

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 33/48 (2021.08); A61B 10/00 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021117157, 11.06.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.06.2021Дата регистрации:
31.01.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 11.06.2021

(45) Опубликовано: 31.01.2022 Бюл. № 4

Адрес для переписки:

197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул.
Ленинградская, 70, Попова Алена
Александровна

(72) Автор(ы):

Гранов Дмитрий Анатольевич (RU),
Жеребцов Фёдор Константинович (RU),
Боровик Владимир Владимирович (RU),
Тилеубергенов Инхат Ибрагимович (RU),
Белов Андрей Дмитриевич (RU),
Жуйков Владимир Николаевич (RU),
Шералиев Аслан Рахимджонович (RU),
Руткин Игорь Олегович (RU),
Шаповал Сергей Владимирович (RU),
Альшин Тимур Рушанович (RU),
Майстренко Дмитрий Николаевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
РАДИОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ
ТЕХНОЛОГИЙ ИМЕНИ АКАДЕМИКА
А.М. ГРАНОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: LIANG ZHANG et al. Association
Between Flushed Fluid Potassium Concentration
and Severe Postreperfusion Syndrome in
Deceased Donor Liver Transplantation. Med Sci
Monit. 2017 Oct 29, 23:5158-5167. RU 2747718
C1, 13.05.2021. BY 21121 C1, 30.06.2017. RU
2541803 C1, 20.02.2015. EP 1599602 A4,
07.02.2007. EP 2930515 A1, 14.10.2015. СУШКОВ
А.И. и др. (см. прод.)

(54) Способ прогнозирования риска возникновения ранней дисфункции трансплантата трупной печени

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно
к трансплантологии. Способ прогнозирования
риска возникновения ранней дисфункции
трансплантата трупной печени заключается в
промывании трансплантата печени
нормотермическим 0,9%-ным раствором хлориданатрия в количестве 1000 мл с последующим
определением в полученной промывной жидкости
концентрации калия (K⁺) и концентрации глюкозы
(Glu) перед запуском кровотока. Затем
рассчитывают коэффициент (K) по формуле: K=

Glu/K⁺ и при значении K<1 у реципиента прогнозируют риск возникновения ранней дисфункции трансплантата. Способ позволяет определить состояние трансплантата печени с

последующим прогнозированием его функций, а также обеспечивает повышение точности прогнозирования риска возникновения ранней дисфункции печеночного трансплантата. 3 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

Особенности внутритканевого метаболизма глюкозы при ранней дисфункции пересаженной печени. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского. 2019, т.7, N2, с.24-30.

R U 2 7 6 5 4 6 2 C 1

R U 2 7 6 5 4 6 2 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
G01N 33/48 (2006.01)
A61B 10/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
G01N 33/48 (2021.08); A61B 10/00 (2021.08)

(21)(22) Application: **2021117157, 11.06.2021**

(24) Effective date for property rights:
11.06.2021

Registration date:
31.01.2022

Priority:

(22) Date of filing: **11.06.2021**

(45) Date of publication: **31.01.2022** Bull. № 4

Mail address:

**197758, Sankt-Peterburg, p. Pesochnyj, ul.
Leningradskaya, 70, Popova Alena Aleksandrovna**

(72) Inventor(s):

**Granov Dmitrii Anatolevich (RU),
Zherebtsov Fedor Konstantinovich (RU),
Borovik Vladimir Vladimirovich (RU),
Tileubergenov Inkhat Ibragimovich (RU),
Belov Andrei Dmitrievich (RU),
Zhuikov Vladimir Nikolaevich (RU),
Sheraliev Aslan Rakhimdzhonovich (RU),
Rutkin Igor Olegovich (RU),
Shapoval Sergei Vladimirovich (RU),
Alshin Timur Rushanovich (RU),
Maistrenko Dmitrii Nikolaevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE
BIuDZhetNOE UChREZhDENIE
«ROSSIISKII NAUChNYI TsENTR
RADIOLOGII I KhIRURGICHESKIKh
TEKhNOLOGII IMENI AKADEMIKA A.M.
GRANOVA» MINISTERSTVA
ZDRAVOOKhRANENIIa ROSSIISKOI
FEDERATsII (RU)**

(54) **METHOD FOR PREDICTING THE RISK OF EARLY CADAVERIC LIVER TRANSPLANT DYSFUNCTION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to transplantology. Risk prediction method early cadaveric liver dysfunction consists in washing the liver transplant with normothermic 0.9 % sodium chloride solution in amount of 1,000 ml with subsequent determination of concentration of potassium (K⁺) and concentration of glucose (Glu) in the obtained washing liquid before starting blood flow. Then coefficient (C)

is calculated by formula: $C = \text{Glu}/K^+$ and if $C < 1$, in the recipient the risk of early graft dysfunction is predicted.

EFFECT: method enables determining the liver transplant condition with subsequent prediction of its functions, as well as provides higher accuracy of predicting the risk of early hepatic transplant dysfunction.

1 cl, 3 tbl, 3 ex

RU 2 765 462 C1

RU 2 765 462 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к трансплантации органов и может быть использовано для прогнозирования риска возникновения ранней дисфункции трансплантата трупной печени.

Ортоотопическая трансплантация печени (ОТП) является наиболее эффективным и единственным радикальным методом лечения хронических болезней печени в терминальной стадии.

Ежегодно, по данным Совета Европы от 5,6 до 9% пациентов, наблюдавшихся в году в листе ожидания ОТП, умирают, так и не дождавшись трансплантата. От 45,2 до 56,3 % пациентам выполняется операция. К сожалению, обеспечить все операции органами от оптимальных доноров не представляется возможным. Поэтому, как источник донорского органа рассматриваются и маргинальные доноры или доноры с расширенными критериями.

К стандартным или оптимальным донорам относят пациентов со смертью мозга, погибших от черепно-мозговой травмы, возрастом не старше 60 лет, со стабильной гемодинамикой или незначительной инотропной поддержкой. При этом концентрация сывороточного натрия не должна превышать 160 ммоль/л, показатели печеночных проб (АСТ, АЛТ, ГГТ) не должны превышать двойную норму, индекс массы тела (ИМТ) <30, а длительность пребывания в отделении интенсивной терапии не должна быть более 5 дней.

