed as early as 3 h after reperfusion: 12.3 [10.1; 15.6] mmol/L versus 7.2 [3.9; 9.9] mmol/L ($p=0.003$). A value above 8.8 mmol/L may be considered as a criterion for the immediate diagnosis of EAD (sensitivity — 89%, specificity — 65%).

Interstitial lactate concentration at the end of SCS and the area under the “lactate concentration–SCS duration” curve were associated with the initial graft function. Values of these parameters greater than 15.4 mmol/L and 76.1 mmol/L·h, respectively, with a sensitivity of 100% in both cases and a specificity of 77 and 85%, may be used to assess the risk of primary EAD.

Conclusion. Monitoring of interstitial concentrations of glucose and its metabolites, primarily, lactate, is an objective additional method for the assessment of the donor liver viability both during SCS and in the early postoperative period.

Key words: liver transplantation; early allograft dysfunction; primary non-function graft; static cold storage; microdialysis.

Введение

За последние два десятилетия количество ежегодно выполняемых в России трансплантаций печени увеличилось практически в пятьдесят раз: с 12 операций в 2000 г. до 584 — в 2019 г. [1]. Несмотря на внушительные темпы роста, обеспеченность населения страны данным видом медицинской помощи нельзя считать удовлетворительной. Так, по данным International Registry in Organ Donation and Transplantation, в 2020 г. количество трансплантаций печени посмертного донора в расчете на один миллион населения в США, Испании, Португалии, Италии, Хорватии и Франции превысило 20 операций, в то время как в Российской Федерации данный показатель составил 3,04 [2]. Возможность дальнейшего роста количества выполняемых трансплантаций безусловно зависит от создания новых и развития существующих программ посмертного донорства во всех регионах страны. Кроме того, важным направлением следует считать повышение эффективности использования уже имеющегося донорского ресурса, т.е. максимального расширения практики мультиорганных изъятий. Отказ от изъятия печени посмертного донора для последующей трансплантации может быть обусловлен медицинскими причинами (длительные эпизоды асистолии или нестабильная гемодинамика, требующая введения высоких доз инотропных и вазопрессорных препаратов; неприемлемые результаты лабораторных и инструментальных методов исследований, визуальной и гистологической оценки органа); техническими аспектами самого изъятия (неудовлетворительное качество перфузии консервирующим раствором, повреждение важных анатомических структур); невосребованностью органа для пересадки в ближайших к донорскому стационару клиниках и невозможностью его транспортировки в тот центр трансплантации, где он мог бы быть пересажен без превышения предельных сроков консервации. Отсутствие обобщенных и регулярно обновляемых данных о причинах отказов от изъятия и/или трансплантации печени и других органов эффективных посмертных доноров не позволяет установить их реальную частоту и структуру причин отказа. По данным регистров OPTN/SRTR [3] и Eurotransplant [4] за 2019 г., доля эффективных посмертных доноров, от которых была получена печень для трансплантации, в США составила 77% (9151 орган от 11 870 доноров), а в зоне Eurotransplant — 75% (1536 органов от 2042 доноров). По данным регистра Российского трансплантологического общества, в 2019 г. частота изъятий печени у эффективных посмертных доноров составила 60% (437 органов от 732 доноров), а в течение 2015–2018 гг. находилась в диапазоне от 44 до 54% [1]. Таким образом, даже при сохранении текущего уровня донорской активности количество трансплантаций печени от посмертных доноров в России может быть увеличено на 70–100 в год.

Очевидно, что расширение критериев пригодности печени посмертного донора для трансплантации, с одной стороны, позволяет увеличить количество выполняемых операций и снизить летальность среди кандидатов на пересадку, а с другой — повышает риск первичного нефункционирования или ранней дисфункции трансплантата (РДТ) после пересадки, что негативно сказывается на непосредственных и отдаленных результатах операций, увеличивает потребность в повторных трансплантациях.

Текущая клиническая практика предполагает оценку качества донорского органа и целесообразности его последующей трансплантации на основе результатов ряда стандартных лабораторных и инструментальных исследований, проводимых потенциальному донору (человеку с установленным диагнозом смерти головного мозга) до операции изъятия, а также во время изъятия на основании субъективной визуальной оценки хирурга. В некоторых случаях допустимо выполнение срочного гистологического исследования, что, однако, не является общепринятым из-за возможного увеличения времени консервации трансплантата и только косвенной оценки функциональной пригодности органа. Сложившиеся подходы не позволяют исключать риски первичного нефункционирования трансплантата (ПНФТ) и в то же время приводят к необоснованному отказу от пересадки существенного количества органов, которые на основании ошибочной субъективной оценки были признаны непригодными.

С учетом ограниченного диагностического и прогностического потенциала рутинных методов исследований нами было принято решение об инициации научного клинического исследования, посвященного поиску и определению эффективности дополнительных объективных методов оценки жизнеспособности и функционального состояния донорской печени в период консервации и в раннем посттрансплантационном периоде. Анализ литературы и имеющегося технологического потенциала клиники определил выбор внутритканевого микродиализа с оценкой параметров метаболизма глюкозы в качестве исследуемого метода.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Работа проведена в лаборатории новых хирургических технологий и подразделениях Центра хирургии и трансплантологии Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Исследование состояло из двух этапов (рис. 1) и носило наблюдательный характер, его результаты не влияли на принятие клинических решений. Результаты оценивали ретроспективно. Анализируемые операции не являются выполненными последовательно, включение новых наблюдений определялось наличием информированного согласия пациентов, а также рядом технических

