

Значение оксигенации при машинной перфузии почки и печени

М.С. Новрузбеков^{1,2}, А.Г. Балкаров^{1,2,3}, Е.Ю. Аносова^{✉1}, И.В. Дмитриев^{1,2}, Ю.А. Анисимов¹,
Н.С. Журавель¹, Е.В. Клычникова^{1,2}, А.С. Богданова¹, Б.И. Яремин^{1,2}

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

³ ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ»,
115184, Россия, Москва, Большая Татарская ул., д. 30

✉ Автор, ответственный за переписку: Екатерина Юрьевна Аносова, врач-клинический ординатор отделения трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, anosova.kate@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Трансплантация органов является оптимальным решением для пациентов в терминальной стадии многих заболеваний. Для транспортировки и сохранения донорского органа после эксплантации требуются определенные условия, включающие такие факторы, как температура, давление, консервирующий раствор. Все имеющиеся на сегодняшний день методики консервации донорских органов направлены на максимально полное сохранение функционального состояния трансплантата от момента его изъятия до имплантации и реперфузии в организме реципиента.

Цель. Целью этого обзора является обобщение актуальных сведений о результатах проведенных исследований для принятия решения о предпочтительном методе консервации органов.

Материал и методы. Проведен анализ литературных источников на английском и русском языках с 2009 по 2023 год по данной теме в базах PubMed, MEDLINE, Google Scholar. В обзоре освещены результаты доклинических (на животных моделях) и клинических исследований, а также достижения в области машинной перфузии ex-vivo с акцентом на гипотермическую машинную перфузию и модифицированную ее кислородной поддержкой, субнормотермическую машинную перфузию и нормотермическую машинную перфузию.

Результаты. Ежедневный рост количества пациентов, нуждающихся в трансплантации органа, замедляет своевременный подбор и поиск донора. Донорство органов после остановки сердца – это многообещающий шаг в попытке преодолеть несоответствие между количеством пациентов и органов, однако при этом возрастает риск развития раннего повреждения трансплантата. Расширяются критерии отбора доноров и донорских органов, как следствие включаются пожилые доноры и неоптимальные трансплантаты, однако они менее устойчивы к ишемическому повреждению. В связи с этим появляется необходимость в долговременной инфузионной поддержке посредством аппаратной (машинной) перфузии.

Заключение. В последние годы исследования сфокусировались на альтернативных методах консервации, изучая гипотермическую, субнормотермическую и нормотермическую машинную перфузию. Использование машинной перфузии приобрело наибольшее распространение среди трансплантатов почки и показало хороший результат. Предполагается дальнейшее развитие в области изучения и усовершенствования данной методики сохранения органов, позволяющей не только транспортировать, но и улучшить функциональное состояние трансплантата.

Ключевые слова: машинная перфузия, кислородная перфузия, гипотермическая машинная перфузия, трансплантация

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование В соответствии с заключенным Соглашением № 2312-15/22 от «25» марта 2022 года о предоставлении гранта на реализацию научно-практического проекта в сфере медицины: «Применение различных протоколов перфузионной консервации при трансплантации почек и печени»

Для цитирования: Новрузбеков М.С., Балкаров А.Г., Аносова Е.Ю., Дмитриев И.В., Анисимов Ю.А., Журавель Н.С. и др. Значение оксигенации при машинной перфузии почки и печени. *Трансплантология*. 2023;15(4):529–540. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-4-529-540>

© Новрузбеков М.С., Балкаров А.Г., Аносова Е.Ю., Дмитриев И.В., Анисимов Ю.А., Журавель Н.С., Клычникова Е.В., Богданова А.С., Яремин Б.И., 2023

The role of oxygenation in kidney and liver machine perfusion

M.S. Novruzbekov^{1,2}, A.G. Balkarov^{1,2,3}, E.Yu. Anosova^{✉1}, I.V. Dmitriev^{1,2}, Yu.A. Anisimov¹,
N.S. Zhuravel¹, E.V. Klychnikova^{1,2}, A.S. Bogdanova¹, B.I. Yaremin^{1,2}

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997 Russia;

³ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management,
30 Bolshaya Tatarskaya St., Moscow 115184 Russia

✉Corresponding author: Ekaterina Yu. Anosova, Clinical Resident, Physician, Department for Liver Transplantation,
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, anosova.kate@gmail.com

Abstract

Background. Organ transplantation is the optimal decision for patients in the end stage of many diseases. Certain conditions are required for the transportation and preservation of a donor organ after explantation, including factors such as temperature, pressure, and preservative solution. All currently available methods of preservation of donor organs are aimed at maximizing the complete preservation of the functional state of the graft from the moment of its removal to implantation and reperfusion in the recipient's body.

Aim. The purpose of this review is to provide up-to-date information on the results of the studies performed in order to decide on the preferred method of organ preservation.

Material and methods. An analysis of literature sources in English and Russian from 2009 to 2023 on this topic was performed in the databases PubMed, MEDLINE, Google Scholar. The review highlights the results of preclinical (on animal models) and clinical studies, as well as achievements in the field of ex-vivo machine perfusion with an emphasis on machine hypothermic perfusion and modified oxygenated hypothermic machine perfusion, subnormothermic machine perfusion and machine normothermic perfusion.