На пути расширения донорского пула для изъятия печени были пересмотрены допустимые критерии донора и приняты так называемые «расширенные критерии», включающие возраст донора старше 60 лет, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии более семи суток, высокий уровень инотропной поддержки (дофамин более 15 мкг/кг/мин), патологическое ожирение (индекс массы тела более 30 кг/рост/м²), , натрий сыворотки крови более 160 ммоль/л, время холодовой ишемии более 15 часов и гистологические признаки жирового гепатоза (более 50%). Такой подход привел к росту числа ОТП, но также оказал влияние на выживаемость пациентов и трансплантатов. В связи с этим, стала актуальнее проблема вариабельности начальной функции печеночного трансплантата (ПТ). Повышение рисков развития ранней дисфункции трансплантата печени (РДТ), включающей в себя такие понятия, как первично нефункционирующий трансплантат (ПНФТ), и плохая начальная функция (ПНФ) - одно из наиболее негативных последствий расширения донорского пула. РДТ печени, на сегодняшний день, является одной из ведущих причин осложнённого течения и смертности в раннем периоде после трансплантации трупной печени и определяет продолжительность функции ПТ. По литературным данным от 15 до 35% реципиентов после трансплантации печени имеют РДТ (различной степени) вплоть до первично нефункционирующего трансплантата (ПНТ). РДТ является клинически и прогностически значимой для конечного результата и возникает вследствие тяжелого ишемического и реперфузионного повреждения трупной печени. Разделение РДТП на две категории - ПНФ и ПНФТ характеризует различную степень тяжести и обратимость морфофункционального повреждения печеночного трансплантата. Считается, что ПНФ - это обратимое состояние, исход которого зависит от регенерационной способности трансплантированной печени. ПНФТ-необратимое состояние, которое неизбежно ведёт к потере трансплантата. ПНФ и ПНФТ являются наиболее серьезными осложнениями раннего посттрансплантационного периода. Как правило, у реципиентов с РДТП пролонгируется время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в стационаре, возрастают показатели смертности и потери трансплантата (Прогнозирование и лечение ранней дисфункции трансплантированной

печени. Автореферат диссертации па соискание ученой степени кандидата медицинских наук Мойсюка Л. Я., 2017 г.).

Известен способ прогнозирования РДТ, описанный в патенте. ВУ 21121 «Способ периперационного прогнозирования при трансплантации печени риска ранней дисфункции и острого отторжения трансплантата печени. Авторы в крови донора определяли генотип rs913930 гена TLR4, при проведении операции back-table выполняли биопсию из III сегмента печени и определяют в биоптате уровни экспрессии HMGB-1 и CD68⁺, при трансплантации через 1 час после порталной реперфузии выполняли забор крови из левой печеночной вены реципиента с определением в ней уровня MIP-1, а через 2 часа после реперфузии - забор крови из воротной вены реципиента с определением в ней концентрации HGF, перед зашиванием кожной раны выполняли постреперфузионную биопсию из III сегмента печени и определяли в биоптате уровни экспрессии HMGB-1 и CD68⁺ и при выявлении в крови донора генотипа CC или C/T rs913930 гена TLR4, и/или при увеличении в постреперфузионном биоптате по сравнению с дореперфузионным уровнем экспрессии HMGB-1 более чем на 13 %, и/или при уровне экспрессии CD68⁺ в постреперфузионном биоптате более 48 клеток/мм² и/или при концентрации в крови реципиента HGF более 7900 нг/мл прогнозировали высокий риск ранней дисфункции, а при уровне MIP-1 в крови реципиента более 40 нг/мл прогнозировали высокий риск отторжения трансплантата печени. Определение в биоптате уровня экспрессии HMGB-1 и CD68⁺ информативно, однако подготовка препарата для иммуногистохимического исследования требует значительно времени и зависит от технологий конкретного лечебного учреждения. Поэтому результат такого исследования авторы получают уже в посттрансплантационном периоде. Длительность выживаемости трансплантата определяется преимущественно степенью иммунной реакции организма реципиента против чужеродной ткани. Поэтому для сохранения ПТ после операции применяют специальные препараты, так называемые иммунодепрессанты, которые постоянно совершенствуются в направлении повышения избирательности их действия от «неспецифического» к «специфическому». В первом случае подразумевается способность подавлять процессы гемопоэза или лимфопоэза в целом, во втором предполагается избирательное ингибирование исполнительных, более специализированных механизмов (звеньев) иммунитета. С другой стороны, иммунодепрессанты сами могут быть причиной развития осложнений. В способе лечения реципиенту назначают еще до получения результата иммуногистохимического исследования. А это может вызвать развитие и осложнение течения РДТ.

Известны также различные способы прогнозирования риска посттрансплантационных осложнений. Способ [Muller T. et al. Transplantation Proc. 31 - 1999 - Vol.3B - P.12S-15S] заключается в определении концентрации в крови реципиента Т-лимфоцитов. Авторы рекомендуют поддерживать концентрацию Т-лимфоцитов крови для предотвращения отторжения пересаженной печени в пределах 50/мкл и ниже. В способе прогнозирования риска осложнений у реципиентов после трансплантации трупной печени (патент РФ 2424529) авторы определяют концентрацию циркулирующих стволовых гемопоэтических клеток CD34 что в периферической крови не реже 2 раз в неделю в течение первого месяца после трансплантации печени. Риск посттрансплантационных осложнений прогнозируют по средним значениям за первые 10 и последующие 20 дней при величине ниже 0,1% во втором или обоих временных интервалах. Способы доказали свою эффективность, однако, стоит отметить, что прогнозирование риска осложнений осуществлялось не в посттрансплантационный период. Авторы отмечали изменения,

характерные для уже развившейся РДТ.

В клинической практике принято считать, что изменения в донорской печени, которые могут в дальнейшем привести к РДТ, начинается с момента, когда в орган перестает поступать артериальная кровь, и продолжает развиваться в процессе последующего восстановления кровотока (Cheezum M.K., Marzilli M., 2014). А также возникновение изменений зависит от эксплантации и консервации органа (длительность первичной тепловой ишемии, длительность холодовой ишемии органа, состав консервирующего раствора) и качества проведения этапа имплантации (длительность вторичной тепловой ишемии органа, профилактика и защита от ишемических повреждений (ИП)).