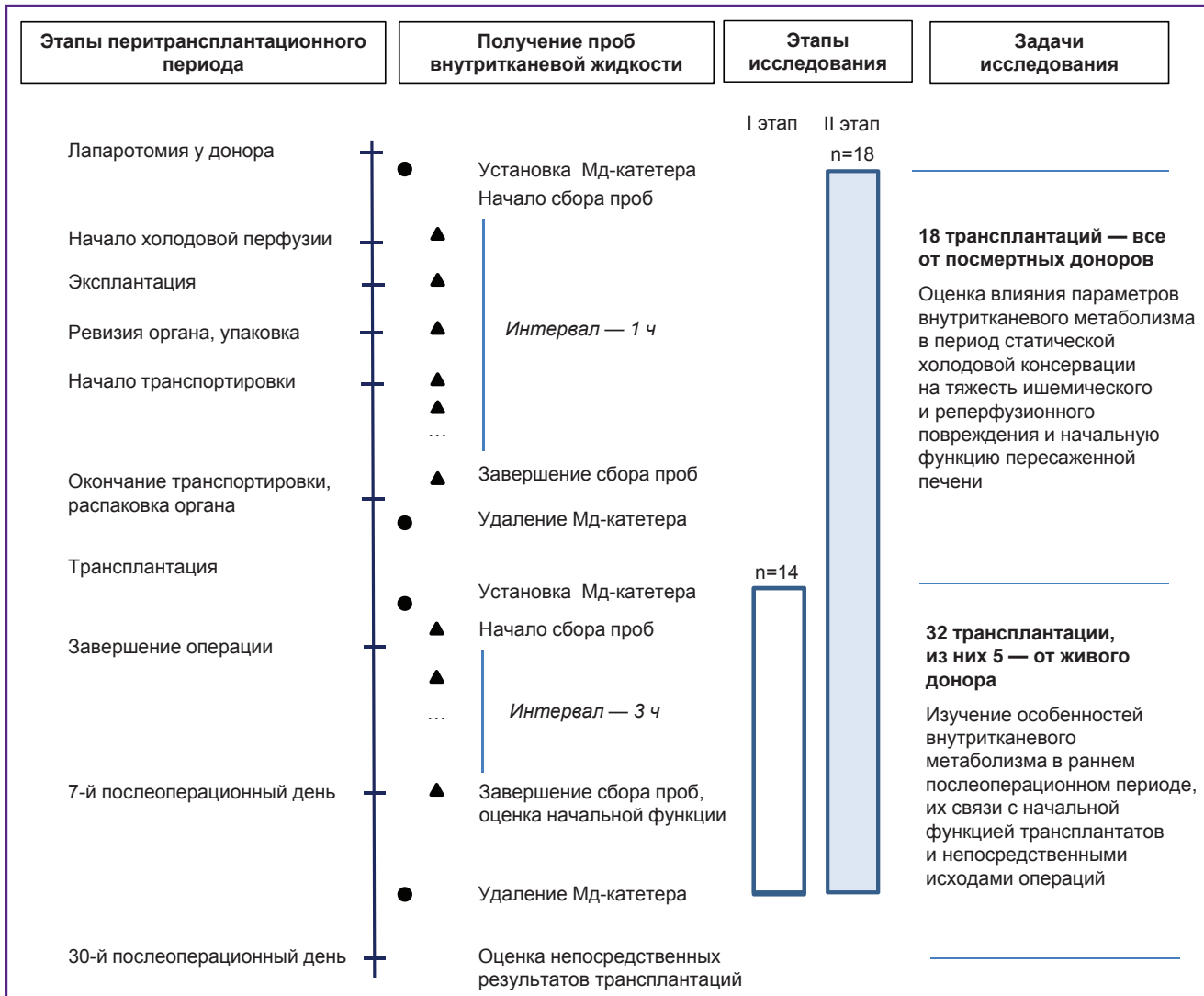


Рис. 1. Дизайн и задачи исследования
Здесь: Мд — микродиализ

и организационных аспектов, не связанных с демографическими и клиническими характеристиками доноров или реципиентов.

На I этапе (до 01.06.2020 г.) состояние внутритканевого метаболизма исследовали только в раннем послеоперационном периоде: от завершения трансплантации до конца 7-го послеоперационного дня. В эту часть работы вошло 14 наблюдений, из них в 5 случаях была выполнена пересадка правой доли печени от живого донора.

На II этапе (с 01.06.2020 г. по 01.03.2022 г.) период сбора и анализа состава проб внутритканевой жидкости был расширен и проводился с начала операции по эксплантации, в период статической холодной консервации (СХК) и транспортировки донорского органа, а также в течение первой недели после операции. Количество наблюдений II этапа составило 18, все органы получены от посмертных доноров.

Таким образом, мониторинг параметров внутритканевого метаболизма после трансплантации проведен 32 реципиентам (27 трансплантатов получены от посмертных доноров, 5 — от живых доноров). Эти наблюдения анализировали совокупно с целью изучить особенности динамики внутритканевых концентраций глюкозы, лактата, пирувата и глицерола в раннем послеоперационном периоде, установить их связь с начальной функцией трансплантатов (оценивается на 7-й день), а также с непосредственными исходами операций (оцениваются на 7-й и 30-й дни).

Для изучения влияния параметров внутритканевого метаболизма в период СХК на тяжесть ишемического и реперфузионного повреждения (ИРП) и начальную функцию пересаженной печени отдельно проанализированы 18 наблюдений, в которых исследование проводилось в том числе в период СХК и транспортировки донорского органа.

Раннюю дисфункцию трансплантата определяли в соответствии с критериями К.М. Olthoff с соавт. [5]: уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) более 2000 Ед/л в интервале от 24 ч до 7 сут после трансплантации; и/или МНО \geq 1,60 на 7-е сутки после трансплантации; и/или концентрация общего билирубина \geq 10 мг/дл (\geq 171 мкмоль/л) на 7-е сутки после трансплантации. К ПНФТ относили трансплантаты с необратимой формой РДТ, утраченные (ретрансплантация или смерть реципиента) без восстановления функции в течение первого месяца после операции по причинам, не связанным с хирургическими осложнениями или острым отторжением.

Для решения каждой из задач (см. рис. 1) все наблюдения ретроспективно разделили на группы в зависимости от начальной функции трансплантатов (рис. 2). В первой части анализа в группу А вошли случаи гладкого, неосложненного течения (n=23); к группе В (n=9) относили наблюдения, в которых на первой неделе после трансплантации развилось одно из следующих состояний: ПНФТ (n=1), РДТ (n=8). В одном случае РДТ имела вторичный характер и развилась на фоне редкого интраоперационного осложнения — злокачественной гипертермии, в другом наблюдении к исходу вторых послеоперационных суток на фоне РДТ развился тромбоз печеночной артерии.

Из 18 наблюдений, вошедших во вторую часть анализа, послеоперационный период протекал гладко у 13 пациентов (группа С), РДТ была диагностирована у 5 реципиентов (группа D), случаев ПНФТ не отмечалось.

Характеристики реципиентов и доноров. Оперировано 32 пациента (21 мужчина и 11 женщин) в возрасте от 38 до 68 лет (медиана — 53 года). Все

трансплантации первичные. Показаниями к операциям были цирроз печени (ЦП) в исходе вирусного гепатита (n=12, из них 10 случаев — HCV, 2 — HDV), гепатоцеллюлярная карцинома на фоне ЦП вирусной этиологии (n=8), холестатические заболевания печени (n=3), нерезектабельный альвеококкоз печени (n=3), ЦП в исходе неалкогольного стеатогепатита (n=2), алкогольный ЦП (n=2), ЦП неясной этиологии (n=2). Оценка тяжести по шкале MELD варьировала от 7 до 40 баллов (медиана — 15 баллов).

В 5 наблюдениях трансплантат правой доли печени был получен от родственных доноров (3 мужчин и 2 женщин) в возрасте от 22 до 49 лет (медиана — 32 года). Вес трансплантатов варьировал от 732 до 1130 г (медиана — 885 г), отношение веса трансплантата к весу реципиентов составляло от 1,15 до 1,41% (медиана — 1,25%).

В 27 случаях орган для трансплантации получен от посмертных доноров (18 мужчин и 9 женщин) с установленной смертью головного мозга, которая наступила в результате острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу (n=21) и тяжелой черепно-мозговой травмы (n=6). Возраст доноров составил от 20 до 67 лет (медиана — 48 лет). Среднее время пребывания на искусственной вентиляции легких до изъятия — 3 сут (от 1 до 6). Во всех случаях гемодинамика была стабильной, без эпизодов гипотонии и/или асистолии. Результаты лабораторных тестов непосредственно перед изъятием: натрий — 147 (129–163) ммоль/л, АСТ — 48 (14–200) Ед/л, АЛТ — 38 (7–110) Ед/л, общий билирубин — 10,2 (2,0–16,6) мкмоль/л. Медиана продолжительности СХК органов, полученных от посмертных доноров, составила 9,0 (от 3,6 до 13,5) ч. При этом в 21 случае для транспортировки использовали авиатранспорт. Продолжительность СХК при трансплантации от живых доноров составляла от 30 мин до 1 ч 20 мин (медиана — 45 мин).

Установка микродиализного катетера, сбор и анализ проб внутритканевой жидкости. Принцип микродиализа и его применение при трансплантации печени известны и описаны ранее [6–8], в том числе нашей группой [9].