Results. The daily increase in the number of patients in need of organ transplantation delays the timely selection and search for a donor. Organ donation after cardiac death is a promising step in an attempt to overcome the disbalance between the number of patients and organs, but the risk of developing early graft damage increases. The criteria for selecting donors and donor organs are being expanded, as a result, elderly donors and not-optimal grafts are included, but they are less resistant to ischemic damage. In this connection, there is a need for long-term infusion support through machine perfusion.

Conclusion. In recent years, research has focused on alternative preservation methods, studying hypothermic, subnormothermic and normothermic machine perfusion. The use of machine perfusion has become the most widespread among kidney transplants and has shown good results. Further development is expected in the field of studying and improving this method of organ preservation, which allows not only transporting, but also improving the functional state of the graft.

Keywords: machine perfusion, oxygenated perfusion, hypothermic machine perfusion, transplantation

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING

In accordance with concluded Agreement N 2312-15/22 dated March 25, 2022 on the provision of a grant for the implementation of a Scientific and Practical Project in the field of medicine: "The application of various perfusion preservation protocols in kidney and liver transplantation"

For citation: Novruzbekov MS, Balkarov AG, Anosova EYu, Dmitriev IV, Anisimov YuA, Zhuravel NS, et al. The role of oxygenation in kidney and liver machine perfusion. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(4):529–540. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-4-529-540>

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
ГМП – гипотермическая МП

МП – машинная перфузия
НМП – нормотермическая МП
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СМП – субнормотермическая МП

Введение

Трансплантация органа является единственным радикальным методом лечения хронических заболеваний в терминальных состояниях и с фульминантным развитием [1]. Совершенствование хирургической техники привело к стремительному росту количества операций, и в настоящий момент можно заявлять о том, что трансплантация органов – это рутинная операция [2]. Но этот успех привел к включению в листы ожидания гораздо большего числа пациентов, чем имеется доступных донорских органов. Растущий разрыв между спросом и предложением вызвал рост смертности до трансплантации органа. Вопрос дефицита донорских органов никак не разрешен [3, 4]. Постоянно идет активный поиск новых подходов и способов сохранить или излечить те органы, которые ранее сочли бы непригодными для пересадки. Расширение критериев приемлемости донорских органов – это многообещающий шаг, основной целью которого являются доноры с небьющимся сердцем, доноры старшей возрастной группы и неоптимальные трансплантаты. В статистике GODT около 22% являются донорами с небьющимся сердцем [5], но в данных случаях трансплантаты зачастую имеют сниженный функциональный резерв и, следовательно, менее устойчивы к консервации и реперфузионному повреждению. На первый план выходят такие возможные трудности, как ишемия трансплантата, первично нефункционирующий трансплантат и билиарные осложнения в случае трансплантации печени [6]. Для решения данных проблем рядом авторов представляются на обсуждение методики ранней диагностики, лечения и прогноза приживаемости трансплантата. Один из подобных способов – это машинная перфузия (МП). Вероятно существующие технологии помогут увеличить пул донорских органов и объем трансплантаций соответственно [7].

В литературе приводится множество исследований, сравнивающих защиту от ишемического повреждения посредством использования аппаратной перфузии по сравнению со статической холодной консервацией [8]. Эта методика позволяет оценить и прогнозировать функцию органа, обеспечить перфузию питательными веществами и кислородом, и что немаловажно – увеличить время для транспортировки. Механизм защитных свойств аппаратной перфузии заключается в снижении клеточного метаболизма, поддержании стабильной температуры и давления и постоян-

ной подаче питательных веществ [9]. Добавление кислорода в перфузионный раствор обеспечивает защиту от реперфузионного повреждения. Более того коллектив авторов Уханьского Университета предполагает также улучшение жизнеспособности органов за счет уменьшения спазма сосудов. Возможно имеется связь с поддержанием и восстановлением физиологического состояния сосудистой стенки путем пульсирующей перфузии. Предполагается использование АП с кислородом не только для транспортировки, но и для кратковременного (1–3 часа) лечения трансплантата непосредственно перед имплантацией [10]. Положительной стороной является отсутствие необходимости в транспортировке самого аппарата. Протективные свойства воздействия на трансплантат данного способа были доказаны в ряде исследований и являются очень привлекательной идеей, но нуждаются в дальнейшем изучении [11].

Первые клинические испытания гипотермической МП (ГМП) зарегистрированы в 2010 году у маргинальных доноров с бьющимся сердцем [12]. К настоящему моменту имеется 7 проспективных клинических исследований с результатами 1-летней выживаемости трансплантатов, обработанных ГМП, результаты варьируют от 80,6 до 97% [13].

Таким образом, у МП есть ряд преимуществ, некоторые из которых еще ждут подтверждений и исследований. Тем не менее, суть метода МП заключается в хранении органа с контролируемым давлением и температурой, а также фильтрованием, рециркулированием раствора и оксигенированием [14]. Современный аппарат небольших размеров, портативен, автономный, что предоставляет возможности для транспортировки. По механизму – это контур для рециркуляции перфузирующего раствора с контролируемым давлением и температурой. Такой непрерывный поток обеспечивает лучшее пропитывание тканей органа консервирующим раствором, а также доставку кислорода и питательных веществ при необходимости. Ко всему тому имеется возможность постоянного контроля биохимических показателей и безопасного увеличения времени хранения [15]. Для определения жизнеспособности и функционального состояния во время МП могут быть оценены различные специфические для конкретного органа показатели, например сосудистое сопротивление, эластичность, давление [16]. Однако прогностическая

ценность все еще нуждается в доказательстве в будущих исследованиях.