Основной проблемой гипотермической консервации органов является прекращение работы (в связи с ишемией и гипотермией) натриевого насоса, что приводит к постепенному изменению внутриклеточной и внеклеточной концентрации калия и натрия и гидратации клеток. Эффективность консервирующих растворов, различных по составу, обусловлена плохой диффузией ионов и растворенных веществ в клетку (профилактика отека клетки) (Compared efficacy of preservation solutions in liver rransplantation: A long-term graft outcome study from the european liver transplant registry / R. Adam [et al.] // American Journal of Transplantation. – 2015).

В мире используется 5 основных консервирующих растворов Коллинз (Collins), Евро-Коллинз (Euro-Collins), UW, Viaspan, НТК (Кустодиол, Custodiol), Цельсиор (Celsior). В основном в Российской Федерации в качестве консервирующего раствора трупной печени применяют Кустодиол (Custodiol) гиперкалиевый раствор, исходно разработанный для кардиopleгии, но успешно используемый для гипотермической консервации органов. В настоящее время считается, что консервация печени Кустодиолом до 8 часов безопасна, но, тем не менее, не исключает возникновение РДТ вплоть до ПНФТ. Органосохраняющие эффекты Кустодиола обусловлены, прежде всего, его осмолярностью, которая в условиях циркуляторной гипоксии профилактирует развитие внутриклеточного отека, а, следовательно, и механизма осмотического повреждения гепатоцита (Экспериментальное обоснование применения комбинированного раствора при консервации печеночного эксплантата. Автореферат диссертации па соискание ученой степени кандидата медицинских наук Сохарев А.С.).

Ишемия печени на различных этапах заготовки и консервации органа и последующая реперфузия становится причиной значительного повреждения гепатоцитов, эндотелия капилляров и эпителия желчных протоков (Montalvo-Jave E.E. et al., 2008). Реперфузионное повреждение считают этиологическим фактором реакций отторжения трансплантата (у 10% реципиентов), а также печеночной недостаточности в послеоперационный период (Manzini G. Et al., 2013).

Один из наиболее важных аспектов кондиционирования трансплантатов печени – создание условий, в которых гепатоциты способны сохранять гомеостаз в условиях ишемии и генерировать энергетические субстраты после реперфузии. Общеизвестно, что печень занимает центральное место в метаболизме глюкозы, синтезируя субстраты, участвующие в нескольких метаболических путях (The role of the liver in metabolic homeostasis: implications for inborn errors of metabolism. JIMD.1991; Human hepatocytes as a tool for studying toxicity and drug metabolism. Curr. Drug Metab. 2003;). В условиях ишемии происходит переключение аэробного пути метаболизма глюкозы на анаэробный и накопление метаболитов с токсическими свойствами, таких как молочная кислота. При этом восстановление гомеостаза в клетках печени невозможно без избыточного потребления АТФ. А консервация трансплантатов печени, не позволяющая реализовывать защиту клеток печени, направленную на сохранение их гомеостаза,

может привести к нарушению функции трансплантата.

Таким образом, ишемия запускает каскад повреждений и ее можно охарактеризовать как преапоптатическую фазу и апоптоз. Преапоптатическая фаза характеризуется тремя процессами: гипоксией, недостаточностью питания и неспособностью удаления токсических отходов обмена веществ. С прекращением циркуляции крови прекращается приток молекулярного кислорода. Наступившая гипоксия вызывает истощение энергетических запасов, таких как истощение запасов АТФ в митохондриях. Истощение АТФ сопровождается клеточными изменениями, включая отек, утрату нормальной целостности клеток и утрату полярности мембран. Апоптоз гепатоцитов, приводит к накоплению метаболических отходов, активации протеаз и дальнейшей гибели клеток. В виду вышеизложенного, перед включением донорского органа в кровоток реципиента, необходимо удалить из него остатки консерванта, содержащие избыточное количество калия и продукты клеточного распада с целью минимизации или предотвращения нарушений гемодинамики.

В настоящее время применяются различные варианты предварительной промывки трансплантата с использованием растворов (раствор Рингера с лактатом и 100 мл 25% альбумина, 5% раствора альбумина) на этапе завершающим сосудистую реконструкцию. Этот метод позволяет проводить дополнительную лабораторную диагностику состояния трансплантата печени (определение показателей в промывном растворе).

Промывка сосудистого русла донорского органа выполняется после формирования анастомоза надпеченочного участка нижней полой вены донорского органа нижней полой веной реципиента и формирования анастомоза культи воротной вены реципиента с культей воротной вены донорского органа для безопасного последующего включения печени в системный кровоток. Несомненно, наиболее физиологичным является перфузия донорского органа кровью реципиента. Однако, данная методика не всегда применима из-за состояния реципиента, обусловленного течением заболевания, выполненной гепатэктомией и избыточной кровопотерей.

Таким образом определение жизнеспособности гепатоцитов ПТ при помощи различных биомаркеров может являться предиктором развидия РДТ.

Известны исследования в которых определяли жизнеспособность гепатоцитов донорской печени при помощи различных биомаркеров (мочевина, альбумин, лактат, калий, глюкоза и др.) (Predictor parameters of liver viability during porcine normothermic ex situ liver perfusion in a model of liver transplantation with marginal grafts. Am J Transplant. 2019. Transient hyperglycemia during liver transplantation does not affect the early graft function. Annals of hepatology, 2015). Авторами доказано, что уровень исследуемых биомаркеров может являться предиктором степени повреждения печеночной ткани и возможности ее восстановления. Однако, все исследуемые образцы получали на фоне непрерывной машинной перфузии органа или из системного кровотока организма реципиента, а также из продуцируемой желчи уже трансплантированного органа. Помимо этого, измерения выполняли в многокомпонентном растворе с добавлением эритроцитов. Это отражает совокупность процессов, происходящих в организме в целом. Поэтому, выделение процессов, происходящих непосредственно в органе представляется проблематичным и мало информативным.

Известен способ «Особенности внутритканевого метаболизма глюкозы при ранней дисфункции пересаженной печени» (Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ «Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва).

В предложенном способе авторы оценивали начальную функцию трансплантатов

печени по общепринятым лабораторным и клиническим критериям в течение первых 7 послеоперационных дней. А также определяли динамику концентрации глюкозы и ее метаболитов в трансплантате с помощью технологии внутритканевого микродиализа. Исследование состояло из двух частей: ретроспективной и проспективной.

5 В ретроспективной части анализировали особенности и исходы трансплантаций трупной печени и определяли частоту развития РДТ и ПНФТ, а также оценивали их влияние на выживаемость трансплантатов.