При изъятии органа у посмертного донора микродиализный катетер для получения проб внутритканевой жидкости устанавливали в IV сегмент печени сразу после выполнения стернолапаротомии и начального этапа мобилизации печени (пересечение круглой, серповидной, правой и левой треугольных связок) на сохраненном кровотоке. Катетер фиксировали лигатурой к серповидной связке, заполняли перфузионной жидкостью и подключали к микродиализной помпе. Помпу помещали внутрь стерильной хирургической перчатки, которую герметично завязывали лигатурой и прикрепляли к операционному белью. Через

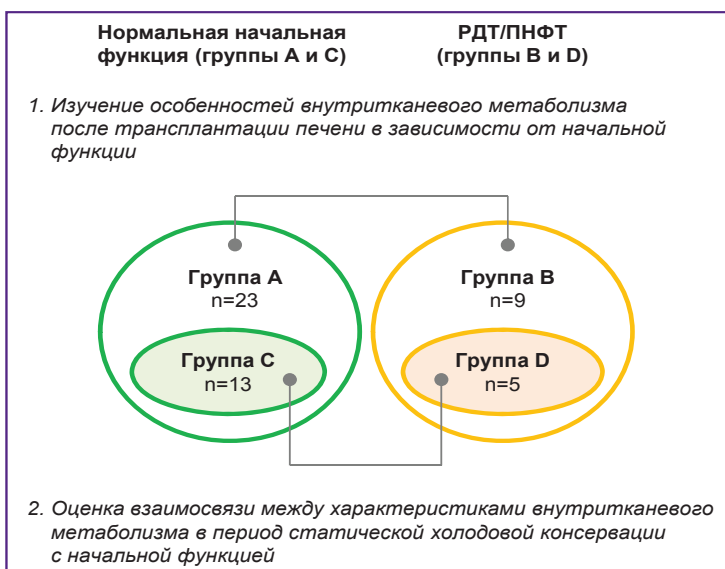


Рис. 2. Распределение наблюдений по группам в зависимости от задач исследования

20 мин после начала перфузии в порт катетера устанавливали стерильную микропробирку для сбора внутритканевой жидкости. Смену микропробирок (т.е. получение отдельных проб внутритканевой жидкости) проводили один раз в час вплоть до доставки органа в операционную центра трансплантации. Скорость подачи перфузата в катетер — 0,3 мкл/мин.

После эксплантации орган стандартным образом упаковывали в три стерильных пластиковых пакета, при этом микродиализный катетер последовательно проводили через узел каждого из них. После завершения упаковки участки катетера с портом для микропробирок и для подключения микродиализной помпы становились нестерильными. Упакованный орган помещали в транспортный изотермический контейнер. Перед распаковкой донорского органа срезали внешнюю нестерильную часть катетера, далее распаковку проводили традиционным способом. Перед началом обработки трансплантата микродиализный катетер, установленный во время изъятия, удаляли.

Катетер для сбора проб внутритканевой жидкости в раннем послеоперационном периоде устанавливали в паренхиму трансплантата непосредственно перед ушиванием операционной раны, через контрапертуру выводили на переднюю брюшную стенку и фиксировали к коже.

При трансплантации от родственного донора на этапе донорской правосторонней гемигепатэктомии, после мобилизации печени, до начала разделения паренхимы микродиализный катетер под УЗИ-контролем устанавливали на границе VII и VIII сегментов и фиксировали лигатурой к фрагменту правой треугольной связки.

После завершения трансплантаций смену микропробирок осуществляли каждые 3 ч вплоть до 7-го послеоперационного дня. В течение исследования микродиализную помпу размещали и фиксировали на передней брюшной стенке пациента. После завершения сбора проб микродиализную помпу отключали, а порты катетера закрывали. Катетер удаляли на 10–14-й послеоперационный день, затем выполняли контрольное УЗИ брюшной полости.

Для получения проб внутритканевой жидкости использовали микродиализные катетеры для печеночной ткани (61 Hepatic Microdialysis Catheter), перфузионную жидкость Perfusion Fluid T1, микродиализную помпу 106 Microdialysis Pump, шприцы для микродиализной помпы (106 Syringe) и специальные микропробирки объемом 200 мкл. Определение состава проб внутритканевой жидкости проводили 2 раза в сутки на анализаторе ISCUS Clinical Microdialysis Analyzer с помощью наборов реактивов Reagent Set B. Все оборудование и расходные материалы произведены СМА Microdialysis AB (Швеция) и имеют действующее на территории Российской Федерации регистрационное удостоверение на медицинское изделие № ФСЗ 2007/00697 от 28.11.2007 г. Результаты исследования вносили в разработанную электронную форму.

Статистическая обработка данных. Количественные переменные представляли в виде медианы, дополнительно указывая либо минимальное и максимальное значения, когда именно они представляли клиническую значимость, либо приводя интерквартильный интервал. Для качественных признаков указывали абсолютные частоты. Определение значимости различий по количественным и качественным переменным в двух независимых выборках проводили с использованием непараметрического двустороннего критерия Манна–Уитни и двустороннего точного критерия Фишера соответственно. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,050$. При расчете отношения шансов наступления бинарного исхода указывали также 95% доверительный интервал (95% confidence interval, CI). Для поиска граничных значений количественных параметров проводили ROC-анализ, рассчитывали показатели чувствительности и специфичности. Расчеты осуществляли с использованием статистического пакета программ Statistica 12 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Основные характеристики реципиентов, доноров и операций были сопоставимы при сравнении групп А и В (табл. 1). К исходу первых послеоперационных суток у пациентов с РДТ (группа В) отмечались статистически значимо большая потребность в продленной ИВЛ (более 24 ч), а также более высокий показатель MELD, рассчитанный по результатам лабораторных анализов через сутки после операции, по сравнению с наблюдениями, вошедшими в группу А (нормальная начальная функция трансплантатов). Статистически значимая разница в уровнях аминотрансфераз является следствием использованного критерия формирования групп, который включает в себя максимальный уровень АСТ/АЛТ в течение первых суток после трансплантации печени — в подавляющем большинстве наблюдений пиковые значения этих параметров зарегистрированы именно к исходу первых суток послеоперационного периода и могут рассматриваться в качестве количественной оценки тяжести ИПП-трансплантата. Несмотря на формальное отсутствие статистически значимых различий, в группе В имелась отчетливая тенденция к большей потребности в продолжении вазопрессорной поддержки и к более высоким уровням лактата артериальной крови.

Оценка почечной функции реципиентов, проведенная к концу первой послеоперационной недели, показала статистически значимо большую частоту эпизодов острого почечного повреждения (тяжести «Injury» и выше по классификации RIFLE [10]) и потребность в применении методов заместительной почечной терапии (продленной вено-венозной гемодиализации) у пациентов с РДТ/ПНФТ (группа В). В течение первой послеоперационной недели было утрачено три трансплантата: на 1-е, 5-е и 7-е сутки после операции

Т а б л и ц а 1

Характеристики доноров, реципиентов, особенности операций и их исходы в исследуемых группах