История

С начала XX века ведутся поиски способа сохранения органа вне организма. В 1935 году A. Carrel совместно с C.A. Lindbergh стали изобретателями первой доступной машины для перфузии органа с поддерживающимся постоянным давлением и подачей питательных веществ [17]. В методике Карреля существовали такие технические недостатки, как отсутствие достаточного обеспечения кислородом, поддержка стабильной температуры и вероятность инфекции. Ненадолго снизился интерес к продолжению работ в данном направлении, но впоследствии с развитием трансплантологии данная методика нашла свое клиническое применение [18]. Так, первая МП введена в клиническую практику трансплантации почек в 1960-х годах. Ее основной целью было увеличение времени для транспортировки органа, в качестве раствора для перфузии использовалась донорская плазма. Однако после открытия F. Belzer и J. Southard раствора (UW) для статической холодовой перфузии, которая является более простым и надежным методом сохранения трансплантата, необходимость в МП снизилась [19]. Статическая холодовая консервация до настоящего времени – это эффективный и безопасный способ транспортировки органов, который используется по всему миру [20]. Но по причине нехватки донорских органов и вынужденного использования органов с расширенными критериями отбора следующим шагом в истории развития МП стали попытки использовать аппарат не столько для транспортировки, сколько для лечения и диагностики каких-либо повреждений трансплантата [21]. Экспериментальные исследования показали, что МП помогает защитить орган от ишемического воздействия. Первое такое клиническое исследование было описано J.V. Guarrega в 2009 году с выборкой 20 пациентов, перенесших трансплантацию печени, от доноров с небыющим сердцем [22]. МП проводили в среднем в течение 4 часов, в процессе перфузии анализировали показатели печеночных ферментов. Авторы заявляли об отсутствии таких последствий, как отторжение трансплантата либо других серьезных дисфункций органа, также не последовало сосудистых и билиарных осложнений [23]. Процедура была сочтена перспективным решением проблем с неоднозначными донорскими органами, требующими

дополнительной диагностики. Последовавшее далее исследование F. Dutkowski et al. с медианой наблюдения 448, 528 и 1530 дней для печени от донора с небыющим сердцем, сохраненной с помощью ГМП с кислородом, печени от донора с небыющим сердцем МП без кислорода и печени от донора со смертью мозга соответственно продемонстрировало впечатляющие результаты работы МП с кислородом [23]. Авторы заявляют, что эффект МП с кислородом зависит от насыщения перфузата кислородом, также недавние экспериментальные исследования на печени свиней с использованием дезоксигенированных и оксигенированных растворов для перфузии указывают на этот факт. Тем не менее в контрольных точках упомянутого выше исследования было зафиксировано улучшение ряда биохимических и клинических показателей после 1-летнего наблюдения. Наиболее четким показателем для оценки сохранности трансплантата являются биохимические маркеры [24]. Так, печень, обработанная ГМП с кислородом, продемонстрировала меньшее высвобождение печеночных ферментов после реперфузии по сравнению с неперфузированной печенью (пик аланинаминотрансферазы (АЛТ) 1239 против 2065 ед/л, пик аспартатаминотрансферазы (АСТ) 1808 против 2848 ед/л, пик билирубина 44 против 109 ммоль/л). И у данных пациентов выявлялась меньшая ранняя дисфункция трансплантата [25].

На сегодняшний момент после стольких лет изучения области МП можно заявлять о том, что данный метод представляет собой перспективный способ оптимизации работы органов ex-vivo перед имплантацией реципиенту, однако весь потенциал методики может быть раскрыт в дальнейших клинических исследованиях. Ключевым моментом использования МП является поддержание органа вне организма в условиях аэробного метаболизма, что имеет преимущество в сравнении с анаэробным статическим холодовым хранением. Анаэробный метаболизм в свою очередь приводит к истончению клеточных мембран и повышению риска повреждения ткани органа [25, 26].

Растущий интерес к оценке функциональной целостности органа и успешности реперфузии, включая приживление трансплантата, обусловил появление новых исследований, посвященных изучению значения перфузионных параметров для этой цели. По данным изученной литературы определяется несколько видов МП донорских органов, различающихся по температурному

режиму и наличию или отсутствию оксигенации раствора:

- ГМП в температурном диапазоне от 0 до +10°C без насыщения перфузата кислородом или с насыщением кислородом (гипотермическая оксигенированная перфузия),
- медиатермическая МП (ММП) от +10 до +20°C,
- субнормотермическая МП (СМП) от +20 до +25°C,
- нормотермическая МП (НМП) от +35 до +38°C.

Помимо времени и температуры проведения МП состав перфузата существенно различается в разных методиках. Если НМП или СМП требует присутствия эритроцитов или искусственных переносчиков кислорода, то технологии холодной перфузии зависят от количества растворенного кислорода в перфузате.