В проспективной части пациентам с была выполнена трансплантация печени и во время операции установлен микродиализный катетер (61 Hepatic Microdialysis Catheter, M Dialysis AB, Швеция). Количество наблюдений в проспективной части – 7. В качестве конечных точек установлены следующие события и состояния: РДТ по критериям K. Olthoff; ПНФТ по критериям UNOS; утрата трансплантата (смерть реципиента или ретрансплантация); смерть реципиента. Продолжительность исследования составляла 7 суток (160–175 ч) после завершения операции трансплантации печени, в течение этого периода проводили непрерывный сбор микродиализных проб межклеточной жидкости трансплантата. Не реже 1 раза в сутки исследовали состав периферической крови (кислотно-щелочное состояние, уровень электролитов, биохимический анализ, коагулограмма). Во время трансплантации перед ушиванием раны катетер устанавливали пункционно в IV сегмент печени, фиксировали к серповидной связке и через контрапертуру выводили на переднюю брюшную стенку. Через внутренний просвет катетера с помощью микронасоса (106 MD Pump, M Dialysis AB, Швеция) со скоростью 0,3 мкл/мин подавали стандартный изотонический раствор (Perfusion Fluid T1, M Dialysis AB, Швеция). Когда перфузионная жидкость достигала полупроницаемой мембраны, по градиенту концентрации начинался пассивный транспорт веществ из межклеточной жидкости в полость катетера. Полученный раствор непрерывно, с той же скоростью, отводили по второму просвету катетера и собирали в микропробирку. Смену микропробирок, т.е. получение отдельных проб, осуществляли не реже 1 раза в 3 ч. Определение концентраций глюкозы, лактата, пирувата и глицерола проводили с помощью набора стандартных реактивов на анализаторе «ISCUS Clinical Microdialysis Analyzer» (M Dialysis AB, Швеция) в течение 24 ч с момента получения пробы.

У 7 пациентов, включенных в проспективную часть работы, наблюдали все варианты начальной функции трансплантата: норма (n=4), РДТ (n=2) и ПНФТ (n=1). Кроме того, в одном случае ранний послеоперационный период осложнился тромбозом печеночной артерии на фоне РДТ.

35 Результаты исследования показали, что при нормальной начальной функции трансплантатов наблюдали следующие закономерности внутритканевых концентраций глюкозы и ее метаболитов:

1. глюкоза $\geq 5,0$ ммоль/л с диапазоном колебаний до 20 ммоль/л;
2. быстрое (в течение 24 ч) снижение концентрации лактата до 1,5–3,0 ммоль/л и последующий стабильный уровень в пределах от 0,5 до 2,0 ммоль/л;
3. в первые 12 ч после артериальной реперфузии трансплантата рост концентрации пирувата от 0–50 до 250–500 мкмоль. К исходу первых суток и далее отмечалось снижение и стабилизация концентрации пирувата на уровне 50–300 мкмоль/л.

При обратимой форме РДТ наблюдали более выраженную вариабельность показателей с расширением верхней границы диапазона до 23–25 ммоль/л (для глюкозы), до 20–25 ммоль/л (для лактата), до 1200 мкмоль/л (для пирувата). Нормализация показателей происходила к исходу 2-х суток послеоперационного периода. При тромбозе печеночной артерии трансплантата наблюдали молниеносные, развивавшиеся в течение

2–4 ч, изменения внутритканевых концентраций глюкозы – снижение до 0,0–0,5 ммоль/л; лактата – рост до 25–30 ммоль/л; пирувата – снижение до 0–10 мкмоль/л. При ПНФТ хронологически первым маркером тяжелой и необратимой дисфункции была низкая (3,0 ммоль/л) концентрация глюкозы, снизившаяся до 0 ммоль/л в течение следующих 2 ч и сохранившаяся на этом уровне вплоть до наступления летального исхода.

Авторы отметили, что способ показал свою высокую эффективность в определении концентрации глюкозы и ее метаболитов в межклеточной жидкости донорской печени при проведении ОТП. Однако, данная методика связана с дополнительной травматизацией донорского органа в виде постановки микрокатетера и последующего мониторирувания после запуска кровотока на разных этапах функционирования печени. А также при помощи этого исследования не представляется возможным с полнотой оценить начальную функцию трансплантатов печени, т.к измерения проводили после запуска кровотока в донорской печени, т.е. фиксировали характер изменений для уже реализованных событий.

Наиболее близким к предлагаемому является способ исследования уровня калия в промывной жидкости для определения его связи с тяжелым постреперфузионным синдромом при трансплантации печени умершего донора (ППС) (Association Between Flushed Fluid Potassium Concentration and Severe Postreperfusion Syndrome in Deceased Donor Liver Transplantation. 2017 Oct 29), который взят нами в качестве прототипа.

Авторы в способе определяли уровень калия в промывной жидкости (перфузате). Для этого трансплантат печени промывали через воротную вену (ВВ) 5% раствором альбумина (1 мл на грамм трансплантата) нормотермической температуры на этапе завершения формирования анастомоза подпеченочной полой вены (ППВ) до запуска кровотока. Образцы промывного раствора трансплантата печени собирали в конце промывки и определяли уровень калия с помощью газоанализатора. По результатам этого исследования, авторы выявили прямую закономерность между развитием и выраженностью постреперфузионного синдрома, который коррелирует с повышением уровня калия в промывных водах и развитием РДТ.

Принимая во внимание эффективность предложенного метода определения сохранности трупной донорской печени, следует отметить, что он не лишен ряда недостатков. Авторами установлено, что при концентрации калия 6,65 ммоль/л, вероятность развития частоты ранней дисфункции трансплантата 63,6 %. Следовательно, по их наблюдениям, даже при более высоких показателях имеются случаи без развития ранней дисфункции трансплантата. Поэтому исследование изолированного уровня калия не является абсолютным предиктором возникновения посттрансплантационных осложнений. Во-вторых, помимо определения уровня калия, в работе в качестве исследуемых показателей использовали не метаболиты печени, а учитывали такие показатели как, индекс донорского риска, оценку по шкале Чайлда-Тюркотта-Пью, тип донора, время теплой ишемии ПТ и оценку модели терминальной стадии заболевания печени. Эти показатели являются комплексными и требуют отдельного изучения их влияния на сохранность функции трансплантата.