Показатели	Все наблюдения (n=32)	Группа А (n=23)	Группа В (n=9)	P _{A-B}	Группа С (n=13)	Группа D (n=5)	P _{C-D}
<i>Характеристики реципиентов, доноров, операций</i>							
Возраст реципиента, лет	53 [43; 58]	53 [46; 60]	48 [41; 58]	0,483	53 [52; 61]	56 [39; 58]	0,703
Класс С по Чайлду–Пью, n	10	8	2	0,681	5	1	0,615
MELD, баллы	14 [12; 17]	15 [12; 17]	13 [12; 17]	0,711	13 [11; 17]	12 [11; 13]	0,289
Посмертный донор, n	27	19	8	1,000	13	5	1,000
Длительность СХК, ч	9,0 [7,8; 11,0]	8,7 [7,8; 10,7]	10,0 [8,3; 11,0]	0,328	8,3 [8,0; 10,3]	9,0 [7,6; 11,0]	0,924
Тепловая ишемия, мин	40 [33; 45]	38 [32; 50]	45 [39; 45]	0,549	39 [33; 55]	45 [42; 45]	0,679
Реперфузионный синдром*, n	5	2	3	0,121	2	1	1,000
Длительность операции, ч	7,9 [7,0; 8,8]	7,5 [7,0; 8,3]	8,5 [7,0; 11,0]	0,145	7,8 [7,0; 8,1]	8,5 [7,0; 9,5]	0,443
Трансфузия эритроцитарной массы, мл	305 [0; 640]	300 [0; 640]	600 [0; 930]	0,536	300 [0; 630]	0 [0; 600]	0,775
Трансфузия СЗП, мл	2345 [1900; 3070]	2480 [1920; 3070]	2140 [1790; 2990]	0,321	2350 [1880; 3040]	2260 [1600; 3200]	0,849
<i>24 ч после трансплантации</i>							
ИВЛ более 24 ч, n	4	0	4	0,004	0	1	0,278
Вазопрессорная поддержка, n	7	3	4	0,076	2	2	0,533
АСТ, Ед/л	736 [311; 2077]	389 [289; 811]	2728 [2213; 5254]	<0,001	750 [309; 908]	2728 [2098; 3284]	<0,001
АЛТ, Ед/л	550 [289; 1237]	419 [246; 851]	1806 [1298; 2024]	<0,001	599 [387; 1041]	1298 [936; 1806]	0,075
Лактат, ммоль/л	1,7 [1,2; 2,3]	1,6 [1,2; 2,1]	2,2 [1,6; 3,9]	0,074	1,7 [1,4; 2,1]	1,9 [1,9; 2,9]	0,336
MELD через 24 ч, баллы	14 [11; 20]	14 [10; 17]	25 [20; 29]	<0,001	14 [10; 14]	20 [20; 29]	0,059
<i>7-й послеоперационный день</i>							
ОПП (RIFLE≥I), n	12	5	7	0,006	0	3	0,012
ЗПТ, n	7	2	5	0,010	1	3	0,044
Общий билирубин, мкмоль/л	38 [21; 52]	32 [21; 50]	44 [28; 131]	0,126	36 [21; 51]	44 [28; 123]	0,441
МНО	1,12 [1,09; 1,21]	1,11 [1,08; 1,15]	1,30 [1,11; 1,49]	0,071	1,11 [1,05; 1,15]	1,30 [1,11; 1,30]	0,267
Функционирующие трансплантаты, n	29	23	6	0,017	13	5	1,000
<i>Исходы на 30-й послеоперационный день</i>							
Функционирующие трансплантаты, n	26	22	4	0,003	13	4	0,278

Примечание: * — снижение среднего артериального давления более чем на 30% ниже базального уровня, превышающее по длительности 1 мин и развивающееся в течение первых 5 мин после реперфузии трансплантата печени. СХК — статическая холодовая консервация; СЗП — свежзамороженная плазма; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ОПП — острое почечное повреждение; ЗПТ — заместительная почечная терапия; МНО — международное нормализованное отношение. Количественные данные представлены в виде медианы, минимального и максимального значения.

по причине ПНФТ, тромбоза печеночной артерии на фоне РДТ и прогрессирующего синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), а также тяжелой РДТ после развития в интраоперационном периоде злокачественной гипертермии. Все ранние потери трансплантатов произошли в группе В. К 30-му послеоперационному дню (в течение следующих трех недель) было утрачено еще три трансплантата: два в группе В (на 22-е и 26-е сутки в результате смерти реципиентов из-за прогрессирующего СПОН на фоне сепсиса)

и один в группе А (по причине летального исхода на 15-е сутки после трансплантации у пациента с предшествующей ХОБЛ и пневмосклерозом из-за прогрессирования дыхательной и развития сердечно-сосудистой недостаточности, потребовавших проведения вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации).

В связи с тем, что наблюдения групп С и D (результаты их сравнительного анализа также приведены в табл. 1) входили соответственно в группы А и В,

описанные выше тенденции отмечались и при их сопоставлении. При этом статистическая значимость различий по ряду параметров, имевшаяся при сравнении групп А и В, не была достигнута по причине меньшего количества наблюдений. В течение первой послеоперационной недели среди наблюдений групп С и D утрат трансплантатов не было. В группе D один трансплантат был утрачен на 26-е сутки из-за смерти пациента от прогрессирующего СПОН на фоне сепсиса.

Таким образом, в рассматриваемой когорте частота РДТ составила 25% (8/32), ПНФТ — 3% (1/32); к исходу первого месяца после пересадки 81% реципиентов (26/32) были живы. Из 6 случаев утраты пересаженной печени в 5 наблюдениях она произошла на фоне РДТ/ПНФТ. Отношение шансов потери трансплантата при развитии ранней дисфункции, в том числе ПНФТ, составило 27,5 (95% CI: 2,5–302,2).

Внутриклеточный метаболизм глюкозы в трансплантате в течение первой недели после пересадки печени (32 наблюдения: группы А и В). Динамика внутриклеточных концентраций глюкозы, лактата, пирувата и глицерола представлена на рис. 3. К общим закономерностям, не зависящим от функции трансплантатов, можно отнести:

умеренно повышенную, по сравнению с нормальными значениями для капиллярной крови, внутриклеточную концентрацию глюкозы в течение первых суток с тенденцией к снижению до 5–10 ммоль/л в течение 2–3-го послеоперационного дня;

регистрацию максимальных уровней лактата в течение первых часов после операции и его последующее снижение;

рост концентрации пирувата в первые часы после операции с достижением пиковых значений через 18–24 ч и дальнейшим снижением до 100–200 мкмоль/л.

Наиболее важной особенностью динамики внутриклеточных концентраций исследуемых параметров в группе В, т.е. при развитии РДТ, следует считать более высокие концентрации лактата (по сравнению с гладким течением послеоперационного периода) как при первом измерении через 3 ч после реперфузии — 12,3 [10,1; 15,6] ммоль/л против 7,2 [3,9; 9,9] ммоль/л ($p=0,003$), так и спустя 24 ч — 6,1 [4,2; 13,2] ммоль/л против 2,4 [1,7; 2,8] ммоль/л ($p<0,001$) с последующим сохранением статистически значимых различий в течение всего периода наблюдения (рис. 3, б).

При проведении ROC-анализа установлено пороговое значение внутриклеточной концентрации