Гипотермическая машинная перфузия

Более нескольких десятилетий проведено, изучая вопросы влияния гипотермии на сохранность трансплантата вне организма и различные модели этой методики. ГМП сочетает в себе низкую температуру (0–10°C) с коллоид содержащим консервирующим раствором, что направлено на замедление клеточного метаболизма [27]. Аппарат представляет собой герметичную стерильную конструкцию с постоянно поддерживаемой стабильной температурой и давлением. Существует множество зарегистрированных моделей аппаратов гипотермической перфузии, например Kidney Assist Device (Organ Assist BV, Groningen, The Netherlands) и Airdrive (AD). Такие системы состоят из одноразового контейнера для органа, насоса, оксигенатора с баллоном, батареи и панели управления, вся конструкция находится в коробке со льдом для обеспечения гипотермического состояния от -4 до 10°C, рассчитанной не более чем на 24 часа [27, 28]. Насос работает с регулируемым давлением около 30 мм рт.ст. с пульсовой волной около 60 уд./мин. Устройство портативно, что не несет трудностей в транспортировке органа от одного центра в другой, где будет выполняться имплантация. Такие параметры, как температура, сосудистое сопротивление и давление ежеминутно фиксируются. Клинические испытания ГМП почек на животных моделях описывают уменьшение повреждения почечных канальцев, повышенный клиренс и меньший окислительный стресс [28]. В сравнительных исследованиях на людях при

трансплантации печени в контрольных группах отмечался более низкий уровень биохимических показателей, а именно сывороточного лактата, АЛТ, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, протромбинового времени и общего билирубина, а также отсутствие билиарных осложнений, сокращение времени нахождения в стационаре. Следует отметить, что при любой машинной консервации печени при низких температурах необходимо строго избегать слишком высоких перфузионных давлений, чтобы предотвратить напряжение эндотелия с последующим повреждением [28, 29].

Исследование, анализировавшее более 90 000 трансплантатов почек, показало в сравнении со стандартным хранением в холодильнике, что при времени консервации дольше 6 часов наблюдается значительный положительный эффект в отношении ГМП [29]. Несмотря на очевидные плюсы данной методики, опубликовано одно исследование, сообщающее негативные результаты ГМП. Исследование было проведено на свиных почках и описывало три группы: классическая статическая холодная перфузия, ГМП в течение 18 часов и 4 часовая ГМП. Негативный эффект заключался в повреждении эндотелия и развитии отека, данный эффект зависит от длительности перфузии и величины давления. W. Gomez на 93 трансплантатах почки доказал связь давления во время перфузии с последующим функционированием органа. Измерения проводились посредством доплерографии [30]. Последующие исследования должны ответить на вопрос – насколько данная методика восстанавливает неоптимальные трансплантаты.

Гипотермическая машинная перфузия с кислородом

Наиболее подходящий метод введения кислорода – это активная оксигенация перфузата. В ряде исследований перфузированная кислородом печень показала более низкое высвобождение печеночных ферментов по сравнению с контрольной группой при обычном статическом гипотермическом хранении с такой же продолжительностью консервации. Проведенные исследования демонстрируют снижение скорости метаболизма в гипотермическом состоянии с продолжающимся потреблением кислорода [30, 31]. Для оптимального восстановления и уменьшения реперфузионного повреждения трансплантат следует первоначально перфузировать при низких температурах, позволяющих восстановить клеточ-

ный гомеостаз при защитном гипотермическом эффекте. Авторами из Нидерландов было проанализировано 10 трансплантаций с участием МП, обогащенной кислородом, и 20 пациентов из контрольной группы. Введение перфузионной жидкости, насыщенной кислородом, производилось с помощью мембранных оксигенаторов при скорости потока 100% кислорода 500 мл/мин, парциальное давление составляло при этом не менее 450 мм рт.ст. [31]. Авторами были выбраны вторичные конечные точки – показатели выживаемости трансплантата в течение 1 года, техническая безопасность МП, микробиологическое тестирование перфузионной жидкости и сывороточные маркеры повреждения и функции гепатобилиарной системы. Пиковые уровни АЛТ в сыворотке крови через 1 неделю были ниже у реципиентов печени, сохраненной с помощью МП с кислородом, чем в контрольной группе. Существенных различий в функционировании, времени пребывания в клинике и послеоперационных осложнениях не наблюдалось. МП с кислородом по приведенному выше исследованию заявляется авторами как процедура безопасная и осуществимая, которая обеспечивает лучшую сохранность трансплантатов печени и приводит к уменьшению ишемически-реперфузионного повреждения и улучшению функции трансплантата на ранних стадиях [32]. Другое исследование под руководством М. Ravaoli показало, насколько ГМП с кислородом эффективна и безопасна как при трансплантации печени, так и почек. Согласно этой методике, перфузия осуществлялась в два этапа: первый – отмывка раствором с кислородом в течение 30–40 минут, второй – рециркуляция до имплантации. В настоящий момент проводится многоцентровое рандомизированное клиническое исследование (РКИ), направленное на изучение свойств и положительных сторон доимплантационной МП после статической гипотермической перфузии. Но в условиях отсутствия других РКИ все же остается неизвестным точное содержание кислорода, необходимое и достаточное для сохранения трансплантата [33, 34].