Подводя итог приведенным выше данным, необходимо подчеркнуть, что современные методы определения сохранности донорского органа не удовлетворяют потребности практической трансплантации.

В связи с этим, одной из основных задач исследований в области трансплантологии является прогнозирование риска возникновения РДТ и поиск объективных факторов, от которых зависит такой прогноз.

Поэтому, мы пришли к выводу, что изучение маркеров метаболизма непосредственно

в донорском органе (в промывной жидкости) в условиях изоляции его от системного кровотока реципиента представляется наиболее достоверным и информативным для отражения его состояния и последующего прогнозирования его функций.

Технический результат настоящего изобретения состоит в повышении точности прогнозирования риска возникновения ранней дисфункции ПТ счет интраоперационного определения соотношения концентрации калия и глюкозы в промывной жидкости из трансплантата печени до запуска кровотока.

Этот результат достигается тем, что в известном способе прогнозирования риска возникновения ранней дисфункции трансплантата трупной печени, включающем промывание трансплантата печени нормотермическим раствором с последующим определением в полученной промывной жидкости концентрации калия перед запуском кровотока, согласно изобретению, трансплантат промывают 0.9 % раствором хлорида натрия в количестве 1000 мл и, дополнительно, одновременно с определением концентрации калия (K^+) в полученной промывной жидкости, определяют концентрацию глюкозы (Glu), после чего рассчитывают коэффициент (K) по формуле: $K = \text{Glu}/K^+$ и при значении $K < 1$ у реципиента прогнозируют риск возникновения ранней дисфункции трансплантата.

Известно, что при запуске кровотока в ПТ при высоких показателях концентрации калия в перфузате возможно развитие нарушений сердечного ритма реципиента, вплоть до остановки. Как сказано выше, современные консервирующие растворы гиперкалиевые. В связи с этим, промывка органа от консерванта с последующим измерением концентрации калия в промывной жидкости из трансплантата при помощи газоанализатора является стандартной процедурой при проведении ОТП. Имеются наблюдения, демонстрирующие концентрацию калия в перфузате после использования 1000 мл хлорида натрия (NaCl), превышающие данный показатель в консервирующем растворе.

Также из литературных данных известно, что печень занимает центральное место в метаболизме глюкозы, синтезируя субстраты, участвующие в нескольких метаболических процессах. Уровень глюкозы коррелирует со степенью ишемического повреждения и посттрансплантационной функцией (Predictor parameters of liver viability during porcine normothermic ex situ liver perfusion in a model of liver transplantation with marginal grafts. 2019). Наряду с калием, глюкоза, определяемая во всех случаях исследования перфузата, не входит в состав как консервирующего раствора, так и в раствор NaCl. Учитывая, что пробы промывной жидкости получены непосредственно из сосудистого русла, изолированного ПТ, единственным возможным источником исследуемых веществ может быть только различной степени поврежденности гепатоциты.

Это привело нас к выводу о том, что определение концентрации калия и глюкозы в промывной жидкости отражает метаболизм непосредственно в изолированном ПТ, и их соотношение может быть более информативным для оценки влияния заготовки и консервации на орган. Для подтверждения этого мы провели исследование и сравнили концентрацию калия и глюкозы в промывной жидкости из ПТ признанных пригодными для операции ПТ с органами, которые были заготовлены для трансплантации печени, но пригодность которых необходимо было подтвердить срочным гистологическим исследованием, по результатам которого было принято решение об отказе использования в операции. Т.о. данные органы, по устоявшимся критериям, должны были иметь РДТ вплоть до первичного его нефункционирования. Были использованы 5 полноразмерных печеней трупных доноров, которые после проведения физикального и гистологического исследований были признаны непригодными для ОТП. Смерть

доноров установлена по критериям смерти головного мозга. Отмывка, эксплантация, консервация данных органов производилась по стандартным методикам с целью использования в операции трансплантации. Физикально выявленные изменения органов, вызвавшие сомнения в их пригодности для трансплантации, были подтверждены срочным гистологическим исследованием. После прекращения холодовой консервации моделировалось развитие вторичной тепловой ишемии, продолжительностью, соответствующей среднему времени формирования необходимых сосудистых анастомозов в реальном оперативном вмешательстве. После окклюзии надпеченочного отдела нижней полой вены (НПВ) донорского органа выполнялась промывка последнего через воротную вену 0,9% нормотермическим раствором хлорида натрия в объеме 1000 мл., аналогично промывке органа при операции. Дренаж происходил через открытый подпеченный отдел НПВ, что полностью соответствовало ситуации условий реальной операции. После промывки органа указанным объемом, забор пробы промывочной жидкости производился из просвета НПВ в ретропеченочном отделе. Стандартная проба промывочной жидкости для газоанализатора составляет 1 мл. Затем определяли концентрацию калия и глюкозы. Промывание ПТ 0,9% нормотермическим раствором хлорида натрия в объеме 1000 мл. эффективно элиминирует продукты распада из сосудистого русла. Кроме того, за счет своего ионного состава и осмотического давления, хлорид натрия с давних времен признан наиболее подходящим кровезаменяющим раствором. А также за счет своего состава он позволяет проводить максимально корректное определение указанных выше параметров.

В таблице 1 приведены данные посмертных доноров, признанных непригодными для донорства печени, и результаты исследования промывной жидкости трансплантатов печени, заготовленных от них. Где: 1 – ПТ; 2 – возраст; 3 – диагноз (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)); 4 – индекс массы тела; 5 - необходимость срочного гистологического исследования; 6 - % макровезикулярного гепатоза по данным срочного гистологического исследования; 7 – время консервации (час:мин); 8 – уровень калия в ммоль/л после промывки органа 1000 мл. NaCl; 9 - уровень глюкозы в ммоль/л после промывки органа 1000 мл. NaCl; 10 - отношение показателей глюкоза/калий, расчет по формуле по формуле: $K = \text{Glu}/K^+$.

Таблица. №1. Данные посмертных доноров, признанных непригодными для донорства печени, и результаты исследования промывной жидкости трансплантатов печени, заготовленных от них.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	52	ОНМК	47,8	Нет	100	20:10	17,6	11,7	0,66
B	59	ОНМК	22,9	cito	80	3:30	13,9	1,1	0,08
C	59	ОНМК	33,2	cito	100	10:20	15,7	14,4	0,92
D	56	ОНМК	24,9	cito	90	17:30	32	19,7	0,62
E	52	ОНМК	30,2	cito	90	52:10	42,1	3,1	0,07

Как следует из столбца 10, во всех ПТ К был <1. Это свидетельствовало о совпадении данных морфологического и биохимического статуса трансплантата, что предполагало возможность возникновения РДТ вплоть до первичного нефункционирования.