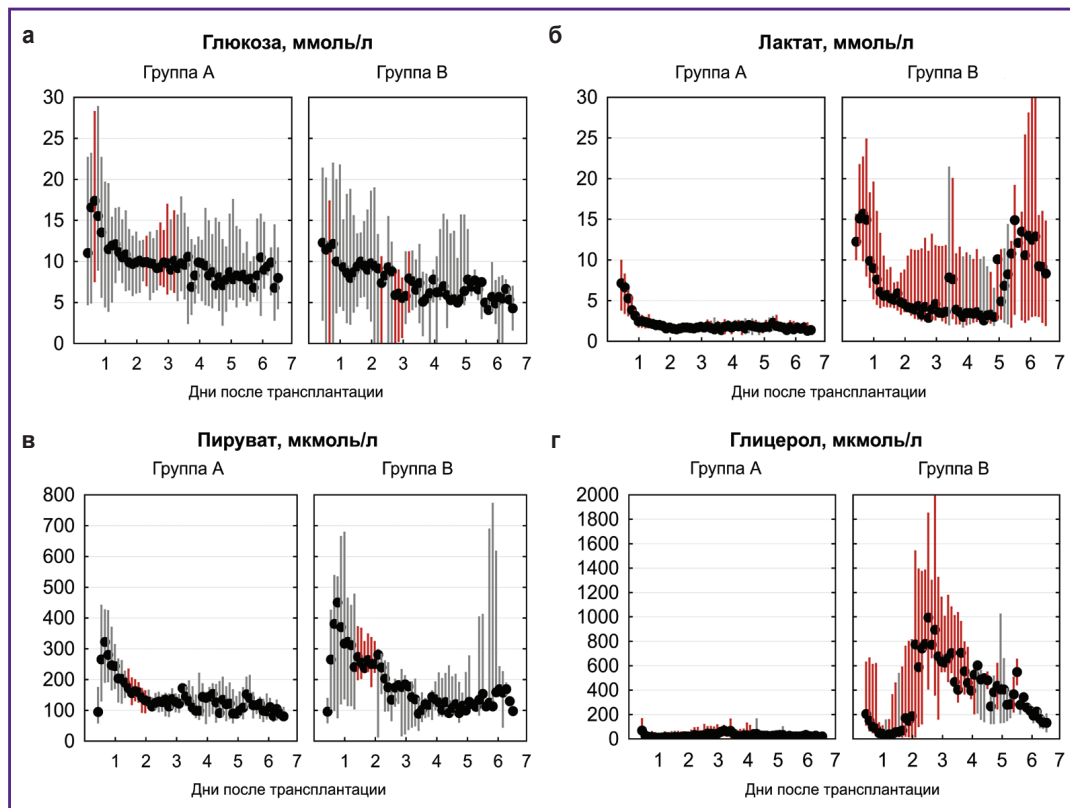


Рис. 3. Динамика внутриклеточных концентраций глюкозы (а), лактата (б), пирувата (в) и глицерола (г) в течение первых 7 сут после трансплантации печени. Интервал измерения — 3 ч. Черные маркеры — медиана значений параметров, вертикальные линии — их интерквартильный размах. Красным цветом указаны статистически значимые различия значений ($p<0,050$)

лактата — 8,8 ммоль/л. Использование порогового значения для диагностики РДТ обеспечивает чувствительность — 89%, специфичность — 65% (площадь под ROC-кривой — 0,85).

Статистически значимые различия внутритканевых концентраций глицерола (рис. 3, з), сохраняющиеся в течение первых 4 сут, можно рассматривать в качестве маркера цитолиза. При развитии РДТ/ПНФТ через 3 ч после реперфузии его концентрация составляла 205 [118; 625] мкмоль/л, а при нормальной начальной функции трансплантатов — 69 [54; 162] мкмоль/л ($p=0,008$); через 24 ч — 39 [25; 155] мкмоль/л и 17 [9; 54] мкмоль/л соответственно ($p=0,031$). Последующий рост концентрации глицерола, наблюдавшийся в группе В с начала вторых суток, вероятно, не связан с продолжающимся ИРП, а обусловлен «ятрогенной» природой этого вещества и добавлением к плану интенсивной терапии парентерального питания, в состав которого в том числе входили жировые эмульсии, содержащие глицерол.

Снижение внутритканевой концентрации глицерола, начинавшееся на 4–5-й послеоперационный день, хронологически совпадало с отменой парентерального питания. Ни одному из пациентов группы А в течение первой недели после пересадки парентеральное питание не назначалось.

Внутритканевой метаболизм глюкозы в печени посмертного донора в течение статической холодной консервации (18 наблюдений: группы С и D). Несмотря на то, что во всех наблюдениях кондиционирование посмертных доноров, операции эксплантации, консервация и транспортировка донорских органов проводились одной хирургической командой с соблюдением единой технологии, использовались одни и те же критерии оценки качества и пригодности донорской печени для трансплантации, внутритканевые концентрации исследуемых веществ на протяжении СХК находились в широком диапазоне значений: глюкоза — от 3,3 до 38,5 ммоль/л, лактат — от 0,3 до 19,9 ммоль/л, пируват — от 1 до 239 мкмоль/л, глице-

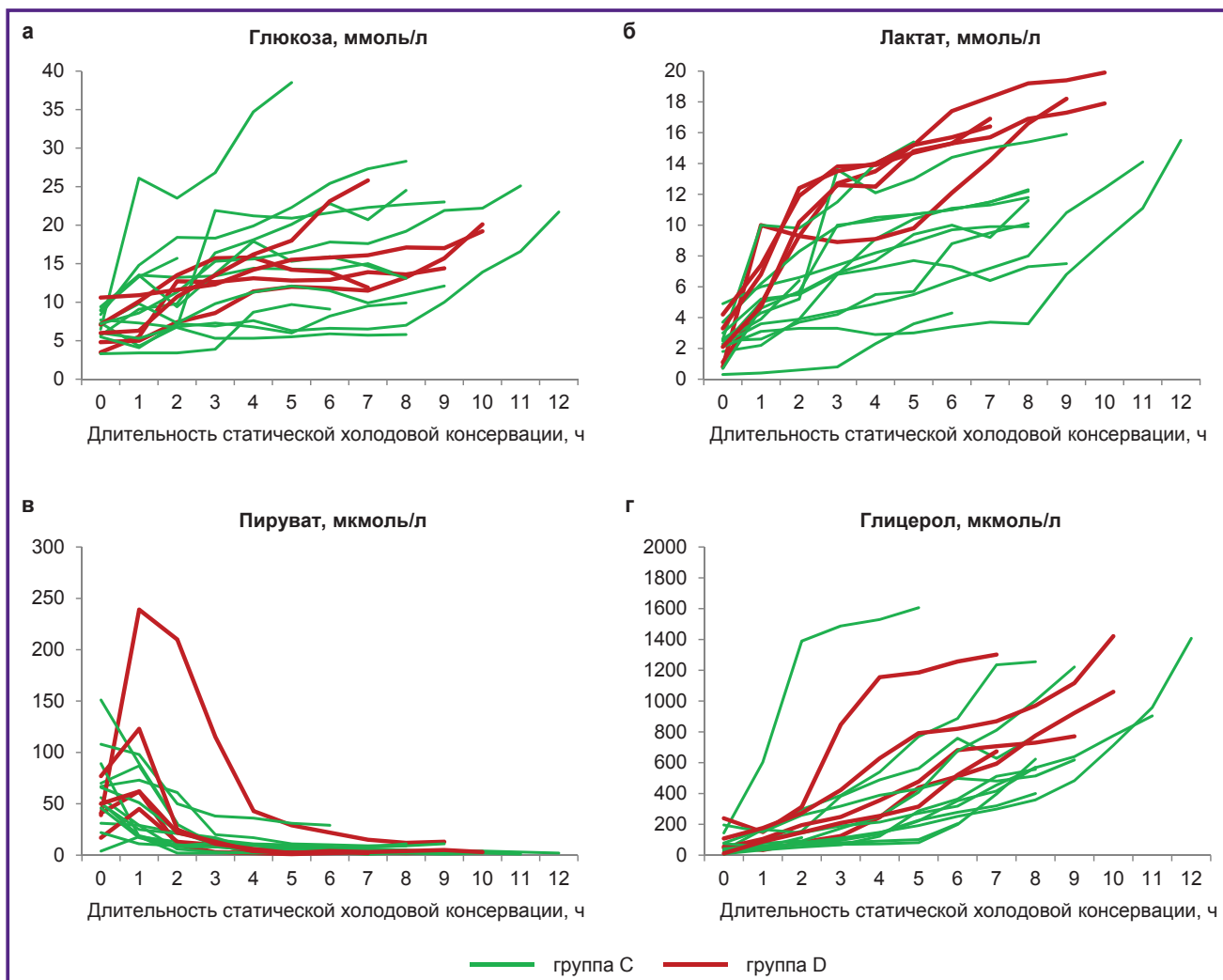


Рис. 4. Динамика внутритканевых концентраций глюкозы (а), лактата (б), пирувата (в) и глицерола (з) в течение статической холодной консервации. Интервал измерения — 1 ч

рол — от 6 до 1606 мкмоль/л. Универсальными тенденциями были увеличение концентрации глюкозы (рис. 4, а), лактата (рис. 4, б) и глицерола (рис. 4, в), снижение концентрации пирувата (рис. 4, г), однако динамика изменений варьировала от наблюдения к наблюдению, поэтому каждый случай приведен в виде отдельных кривых.