Субнормотермическая машинная перфузия

При температуре хранения и транспортировки трансплантата в пределах $+15 - +30^{\circ}\text{C}$ достоверно отсутствует потенциальная возможность повреждений, связанных с гипотермией, а также с перепадами температур во время реперфузии после эксплантации. Эта теория возникла еще в 1990-х годах, L. Brazil и его коллеги изучи-

ли сохранение почечного трансплантата собак при температурах, близких к физиологическим. При температуре $+32^{\circ}\text{C}$ и давлении 35 мм рт.ст. трансплантаты консервировались от 4 до 7 часов, после чего реимплантировались. Отторжения не последовало, функция почек была сохранной [33]. Авторы сочли субнормотермическую перфузию возможной альтернативой гипотермической консервации, однако клинических исследований на людях, подтверждающих эту теорию, до сих пор не проводилось, поэтому судить о применимости и эффективности данного способа пока нет возможности. В 2014 году D.P. Hoyer et al. исследовали СМП на модели свиньи. После 30-минутной тепловой ишемии почечные трансплантаты восстанавливали и подвергали 7-часовой статической холодовой консервации, оксигенированной ГМП или СМП. Перфузионное давление для ГМП составляло 30 мм рт.ст., для СМП – 40 мм рт.ст. Оценка на реперфузионном устройстве с перфузией кровью показала значительно более высокий кровоток, мочеотделение и улучшение клиренса креатинина для трансплантатов, сохраненных с помощью СМП, с более высокой структурной целостностью. Помимо стандартной технологии существует СМП с контролируемым кислородным согреванием [34]. При данной методике температура постепенно увеличивается в течение нескольких часов, также одновременно происходит перфузия кислородом. Проведенное исследование на лабораторных животных показывает хорошие результаты в отношении СМП с кислородным подогреванием в сравнении со стандартной СМП. Остаются нерешенными вопросы скорости и высоты увеличения температуры, на которые пытались ответить пилотные исследования, проведенные на лабораторных крысах. Авторами было обнаружено, что при нагревании выше 20°C не последовало терапевтического эффекта, но все же имеется необходимость в дополнительных исследованиях на более крупных животных.

Нормотермическая машинная перфузия

Непрерывная нормотермическая перфузия проводится в температурных пределах от 35 до 38°C , обеспечивая трансплантат питательными веществами и кислородом. Данная методика нашла свое клиническое применение, правда не столь широкое, как предыдущие описанные температурные режимы. Впервые НМП была использована в Испании для органов от доноров с небьющимся сердцем в качестве меры

предотвращения теплового ишемического повреждения. Первое исследование трансплантации печени, обработанной НМП, было опубликовано R. Rawikumar et al. в 2016 году [33, 34]. Авторы сообщили о безопасности и осуществимости данного температурного режима, так как это позволило успешно сохранить печень, которая не перенесла бы гипотермической консервации. Результат был представлен на группе из 20 пациентов, не было определено существенных различий со статическим холодным хранением. НМП предполагает восстановление нормальных клеточных процессов, одновременно облегчая оценку жизнеспособности. Очевидный положительный момент именно данного метода базируется на концепции предотвращения длительных периодов охлаждения, которые могут спровоцировать повреждение клеток. В описанных исследованиях в серии из 6 пациентов, получивших трансплантаты печени, обработанные НМП до имплантации, осложнений не наблюдалось, и было обнаружено значительное снижение ранней дисфункции аллотрансплантата по сравнению с сопоставляемой контрольной группой. Контролируемое согревание органа может улучшить функциональную и структурную целостность при трансплантации, вероятно за счет сохранения целостности клеточной мембраны и восполнения запасов аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Роль АТФ в сохранности трансплантата печени уже была неоднократно доказана наличием корреляции между хорошим исходом трансплантации и уровнем АТФ. Еще одно преимущество НМП – это тестирование жизнеспособности трансплантата в физиологичной среде и температуре. Однако основы положительного эффекта данной методики еще нуждаются в изучении не только на органах с расширенными критериями, но и на оптимальных трансплантатах.

Обсуждение

Нехватка донорских органов приводит к повышенному интересу и поиску наиболее подходящей модели консервации и транспортировки. Повсеместно превалирует метод статической гипотермической перфузии, который демонстрирует стабильные результаты. Тем не менее сохранение трансплантатов с помощью МП имеет ряд преимуществ перед статической холодной консервацией. Классический способ хранения донорского трансплантата – это гипотермическое состояние. В состоянии низких температур

замедляются все процессы жизнедеятельности, что позволяет увеличить время от эксплантации до имплантации органа. С момента зарождения трансплантологии статическая холодная перфузия нашла широкое применение и до настоящего времени является наиболее распространенным методом, однако МП имеет ряд преимуществ над данной методикой. Вначале МП была изобретена для длительного сохранения органа ex-vivo, после чего ненадолго была забыта, а в последние годы снова окружена интересом со стороны трансплантологического сообщества. Перфузия трансплантата при помощи аппарата вновь введена в клиническую практику, в основном для органов от доноров с небьющимся сердцем для предотвращения и прогноза ишемического повреждения [35]. Несмотря на то что метаболическая активность органа в условиях консервации замедляется, полностью жизнедеятельность не останавливается, это приводит к необходимости в кислородном потоке. Гипотермическая перфузия с кислородом сохраняет орган, дополнительно поддерживая в нем аэробный метаболизм, что оптимизирует процесс консервации [36]. В ходе исследований, направленных на изучение ГМП, было обнаружено, что добавление перфузии кислородом, в особенности непосредственно перед имплантацией реципиенту, улучшает функцию органа и увеличивает протективные свойства от повреждений на примере трансплантатов печени и почек. А именно 1–2 часа МП после статического холодного хранения восстанавливает утраченные функции и предотвращает развитие или замещает уже сформировавшиеся участки ишемических повреждений. Нерешенные вопросы остаются в направлении кислородной перфузии, возможно на них ответят будущие клинические исследования [37].