Аналогичным путем мы проводили измерение концентрации калия и глюкозы в ПТ при проведении ОТП и расчет их соотношения. В таблице №2 приведены данные посмертных доноров, признанных морфологически пригодными для донорства печени, и результаты исследования промывной жидкости трансплантатов печени, полученного в ходе операции пересадки. Где: 1- ПТ; 2 – возраст; 3 – диагноз (черепно-мозговая травма (ЧМТ)); 4 – индекс массы тела донора; 5 - % макровезикулярного гепатоза по

данным гистологического исследования; 6 – время консервации (час:мин); 7 – уровень калия в ммоль/л после промывки органа 1000 мл. NaCl; 8 - уровень глюкозы в ммоль/л после промывки органа 1000 мл. NaCl; 9 - отношение показателей глюкоза/калий, расчет по формуле по формуле: $K = \text{Glu}/K^+$.

5 Таблица. №2. Данные посмертных доноров, признанных морфологически пригодными для донорства печени, и результаты исследования промывной жидкости трансплантатов печени, полученного в ходе операции пересадки.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
10 А	39	ОНМК	27,4	До 5	3:55	3,7	5,2	1,41
Б	37	ОНМК	25,4	До 5	4:15	1,6	1,7	1,06
В	53	ОНМК	24,2	До 5	3:58	8,4	5,8	0,61
Г	25	ЧМТ	22,5	До 5	5:26	4,7	3,1	0,66
Д	47	ОНМК	31,8	10	8:30	11,7	16,1	1,38
Е	37	ОНМК	31,1	До 5	11:25	8,1	11	1,35
15 Ж	52	ЧМТ	32,4	До 5	3:55	7,2	7,2	1

Как следует из приведенных данных (таблица № 2), при определении соотношения $K = \text{Glu}/K^+$ в промывной жидкости ПТ А, Б, Д, Е, Ж ≥ 1 . Постоперационный период у реципиентов, которые получили данные ПТ, протекал без осложнений. Признаки РДТ выявлен не были. Это позволило провести послеоперационный период у реципиентов на фоне стандартной иммуносупрессии.

У реципиентов, получивших ПТ В и Г возникли признаки РДТ, что потребовало редукации иммуносупрессии (снижение дозы препаратов). Для подтверждения признаков развития РДТ реципиентам определяли уровень трансаминаз и билирубина в раннем послеоперационном периоде. Возрастание этих показателей (трансаминазы более 2000 ЕД/л, билирубин более 100 мкмоль/л) свидетельствовало о начале развития РДТ.

В таблице №3 приведены данные реципиентов посмертных органов в постоперационном периоде, прошедших в ходе оперативного вмешательства определение содержания калия и глюкозы в промывной жидкости.

30 Таб. №3 Данные реципиентов посмертных органов, прошедших в ходе оперативного вмешательства определение содержания калия и глюкозы в промывной жидкости. Где: 1 – ПТ; 2- пол реципиента, получившего ПТ; 3 – возраст реципиента; 4 – повышение трансаминаз в раннем послеоперационном периоде более 2000 ЕД/л; 5 - повышение уровня билирубина более 100 мкмоль/л; 6 – отношение глюкоза/калий < 1 (+/-); 7 – наличие признаков дисфункции печеночного трансплантата в раннем послеоперационном периоде (+/-).

1	2	3	4	5	6	7
А	Ж	39	-	-	-	-
Б	М	37	-	-	-	-
40 В	М	53	-	+	+	+
Г	М	25	+	+	+	+
Д	Ж	47	-	-	-	-
Е	М	37	-	-	-	-
Ж	М	52	-	-	-	-

45 Сравнив и проанализировав полученные результаты, мы пришли к выводу, что интраоперационное определение соотношения $K = \text{Glu}/K^+$ в промывной жидкости из ПТ является эффективным методом прогнозирования рисков возникновения ранней дисфункции и позволяет на самых ранних этапах скорректировать иммуносупрессивные схемы лечения. Все это побудило нас использовать такое определение соотношения

Glu/K+ в промывной жидкости из ПТ в нашей клинической практике.

Сущность способа поясняется примерами. (нам нужно три примера).

Пример 1.

Пациентка Т. 42 года. Ж. находилась под наблюдением в ФГБУ «РНЦРХТ» с 14.01.2020. Считает себя больной с 1995 года. В сентябре 2019 года возникла клиника «желтухи», по поводу чего пациентка была госпитализирована в инфекционную больницу. Диагноз хронический вирусный гепатит «С» с 1995 г. Резкое ухудшение с сентября 2019 года.

После обследования был выставлен диагноз: хронический вирусный гепатит «С» с исходом в цирроз печени. Child-Pugh B-C, MELD – 25; Портальная гипертензия: Варикозное расширение вен пищевода Пст; Асцит; пищеводные кровотечения. Был направлен на консультацию и обследование в ФГБУ «РНЦРХТ».

В январе 2020 года пациентка обратилась в ФГБУ «РНЦРХТ» на консультацию и обследование по поводу цирроза печени класс «С» по Чайлд-Пью с исходом в цирроз печени, вследствие чего была поставлена в «лист ожидания» на трансплантацию печени.

23.02.2020 госпитализирована в клинику РНЦРХТ.

23.02.2020 выполнена ортотопическая трансплантация печени от посмертного донора.

Характеристика донора: мужчина 39 лет. Причина смерти головного мозга: Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу. В реанимационном отделении: до 3 суток. Индекс массы тела (ИМТ) – 24,7. Донор соответствовал всем критериям отбора, имел отрицательный эпидемиологический анамнез. По данным клинико-лабораторного обследования и визуальных данных посмертная печень признана пригодной для использования в операции, срочное гистологическое исследование не требуется. Также были соблюдены все временные параметры, касающиеся холодовой и тепловой ишемии. Плановое гистологическое исследование донорской печени – вариант нормы, макровезикулярный стеатоз до 5%.

Консервация донорской печени раствором Кустодиола на протяжении 4 часов 25 минут.

Непосредственно перед операцией реципиенту определяли:

Билирубин – 83,6 мкмоль/л; АЛТ – 19 ЕД/л; АСТ – 53 ЕД/л.