Для идентификации возможных предтрансплантационных донорских факторов, которые могли быть ассоциированы с начальной функцией трансплантатов, был проведен дополнительный анализ: исследованы демографические характеристики посмертных

доноров, результаты лабораторных тестов непосредственно перед операцией изъятия, особенности вазопрессорной и инотропной поддержки, тип транспортировки, результаты ретроспективного гистологического исследования, а также параметры внутритканевого метаболизма глюкозы непосредственно перед началом холодной перфузии *in situ* и на момент окончания СХК, площади под кривыми «концентрация–длительность СХК» (табл. 2).

При сравнительном анализе групп статистически значимые различия были идентифицированы только для значений внутритканевой концентрации лактата и

Таблица 2

Сравнительный анализ характеристик посмертных доноров и параметров внутритканевого метаболизма глюкозы в течение статической холодной консервации (наблюдения II этапа исследования)

Показатели	Группа С (n=13)	Группа D (n=5)	p
«Традиционные» характеристики			
Возраст, лет	50 (26–67)	51 (42–68)	0,924
Женский пол, n	7	5	0,114
Смерть мозга в результате ОНМК, n	12	4	0,490
Длительность ИВЛ до изъятия, сут	2 (1–4)	3 (2–4)	0,289
АСТ, Ед/л	33 (14–200)	32 (10–61)	0,775
АЛТ, Ед/л	26 (13–110)	24 (10–35)	0,289
Общий билирубин, мкмоль/л	10 (3–21)	10 (7–16)	0,775
Креатинин, мкмоль/л	122 (65–893)	101 (44–382)	1,000
Натрий, ммоль/л	149 (138–163)	145 (136–159)	0,566
Введение только допамина, n	1	0	1,000
Введение только норадреналина, n	7	2	1,000
Введение допамина и норадреналина, n	4	1	1,000
Доза допамина, мкг/кг/мин	5,0 (2,8–10,0)	0,5	—
Доза норадреналина, нг/кг/мин	320 (10–820)	650 (620–1500)	0,088
Авиатранспортировка, n	10	3	0,583
Длительность статической холодной консервации, ч	8,3 [8,0; 10,3]	9,0 [7,6; 11,0]	0,924
Donor Risk Index [11], баллы	1,70 (1,28–1,98)	1,62 (1,49–1,91)	1,000
Наличие макровезикулярного стеатоза, n	5	3	0,608
Площадь стеатоза, %	10 (5–20)	10 (5–50)	0,786
Параметры внутритканевого метаболизма глюкозы			
Внутритканевые концентрации (до холодной перфузии):			
глюкоза, ммоль/л	7,2 (3,3–9,4)	6,0 (3,5–10,6)	0,387
лактат, ммоль/л	2,5 (0,3–4,9)	2,1 (0,8–4,2)	0,849
пируват, мкмоль/л	56 (4–151)	41 (17–77)	0,289
глицерол, мкмоль/л	32 (6–196)	56 (12–239)	0,288
Внутритканевые концентрации при окончании СХК:			
глюкоза, ммоль/л	15,7 (5,8–38,5)	19,2 (11,9–25,8)	0,924
лактат, ммоль/л	11,8 (4,3–15,9)	17,9 (16,4–19,9)	<0,001
пируват, мкмоль/л	5 (1–31)	3 (2–13)	0,387
глицерол, мкмоль/л	623 (114–1606)	1060 (673–1421)	0,208

Показатели	Группа С (n=13)	Группа D (n=5)	p
Площадь под кривой во время СХК — внутритканевая концентрация:			
глюкоза, ммоль/л·ч	109,3 (25,7–182,2)	106,1 (92,7–160,3)	1,000
лактат, ммоль/л·ч	61,6 (8,4–102,3)	99,5 (87,5–140,4)	0,002
пируват, мкмоль/л·ч	121 (69–322)	146 (89–711)	0,387
глицерол, мкмоль/л·ч	3447 (149–5883)	4287 (1878–6834)	0,117

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; СХК — статическая холодовая консервация. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала или минимального и максимального значения.

площади под кривой «концентрация лактата–длительность СХК». При последующем ROC-анализе установлены граничные значения для данных параметров — 15,4 ммоль/л и 76,1 ммоль/л·ч, превышение которых с чувствительностью 100% в обоих случаях и специфичностью 77 и 85% соответственно может использоваться для прогнозирования нарушения начальной функции трансплантатов.

Обсуждение

Функция пересаженной печени в ближайшие часы и дни после операции является ведущим фактором, определяющим как план интенсивной терапии, так и прогноз реципиента. Результаты рутинных диагностических тестов не всегда отражают реальную тяжесть и обратимость ишемического-реперфузионного повреждения трансплантата. Применение эфферентных методов, интенсивная инфузионная и трансфузионная терапия могут снижать информативность лабораторных методов. Дополнение стандартного набора исследований определением в динамике параметров внутритканевого метаболизма глюкозы позволяет уточнить тяжесть и судить об обратимости ИРП трансплантата печени. Кроме того, высокая чувствительность метода в регистрации ишемических изменений в ряде случаев может значительно ускорить диагностику осложнений, связанных с компрометацией кровотока по печеночной артерии трансплантата.

Результаты мониторинга параметров внутритканевого метаболизма в трансплантате печени в ранние сроки после пересадки, полученные нашей группой, являются первыми и в настоящее время единственными в отечественной клинической практике. Несмотря на то, что в ряде зарубежных центров использование внутритканевого микродиализа при трансплантации было начато около 15–20 лет назад, совокупное количество сделанных наблюдений невелико. В связи с этим единый взгляд на диагностическое и прогностическое значение отдельных

параметров и динамики их изменений на сегодняшний день отсутствует. Тем не менее результаты настоящего исследования не противоречат и в высокой степени согласуются с ранее опубликованными работами G. Nowak с соавт. [6], L. Waelgaard с соавт. [7], H. Naugaa с соавт. [8, 12].

Известная многим специалистам сложность в прогнозировании ранней дисфункции пересаженной печени обусловлена многофакторностью этого явления. При нарушении начальной функции трансплантата важным представляется не только ранняя диагностика, но и установление этиологии. При этом, на наш взгляд, широкое понятие «ранняя дисфункция трансплантата» следует разделять на:

первичную РДТ, причинами которой являются особенности донора (возраст, причина летального исхода, сопутствующие заболевания и состояния, гемодинамические показатели), донорского органа (лабораторная оценка функции, ультразвуковые характеристики, степень стеатоза), а также консервации (качество перфузии *in situ*, консервирующий раствор, длительность консервации и, возможно, условия транспортировки);

вторичную РДТ, обусловленную исходной тяжестью состояния реципиента, хирургическими и анестезиологическими особенностями операций и интраоперационными осложнениями.

Нарушение функции трансплантата, развившееся в раннем послеоперационном периоде из-за хирургических осложнений (например, тромбоза печеночной артерии), отторжения, инфекций, сердечно-сосудистых и дыхательных осложнений, целесообразно рассматривать как отдельное состояние.