Довольно интересная концепция предотвращения холодного повреждения трансплантата нашла свое отражение в нормотермических и субнормотермических режимах МП [38]. Однако данные температурные режимы перфузии показали не столь впечатляющие результаты, как гипотермический. Методика СМП с кислородным согреванием вызывает интерес у трансплантологического сообщества, но исследований данной тематики недостаточно для формирования определенного мнения.

Подавляющее большинство клинических исследований – это ретроспективные оценки новых методов консервации, демонстрирующие в основном их выполнимость. Поэтому соответству-

ющие выводы получить сложно. В 2018 году было завершено только одно РКИ [1]. В этом исследовании авторы сравнивали нормотермическое машинное сохранение печени с обычным хранением в холоде, а в качестве первичной конечной точки выбрали пиковый уровень АСТ, который, однако, является неоднозначным и неисчерпывающим показателем повреждения печени после трансплантации.

Заключение

В данном обзоре обобщены результаты доклинических (на животных моделях) и клинических исследований, а также освещены достижения в области машинной перфузии *ex vivo* с акцентом на гипотермическую машинную перфузию и модифицированную кислородной поддержкой гипотермической машинной перфузии, субнормотермическую машинную перфузию и нормотермическую машинную перфузию. Обзор дает актуальное представление о текущей опубликованной литературе по состоянию вопросов машинной перфузии и предпочтительных методах ее проведения. Были сравнены различные стратегии консервации для улучшения неоптимальных трансплантатов. Большинство авторов сходятся во мнении, что машинная перфузия позволяет снизить риски развития раннего отторжения и ишемии трансплантата, а также диагностировать повреждения и дисфункции на раннем этапе до имплантации органов. Оценка жизне-

способности во время гипотермической машинной перфузии практически не изучена, для определения ее ценности как инструмента прогнозирования исхода трансплантации необходимы данные крупных клинических исследований.

Также ведутся споры о необходимости активной оксигенации, например, с помощью оксигенатора в условиях гипотермии, хотя идеальное содержание кислорода неизвестно.

Таким образом, основным назначением машинной перфузии является оценка и реабилитация трансплантатов перед операцией, что позволяет улучшить функциональную и структурную целостность органов, и как итог повысить доступность трансплантации. Считается, что польза машинной перфузии обусловлена выведением токсичных продуктов и обеспечением энергетических субстратов. Однако оптимальные условия машинной перфузии, такие как температура, раствор перфузата, характеристики цепи и время проведения, неизвестны. По этой причине необходимо дальнейшее изучение вопросов методов динамической консервации. Оптимальная система машинной перфузии еще остается нерешенным вопросом, на который проведенные в будущем клинические исследования должны ответить. Представляется вероятным, что существующие технологии консервации должны быть усовершенствованы в соответствии с требованиями в развивающейся области сохранения и кондиционирования трансплантатов.