Протокол оперативного вмешательства.

Операция: лапаротомия по Starzl, ревизия органов брюшной полости, гепатэктомия с сохранением ретропеченочного отдела нижней полой веной (НПВ), ортотопическая трансплантация печени по типу «piggy back», дренирование брюшной полости.

Донорская печень помещена в ортотопическую позицию. Сформирован кавакавальный анастомоз между НПВ донора и реципиента по типу «piggy back». Воротная вена (ВВ) пересечена. Выполнена тромбэктомия с помощью зонда Фогарти. Сформирован анастомоз между ВВ донора и реципиента конец в конец нитью Prolen 6/0.

Проведена промывка донорской печени 1000 мл. 0,9% нормотермическим раствором хлорида натрия с дренированием через свободный просвет подпеченочного сегмента донорской нижней полой вены. По окончании промывки, через свободный просвет подпеченочного сегмента донорской нижней полой вены, из её полости взята проба промывной жидкости в количестве 1 мл для определения параметров на газоанализаторе. Получен результат: K+ - 3,7 ммоль/л; Глюкоза – 5,2 ммоль/л. был произведен расчет коэффициента (K) по формуле $K = \text{Glu}/K^+$. $K = 5,2/3,7$. $K = 1,4$.

Полученный коэффициент (K) свидетельствовал о функциональной сохранности донорского органа.

Послеоперационный период:

Максимальные значения: билирубина – 30,8 мкмоль/л; АЛТ – 435 ЕД/л; АСТ – 463 ЕД/л. Это свидетельствовало об отсутствии признаков возникновения ранней дисфункции трансплантата.

5 Индукция иммуносупрессии проводилась препаратом Симулект по рекомендованному протоколу. В последующем терапия трехкомпонентная – Такролимус, Майфортик, стероидные гормональные препараты. Назначение Такролимуса под контролем концентрации.

Нормализация показателей: билирубина – 2 сутки; АЛТ – 15 сутки; АСТ – 7 сутки.
Заключение: Ранний постоперационный период протекал без особенностей.

10 Пациентка была выписана на 19 сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдение в амбулаторном Центре трансплантологии.

В настоящее время нарушения функции трансплантата не выявлены, пациентка получает плановую иммуносупрессивную терапию.

Пример 2.

15 Пациент К. 49 года. М. находился под наблюдением в ФГБУ «РНЦРХТ» с апреля 2019 года.

Из анамнеза: Хронический вирусный гепатит «С» с исходом в цирроз печени. Была проведена трансплантация печени 17.03.2010.

20 02.04.2019 года пациент обратился в ФГБУ «РНЦРХТ» на консультацию и обследование. Был поставлен диагноз: утрата функции пересаженной печени. Child-Pugh C, MELD – 30; Портальная гипертензия: Варикозное расширение вен пищевода Шст; Асцит; Пищеводные кровотечения. Вследствие чего был поставлен в «лист ожидания» на ретрансплантацию печени.

С апреля 2019 года находится в «листе» ожидания ретрансплантации печени.

25 26.03.2020 пациент госпитализирован в клинику РНЦРХТ.

26.03.2020 пациенту была выполнена ортотопическая ретрансплантация печени от посмертного донора.

30 Характеристика донора: М, 53 лет. Причина смерти головного мозга: Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. В реанимационном отделении: до 3 суток; ИМТ – 24,2. Донор соответствовал всем критериям отбора, имел отрицательный эпидемиологический анамнез. По данным клинико-лабораторного обследования и визуальных данных посмертная печень признана пригодной для использования в операции, срочное гистологическое исследование не требуется. Также были соблюдены все временные параметры, касающиеся холодовой и тепловой ишемии.
35 Плановое гистологическое исследование донорской печени – вариант нормы, макровезикулярный стеатоз до 5%.

Консервация донорской печени раствором Кустодиола на протяжении 3 часов 58 минут.

Непосредственно перед операцией реципиенту определяли:

40 Билирубин – 251,7 мкмоль/л; АЛТ – 68 ЕД/л; АСТ – 148 ЕД/л.

Протокол оперативного вмешательства.

Операция: лапаротомия по Starzl, ревизия органов брюшной полости, гепатэктомия с сохранением ретропеченочного отдела нижней полой веной (НПВ), ортотопическая трансплантация печени по типу «piggy back», дренирование брюшной полости.

45 Донорская печень помещена в ортотопическую позицию. Сформирован каваквальный анастомоз между НПВ донора и реципиента по типу «piggy back». Воротная вена (ВВ) пересечена. Выполнена тромбэктомия с помощью зонда Фогарти. Сформирован анастомоз между ВВ донора и реципиента конец в конец нитью Prolen 6/0.

Проведена промывка донорской печени 1000 мл. 0,9% нормотермическим раствором хлорида натрия с дренированием через свободный просвет подпеченочного сегмента донорской нижней полой вены. По окончании промывки, через свободный просвет подпеченочного сегмента донорской нижней полой вены, из её полости взята проба промывной жидкости в количестве 1 мл для определения параметров на газоанализаторе. Получен результат: К+ - 8,4 ммоль/л; Глюкоза – 5,8 ммоль/л.

Был произведен расчет коэффициента (К) по формуле $K = \text{Glu}/K^+$. $K = 5,8/8,4$. $K = 0,69$. Полученный коэффициент (К) свидетельствовал о возможности возникновения РДТ вплоть до первичного нефункционирования.

Послеоперационный период:

Максимальные значения: билирубина – 320,1 мкмоль/л; АЛТ – 2649 ЕД/л; АСТ – 2081 ЕД/л. Это свидетельствовало о возникновении признаков ранней дисфункции трансплантата.

Индукция иммуносупрессии проводилась препаратом Симулект по рекомендованному протоколу. Учитывая значение коэффициента менее 1, принято решение о редукции иммуносупрессии - начало отложено до третьих суток. Майфортин не назначался. Уровень Такролимуса поддерживался на уровне 50% от рекомендованного. Гормональные препараты в полном объеме.

Заключение: послеоперационный период пациента, потребовал редукции иммуносупрессивной терапии. Это реализовалось в финальном восстановлении пересаженной печени

Нормализация показателей: билирубина – 31 сутки; АЛТ – 34 сутки; АСТ – 28 сутки.

Пациент был выписан на 44 сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдение в амбулаторном Центре трансплантологии.