Применяемые в реальной клинической практике методы оценки качества печени посмертного донора в известной степени носят субъективный характер, что и определяет трудность дифференциальной диагностики первичной и вторичной РДТ. Нормотермическая перфузия эритроцитсодержащими средами с оксигенацией позволяет решить данную проблему и в подавляющем большинстве

случаев обоснованно использовать трансплантаты субъективно неидеального (маргинального) качества, исключая риск тяжелой первичной РДТ и ПНФТ [13]. Следует отметить, что, несмотря на активное развитие данного направления в течение последнего десятилетия, применение нормотермической перфузии сопряжено со значительным усложнением перитрансплантационного процесса, существенными финансовыми затратами, потребностью в дополнительных высококвалифицированных специалистах. В отечественных реалиях, несмотря на высокую актуальность, использование такого метода не только в рутинной практике, но и формате крупного клинического исследования в перспективе ближайших лет представляется маловероятным.

Именно эти обстоятельства, а также уникальная особенность функционирования службы органного донорства Федерального медицинского биологического центра им. А.И. Бурназяна (большинство органов транспортируется в клинику из донорских стационаров, находящихся в других регионах страны — на удалении вплоть до 3500 км, что сопряжено с неизбежной пролонгацией сроков СХК до 8–12 ч) стали определяющими для инициации и проведения II этапа данного исследования — изучения особенностей внутриклеточного метаболизма глюкозы в печени посмертного донора на протяжении СХК, оценки их связи с тяжестью ИРП и начальной функцией трансплантатов. Анализ ранее опубликованных работ позволил обнаружить только одно подобное клиническое исследование, выполненное M.A. Silva с соавт. [14], состоящее из серии 15 трансплантаций. Принципиальным методологическим отличием подхода, использованного нашей группой, является непрерывный сбор проб внутриклеточной жидкости донорского органа от момента эксплантации вплоть до доставки в центр трансплантации. M.A. Silva и соавт. не проводили сбор проб в период транспортировки, ограничившись измерениями в донорском стационаре (до упаковки органа) и на этапе (back-table). Тем не менее полученные результаты полностью согласуются между собой. Динамика изменения концентраций глюкозы, лактата и пирувата подтверждает факт, что в условиях СХК в печени посмертного донора параллельно протекают процессы гликогенолиза и анаэробного гликолиза, а накопленная концентрация лактата обоснованно может рассматриваться в качестве предиктора первичной РДТ.

Несмотря на описанные достоинства метода внутриклеточного микродиализа, целесообразность его рутинного применения в клинической практике дискутабельна. Основным недостатком следует считать ретроспективный характер результатов исследования транспортируемого донорского органа, так как анализ состава микропроб внутриклеточной жидкости выполнялся на стационарном оборудовании в центре трансплантации. Это либо исключает использование результатов в момент принятия решения о пригодности

органа для пересадки и начале операции у реципиента, либо требует дополнительного времени на проведение исследования уже после доставки органа в клинику, что вызывает задержку начала операции до получения результатов и, как следствие, продление СХК не менее чем на 2–3 ч. Кроме того, для исследования внутриклеточного метаболизма требуются специализированное оборудование (анализатор, микродиализные помпы) и одноразовые расходные материалы. По сравнению с технологией изолированной нормотермической перфузии их стоимость существенно ниже (в 10 и более раз), однако все равно необходимо привлечение дополнительных финансовых ресурсов: при исследовании только в период СХК — около 70 тыс. рублей, при продлении мониторинга в раннем послеоперационном периоде — около 100 тыс. рублей (из расчета на одну трансплантацию, по состоянию на 2021 г.).

Очевидно, что преодоление указанных проблем лежит исключительно в плоскости технической реализации метода сбора и анализа состава проб внутриклеточной жидкости. По нашему мнению, перспективным является переход от фотоколориметрического метода измерения концентраций метаболитов в микропробах внутриклеточной жидкости к использованию проточных электрохимических сенсоров и получению результатов анализа в режиме реального времени. Разработка специализированного модуля мониторинга, сопряженного с такими сенсорами, позволит обеспечить отправку данных в течение транспортировки, а также, при необходимости, непрерывное измерение других параметров (например, температуры органа, внешних условий транспортировки).

Создание портативного медицинского изделия для мониторинга состояния внутриклеточного метаболизма как в течение консервации, так и в послеоперационном периоде для ранней диагностики функциональных нарушений и сосудистых осложнений, по нашему мнению, сделало бы возможным проведение должных по объему клинических исследований с целью установления точных диагностических и прогностических критериев и стало бы решающим фактором для последующего быстрого и масштабного внедрения технологии внутриклеточного микродиализа в клиническую практику донорства и трансплантации органов. Возможность использования одного и того же устройства на всех этапах и при любых вариантах статического и перфузионного сохранения органов позволяет сформулировать и предложить новую концепцию оценки их качества, прогнозирования риска тяжелой первичной РДТ и ПНФТ (рис. 5). При этом мониторинг состояния внутриклеточного метаболизма не следует рассматривать в качестве альтернативы нормотермической перфузии. На наш взгляд, оптимальным подходом является наличие в арсенале служб органного донорства и центров трансплантации обеих технологий.

Следует подчеркнуть, что оценка параметров внутриклеточного метаболизма в период консервации

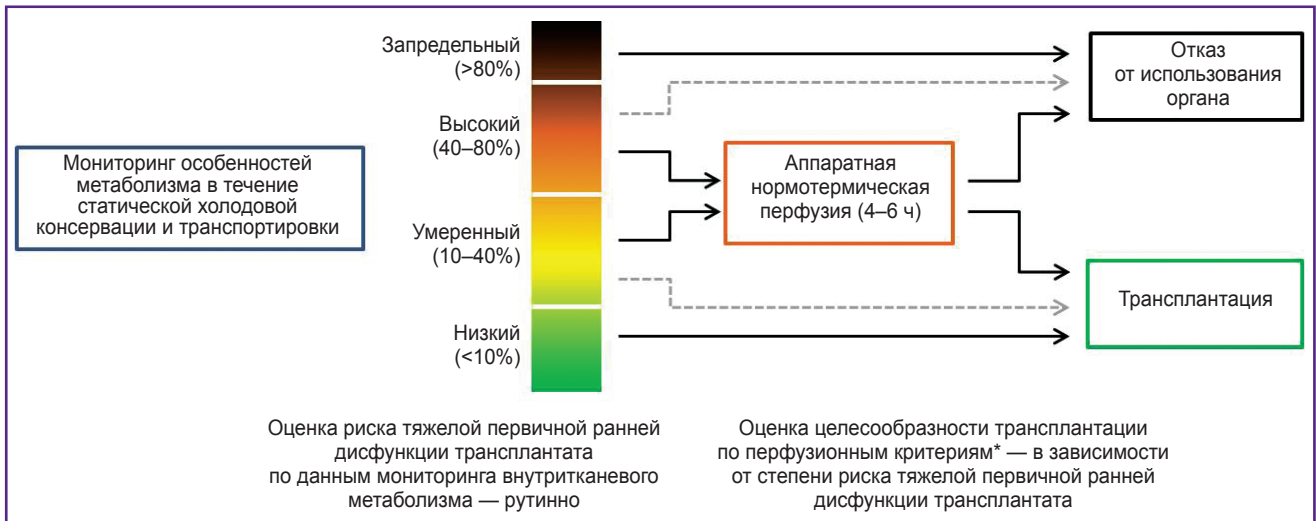


Рис. 5. Новая концепция оценки жизнеспособности донорского органа, прогнозирования риска первичной ранней дисфункции трансплантата и целесообразности его трансплантации человеку

Сплошные стрелки указывают последовательность действий при возможности клинического использования технологии нормотермической перфузии, пунктирные стрелки — при ее отсутствии; * — предполагается использование валидированных критериев, например [15]

и получение дополнительных объективных данных о состоянии донорского органа могут проводиться не только для печени. Подтверждением этого являются результаты опубликованных работ по мониторингу состояния почки в эксперименте [16, 17] и легких [18].

Заключение

Расширение критериев пригодности донорских органов для пересадки человеку является неизбежным процессом, который сопровождал всю историю клинической трансплантации. Максимально эффективное использование органов посмертных доноров подразумевает не только увеличение количества выполняемых операций, но и достижение удовлетворительных непосредственных и отдаленных результатов. Этот принцип определяет крайне высокую актуальность и необходимость поисковых работ и клинических исследований новых технологий сохранения и оценки жизнеспособности донорских органов. Одно из уже реализуемых направлений — разработка методов и устройств для изолированной нормотермической перфузии. Тем не менее статическая холодовая консервация была и остается надежным подходом для сохранения органов, главным недостатком которого является отсутствие возможности контроля их состояния. Данные зарубежных исследований, а также результаты собственной практической работы позволяют обоснованно утверждать, что исследование параметров внутриканевого метаболизма глюкозы (главным образом — лактата) позволит решить эту проблему.

Более того, применение внутриканевого микродиализа в раннем посттрансплантационном периоде позволяет немедленно — в течение нескольких часов после реперфузии — судить о начальной функции трансплантата, дифференцировать первичную и вторичную РДТ и, соответственно, иметь возможность корректировать план интенсивной терапии в упреждающем режиме. Продолжение мониторинга в течение первых дней после операции можно рассматривать как метод ранней диагностики сосудистых осложнений.

Техническое совершенствование процесса получения и анализа проб внутриканевой жидкости и создание медицинского изделия будут иметь решающее значение для дальнейшего развития и широкого внедрения технологии в клиническую практику.

Финансирование исследования. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант №19-75-10040).

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

1. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII собрание регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2020; 22(2): 8–34, <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-8-34>.

Gautier S.V., Khomyakov S.M. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2019. 12th report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov* 2020; 22(2): 8–34, <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-8-34>.

2. *International Registry in Organ Donation and Transplantation. Preliminary numbers 2020*. IRODaT; 2021. URL: https://www.irodat.org/img/database/pdf/IRODaT%20newsletter%202020_february%20final.pdf.
3. Israni A.K., Zaun D., Rosendale J.D., Schaffhausen C., McKinney W., Snyder J.J. OPTN/SRTR 2019 annual data report: deceased organ donors. *Am J Transplant* 2021; 21 (Suppl 2): 521–558, <https://doi.org/10.1111/ajt.16491>.
4. *Annual Report 2019*. Eurotransplant; 2019. URL: <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/06/Annual-Report-2019.pdf>.
5. Olthoff K.M., Kulik L., Samstein B., Kaminski M., Abecassis M., Emond J., Shaked A., Christie J.D. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl* 2010; 16(8): 943–949, <https://doi.org/10.1002/lt.22091>.
6. Nowak G., Ungerstedt J., Wernerman J., Ungerstedt U., Ericzon B.G. Clinical experience in continuous graft monitoring with microdialysis early after liver transplantation. *Br J Surg* 2002; 89(9): 1169–1175, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2002.02187.x>.
7. Waelgaard L., Thorgersen E.B., Line P.D., Foss A., Mollnes T.E., Tønnessen T.I. Microdialysis monitoring of liver grafts by metabolic parameters, cytokine production, and complement activation. *Transplantation* 2008; 86(8): 1096–1103, <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e31818775ca>.
8. Haugaa H., Almaas R., Thorgersen E.B., Foss A., Line P.D., Sanengen T., Bergmann G.B., Ohlin P., Waelgaard L., Grindheim G., Pischke S.E., Mollnes T.E., Tønnessen T.I. Clinical experience with microdialysis catheters in pediatric liver transplants. *Liver Transpl* 2013; 19(3): 305–314, <https://doi.org/10.1002/lt.23578>.
9. Сушков А.И., Рудаков В.С., Губарев К.К., Светлакова Д.С., Артемьев А.И., Восканян С.Э. Оценка и мониторинг жизнеспособности и начальной функции пересаженной печени с помощью внутритканевого микродиализа. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2020; 22(2): 97–106, <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-97-106>.
- Sushkov A.I., Rudakov V.S., Gubarev K.K., Svetlakova D.S., Artemiev A.I., Voskanyan S.E. Assessment and monitoring of liver graft viability and initial function using interstitial microdialysis. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov* 2020; 22(2): 97–106, <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-97-106>.
10. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A., Mehta R.L., Palevsky P.; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8(4): R204–R212, <https://doi.org/10.1186/cc2872>.
11. Feng S., Goodrich N.P., Bragg-Gresham J.L., Dykstra D.M., Punch J.D., DeRoy M.A., Greenstein S.M., Merion R.M. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006; 6(4): 783–790, <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x>.
12. Haugaa H., Thorgersen E.B., Pharo A., Boberg K.M., Foss A., Line P.D., Sanengen T., Almaas R., Grindheim G., Pischke S.E., Mollnes T.E., Tønnessen T.I. Early bedside detection of ischemia and rejection in liver transplants by microdialysis. *Liver Transpl* 2012; 18(7): 839–849, <https://doi.org/10.1002/lt.23425>.
13. Nasralla D., Coussios C.C., Mergental H., Akhtar M.Z., Butler A.J., Ceresa C.D.L., Chiocchia V., Dutton S.J., García-Valdecasas J.C., Heaton N., Imber C., Jassem W., Jochmans I., Karani J., Knight S.R., Kocabayoglu P., Malagò M., Mirza D., Morris P.J., Pallan A., Paul A., Pavel M., Perera M.T.P.R., Pirenne J., Ravikumar R., Russell L., Upponi S., Watson C.J.E., Weissenbacher A., Ploeg R.J., Friend P.J.; Consortium for Organ Preservation in Europe. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature* 2018; 557(7703): 50–56, <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0047-9>.
14. Silva M.A., Murphy N., Richards D.A., Wigmore S.J., Bramhall S.R., Buckels J.A., Adams D.H., Mirza D.F. Interstitial lactic acidosis in the graft during organ harvest, cold storage, and reperfusion of human liver allografts predicts subsequent ischemia reperfusion injury. *Transplantation* 2006; 82(2): 227–233, <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000226234.76036.c1>.
15. Laing R.W., Mergental H., Yap C., Kirkham A., Whilku M., Barton D., Curbishley S., Boteon Y.L., Neil D.A., Hübscher S.G., Perera M.T.P.R., Muiesan P., Isaac J., Roberts K.J., Cilliers H., Afford S.C., Mirza D.F. Viability testing and transplantation of marginal livers (VITTAL) using normothermic machine perfusion: study protocol for an open-label, non-randomised, prospective, single-arm trial. *BMJ Open* 2017; 7(11): e017733, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017733>.
16. Samper I.C., Gowers S.A.N., Booth M.A., Wang C., Watts T., Phairatana T., Vallant N., Sandhu B., Papalouis V., Boutelle M.G. Portable microfluidic biosensing system for real-time analysis of microdialysate in transplant kidneys. *Anal Chem* 2019; 91(22): 14631–14638, <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b03774>.
17. Hamaoui K., Gowers S., Damji S., Rogers M., Leong C.L., Hanna G., Darzi A., Boutelle M., Papalouis V. Rapid sampling microdialysis as a novel tool for parenchyma assessment during static cold storage and hypothermic machine perfusion in a translational ex vivo porcine kidney model. *J Surg Res* 2016; 200(1): 332–345, <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.07.004>.
18. Mazzeo A.T., Fanelli V., Boffini M., Medugno M., Filippini C., Simonato E., Costamagna A., Delsedime L., Brazzi L., Rinaldi M., Ranieri V.M., Mascia L. Feasibility of lung microdialysis to assess metabolism during clinical ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38(3): 267–276, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.12.015>.