В настоящее время нарушения функции трансплантата не выявлены, пациент получает плановую иммуносупрессивную терапию.

Пример 3.

Пациент В. 39 года. М. находился под наблюдением в ФГБУ «РНЦРХТ» с 09.11.2020.

Из анамнеза: считает себя больным с сентября 2019 г., когда впервые появились периодические боли в эпигастрии, чувство тяжести и дискомфорта в правом подреберье. В августе 2020 года возникла клиника «желтухи». Пациент был госпитализирован в Боткинскую больницу. Был поставлен диагноз хронический вирусный гепатит (ХВГ) «С», цирроз печени класс «С» по Чайлд-Пью. Пациент был направлен на консультацию в «РНЦРХТ».

25.01.2021 года пациент обратился в ФГБУ «РНЦРХТ» на консультацию и обследование. По результатам обследования был поставлен диагноз: хронический вирусный неverifiedированный гепатит с исходом в цирроз печени. Child-Pugh C, MELD – 24; Портальная гипертензия: Варикозное расширение вен пищевода Iст; Асцит. Вследствие чего был поставлен в «лист ожидания» на трансплантацию печени.

11.02.2021 пациент госпитализирован в клинику РНЦРХТ.

11.02.2021 пациенту была выполнена ортотопическая ретрансплантация печени от посмертного донора.

Характеристика донора: Ж, 37 лет. Причина смерти головного мозга: Острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу. В реанимационном отделении: до 7 суток; ИМТ – 31,1 (донор с расширенными критериями). По данным клиничко-лабораторного обследования и визуальных данных посмертная печень признана пригодной для использования в операции, срочное гистологическое исследование не требуется. Также были соблюдены все временные параметры,

касающиеся холодовой и тепловой ишемии. Плановое гистологическое исследование донорской печени – вариант нормы, макровезикулярный стеатоз до 5%.

Консервация донорской печени раствором Кустодиола на протяжении 11 часов 25 минут.

5 Непосредственно перед операцией реципиенту определяли:

Билирубин – 97,6 мкмоль/л; АЛТ – 74 ЕД/л; АСТ – 33 ЕД/л.

Протокол оперативного вмешательства.

Операция: лапаротомия по Starzl, ревизия органов брюшной полости, гепатэктомия с сохранением ретропеченочного отдела нижней полой веной (НПВ), ортотопическая
10 трансплантация печени по типу «piggy back», дренирование брюшной полости.

Донорская печень помещена в ортотопическую позицию. Сформирован каваквальный анастомоз между НПВ донора и реципиента по типу «piggy back». Воротная вена (ВВ) пересечена. Выполнена тромбэктомия с помощью зонда Фогарти. Сформирован анастомоз между ВВ донора и реципиента конец в конец нитью Prolen 6/0.

15 Проведена промывка донорской печени 1000 мл. 0,9% нормотермическим раствором хлорида натрия с дренированием через свободный просвет подпеченочного сегмента донорской нижней полой вены. По окончании промывки, через свободный просвет подпеченочного сегмента донорской нижней полой вены, из её полости взята проба промывной жидкости в количестве 1 мл для определения параметров на газоанализаторе.

20 Получен результат: К+ - 8,1 ммоль/л; Глюкоза – 8,3 ммоль/л. Был произведен расчет коэффициента (К) по формуле $K = \text{Glu} / \text{K}+$. $K = 8,3 / 8,1$. $K = 1$.

Полученный коэффициент (К=1) свидетельствовал о функциональной сохранности донорского органа.

Послеоперационный период:

25 Максимальные значения: билирубина – 98,8 мкмоль/л; АЛТ – 1159 ЕД/л; АСТ – 1413 ЕД/л. Это свидетельствовало об отсутствии признаков возникновения ранней дисфункции трансплантата.

Индукция иммуносупрессии проводилась препаратом Симулект по рекомендованному протоколу. В последующем терапия трехкомпонентная – Такролимус, Майфортик,
30 стероидные гормональные препараты. Назначение Такролимуса под контролем концентрации.

Нормализация показателей: билирубина – 26 сутки; АЛТ – 21 сутки; АСТ – 22 сутки.

35 Заключение: ранний послеоперационный период данного пациента, которому была пересажена печень от донора с расширенными критериями и длительным периодом консервации (более 11 часов) протекал без особенностей. Было выявлено незначительное замедление снижения показателей функции печени. Коррекции терапии не требовалось.

Пациент был выписан переведен на 31 сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдение в амбулаторном Центре трансплантологии. В настоящее время нарушения функции трансплантата не выявлены, пациент получает плановую иммуносупрессивную
40 терапию.

К настоящему времени предлагаемый способ успешно использован при ОТП у 10 реципиентов, при этом у них не наблюдалось развития ранней дисфункции трансплантата. Все реципиентам, у которых коэффициент был ниже 1 была скорректирована послеоперационная терапия.

45 Предлагаемый способ по сравнению с прототипом имеет ряд преимуществ, основным из которых является то, что он позволяет определить состояние ПТ с последующим прогнозированием его функций за счет интраоперационного определения соотношения концентрации калия и глюкозы в промывной жидкости из трансплантата печени до

запуска кровотока. Следует отметить, что применение такого способа в клинической практике позволяет спрогнозировать риск возникновения ранней дисфункции и на самых ранних этапах скорректировать иммуносупрессивные схемы лечения, тем самым предупредив ее дальнейшее развитие.

5 Способ разработан в группе трансплантационной хирургии, отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии «ФГБУ РНЦРХТ» и прошел к настоящему времени клиническую апробацию у 10 реципиентов с положительным результатом.

(57) Формула изобретения

10 Способ прогнозирования риска возникновения ранней дисфункции трансплантата трупной печени, включающий промывание трансплантата печени нормотермическим раствором с последующим определением в полученной промывной жидкости концентрации калия перед запуском кровотока, отличающийся тем, что трансплантат трупной печени промывают 0,9%-ным раствором хлорида натрия в количестве 1000
15 мл и, дополнительно, одновременно с определением концентрации калия (K^+) в полученной промывной жидкости определяют концентрацию глюкозы (Glu), после чего рассчитывают коэффициент (K) по формуле: $K = \text{Glu}/K^+$ и при значении $K < 1$ у реципиента прогнозируют риск возникновения ранней дисфункции трансплантата.

20

25

30

35

40

45