Список литературы/References

1. Ceresa CDL, Nasralla D, Coussios CC, Friend PJ. The case for normothermic machine perfusion in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2018;24(2):269–275. PMID: 29272051 <https://doi.org/10.1002/lt.25000>
2. Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I, et al. First comparison of hypothermic oxygenated perfusion versus static cold storage of human donation after cardiac death liver transplants: an international-matched case analysis. *Ann Surg.* 2015;262(5):764–770. PMID: 26583664 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001473>
3. Ravaioli M, De Pace V, Angeletti A, Comai G, Vasuri F, Baldassarre M, et al. Hypothermic oxygenated new machine perfusion system in liver and kidney transplantation of extended criteria donors: first Italian clinical trial. *Sci Rep.* 2020;10(1):6063. Erratum in: *Sci Rep.* 2020;10(1):14658. PMID: 32269237 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62979-9>
4. Schlegel A, Muller X, Dutkowski P. Machine perfusion strategies in liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2019;8(5):490–501. PMID: 31673538 <https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.04.04>
5. Those [2023] data are based on the Global Observatory on Donation and Transplantation (GODT) data, produced by the WHO-ONT collaboration. Available at: <https://www.transplant-observatory.org/> [Accessed September 28, 2023].
6. Luer B, Koetting M, Efferz P, Minor T. Role of oxygen during hypothermic machine perfusion preservation of the liver. *Transpl Int.* 2010;23(9):944–950. PMID: 20210932 <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01067.x>
7. Hamar M, Selzner M. Ex-vivo machine perfusion for kidney preservation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018;23(3):369–374. PMID: 29697462 <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000524>
8. Schlegel AA, Kalisvaart M, Muiesan P. Machine perfusion in liver transplantation: an essential treatment or just an expensive toy? *Minerva Anesthesiol.* 2018;84(2):236–245. PMID: 28726360 <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.17.12016-X>
9. Jochmans I, Akhtar MZ, Nasralla D, Kocabayoglu P, Boffa C, Kaiser M, et al. Past, present, and future of dynamic kidney and liver preservation and resuscitation. *Am J Transplant.* 2016;16(9):2545–2555. PMID: 26946212 <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.17.12016-X10.1111/ajt.13778>
10. Minor T, von Horn C, Paul A. Role of temperature in reconditioning and evaluation of cold preserved kidney and liver grafts. *Curr Opin Organ Transplant.* 2017;22(3):267–273. PMID: 28266940 <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000402>
11. Hameed AM, Pleass HC, Wong G, Hawthorne WJ. Maximizing kidneys for transplantation using machine perfusion: from the past to the future: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(40):e5083. PMID: 27749583 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005083>
12. Гуляев В.А., Журавель С.В., Новрузбеков М.С., Олисов О.Д., Луцык К.Н., Минина М.Г. и др. Увеличит ли аппаратная перфузия печени количество донорских органов, пригодных для трансплантации? *Трансплантология.* 2018;10(4):308–326. Gulyaev VA, Zhuravel SV, Novruzbekov MS, Olisov OD, Lutsyk KN, Minina MG, et al. Will the machine perfusion of the liver increase the number of donor organs suitable for transplantation? *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2018;10(4):308–326. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-4-308-326>
13. Zhong Z, Lan J, Ye S, Liu Z, Fan L, Zhang Y, et al. Outcome improvement for hypothermic machine perfusion versus cold storage for kidneys from cardiac death donors. *Artif Organs.* 2017;41(7):647–653. PMID: 28703374 <https://doi.org/10.1111/aor.12828>
14. Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Odeh-Ramadan R, Kinkhabwala M, Goldstein MJ, et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant.* 2010;10(2):372–381. PMID: 19958323 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02932.x>
15. Schlegel A, Kron P, Dutkowski P. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016;21(3):308–314. PMID: 26918882 <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000303>
16. van Rijn R, Karimian N, Matton APM, Burlage LC, Westerkamp AC, van den Berg AP, et al. Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. *Br J Surg.* 2017;104(7):907–917. PMID: 28394402 <https://doi.org/10.1002/bjs.10515>
17. Carrel A, Lindbergh CA. The culture of whole organs. *Science.* 1935;81:621–623. <https://doi.org/10.1126/science.81.2112.621>
18. Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M, Muellhaupt B, Perera M, Isaac J, et al. Outcomes of liver transplantations from donation after circulatory death (DCD) treated by hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) before implantation. *J Hepatol.* 2019;70(1):50–57. PMID: 30342115 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.005>
19. Hosgood SA, Saeb-Parsy K, Wilsson C, Callaghan C, Collett D, Nicholson ML. Protocol of a randomised controlled, open-label trial of ex vivo normothermic perfusion versus static cold storage in donation after circulatory death renal transplantation. *BMJ Open.* 2017;7(1):e012237. PMID: 28115329 <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012237>
20. van Golen RF, Reiniers MJ, Vriscokoop N, Zuurbier CJ, Olthof PB, van Rheenen J, et al. The mechanisms and physiological relevance of glycocalyx degradation in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(7):1098–1118. PMID: 24313895 <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5751>
21. Iskender I, Cosgun T, Arni S, Trinkwitz M, Fehlings S, Cesarovic N, et al. Cytokine filtration modulates pulmonary metabolism and edema formation during ex vivo lung perfusion. *J Hear Lung Transplant.* 2017;S1053–2498(17)31802–31808. PMID: 28587802 <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.05.021>
22. Reiniers MJ, van Golen RF, van Gulik TM, Heger M. Reactive oxygen and nitrogen species in steatotic hepatocytes: a molecular perspective on the pathophysiology of ischemia-reperfusion injury in the fatty liver. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(7):1119–1142. PMID: 24294945 <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5486>
23. Tang D, Kang R, Zeh HJ, Lotze MT. High-mobility group box 1, oxidative stress, and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(7):1315–1335. PMID: 20969478 <https://doi.org/10.1089/>

ars.2010.3356

24. Dutkowski P, Krug A, Krysiak M, Dünschede F, Seifert JK, Junginger T. Detection of mitochondrial electron chain carrier redox status by transhepatic light intensity during rat liver reperfusion. *Cryobiology*. 2003;47(2):125–142. PMID: 14580847 <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2003.08.004>
25. Brockmann J, Reddy S, Coussios C, Pigott D, Guirriero D, Hughes D, et al. Normothermic perfusion: a new paradigm for organ preservation. *Ann Surg*. 2009;250(1):1–6. PMID: 19561463 <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181a63c10>
26. Schlegel A, Graf R, Clavien PA, Dutkowski P. Hypothermic oxygenated perfusion (HoPe) protects from biliary injury in a rodent model of DCD liver transplantation. *J Hepatol*. 2013;59(5):984–991. PMID: 23820408 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.06.022>
27. Mergental H, Perera MP, Laing RW, Muiesan P, Isaac JR, Smith A, et al. Transplantation of declined liver allografts following normothermic ex-situ evaluation. *Am J Transplant*. 2016;16(11):3235–3245. PMID: 27192971 <https://doi.org/10.1111/ajt.13875>
28. Hoyer DP, Gallinat A, Swoboda S, Wohlschlaeger J, Rauen U, Paul A, et al. Influence of oxygen concentration during hypothermic machine perfusion on porcine kidneys from donation after circulatory death. *Transplantation*. 2014;98(9):944–950. PMID:

- 25369373 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000379>
29. Kaushik D, Roychoudhury A. Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS-scavengers during environmental stress in plants. *Front Environ Sci*. 2014;2:53. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2014.00053>
30. Monbaliu D, Vekemans K, De Vos R, Brassil J, Heedfeld V, Qiang L, et al. Hemodynamic, biochemical, and morphological characteristics during preservation of normal porcine livers by hypothermic machine perfusion. *Transplant Proc*. 2007;39(8):2652–2658. PMID: 17954200 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.08.009>
31. Zhang J, Wang X, Vikash V, Ye Q, Wu D, Liu Y, et al. ROS and ROS-Mediated cellular signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:4350965. PMID: 26998193 <https://doi.org/10.1155/2016/4350965>
32. Dirkes MC, Post IJH, Heger M, van Gulik TM. A novel oxygenated machine perfusion system for preservation of the liver. *Artif Organs*. 2013;37(8):719–724. PMID: 23614839 <https://doi.org/10.1111/aor.12071>
33. da Silvaco FL, Teixeira RKC, Yamaki VN, Valente AI, Silva AMF, Brito MVH, et al. Remote ischemic conditioning temporarily improves antioxidant defense. *J Surg Res*. 2015;200(1):105–109. PMID: 26316445 <https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.07.031>
34. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y,

- Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010;464:104–107. PMID: 20203610 <https://doi.org/10.1038/nature08780>
35. Hausenloy DJD, Yellon DDM. The therapeutic potential of ischemic conditioning: an update. *Nat Rev*. 2011;8(11):619–629. PMID: 21691310 <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.85>
36. Hausenloy DJ, Iliodromitis EK, Andreadou I, Papalois A, Gritsopoulos G, Anastasiou-Nana M, et al. Investigating the signal transduction pathways underlying remote ischemic conditioning in the porcine heart. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012;26(2):87–93. PMID: 22207395 <https://doi.org/10.1007/s10557-011-6364-y>
37. Jamieson RW, Zilvetti M, Roy D, Hughes D, Morovat A, Coussios CC, et al. Hepatic steatosis and normothermic perfusion-preliminary experiments in a porcine model. *Transplantation*. 2011;92(3):289–295. PMID: 21681143 <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318223d817>
38. Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, Butler AJ, Currie IS, Perera MTPR, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death – the United Kingdom experience. *Am J Transplant*. 2014;14(12):2846–2854. PMID: 25283987 <https://doi.org/10.1111/ajt.12927>

Информация об авторах

**Мурад Сафтарович
Новрузбеков**

д-р мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; заведующий и профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>, NovruzzbekovMS@sklif.mos.ru

15% – разработка концепции и дизайна исследования, утверждение итогового варианта рукописи

**Аслан Галиевич
Балкаров**

канд. мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; заведующий организационно-методическим отделом по трансплантологии ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-1396-7048>, BalkarovAG@sklif.mos.ru

15% – разработка концепции и дизайна исследования

**Екатерина Юрьевна
Аносова**

врач-клинический ординатор отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-0241-1298>, anosova.kate@gmail.com

10% – обзор литературы и написание текста

**Илья Викторович
Дмитриев**

д-р мед. наук, заведующий отделением трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-5731-3310>, DmitrievIV@sklif.mos.ru

10% – сбор данных и их анализ

**Юрий Андреевич
Анисимов**

канд. мед. наук, врач-хирург отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-3041-7478>, AnisimovYA@sklif.mos.ru

10% – сбор данных и их анализ, редакция текста статьи

**Никита Сергеевич
Журавель**

канд. мед. наук, врач-хирург отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-0156-2107>, ZhuravelNS@sklif.mos.ru

10% – анализ информации

**Елена Валерьевна
Клычникова**

канд. мед. наук, заведующая научной клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры общей патологии медико-биологического факультета ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-3349-0451>, KlychnikovaEV@sklif.mos.ru

10% – написание выводов, редакция текста

**Алина Сергеевна
Богданова**

врач клинико-диагностической лаборатории, младший научный сотрудник клинико-биохимической лаборатории экстренных методов исследования, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-6608-8493>, BogdanovaAS@sklif.mos.ru

10% – анализ информации, оформление статьи

**Борис Иванович
Яремин**

доц., канд. мед. наук, врач-хирург отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-5889-8675>, YareminBI@sklif.mos.ru

10% – написание выводов, редакция текста статьи

Information about the authors

Murad S. Novruzbekov	Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Head and Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, https://orcid.org/0000-0002-6362-7914 , NovruzbekovMS@sklif.mos.ru 15%, development of the study concept and design, approval of the final version of the manuscript
Aslan G. Balkarov	Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Organizational and Methodological Department for Transplantology, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, https://orcid.org/0000-0002-1396-7048 , BalkarovAG@sklif.mos.ru 15%, development of the study concept and design
Ekaterina Yu. Anosova	Clinical Resident, Physician, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-0241-1298 , anosova.kate@gmail.com 10%, literature review and text writing
Ilya V. Dmitriev	Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, https://orcid.org/0000-0002-5731-3310 , DmitrievIV@sklif.mos.ru 10%, data collection and analysis
Yuriy A. Anisimov	Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Scientific Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-3041-7478 , AnisimovYA@sklif.mos.ru 10%, data collection and analysis, editing the text of the article
Nikita S. Zhuravel	Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Scientific Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-0156-2107 , ZhuravelNS@sklif.mos.ru 10%, information analysis
Elena V. Klychnikova	Cand. Sci. (Med.), Head of the Scientific Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Investigation Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor at the Department of General Pathology, Faculty of Medicine and Biology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, https://orcid.org/0000-0002-3349-0451 , KlychnikovaEV@sklif.mos.ru 10%, writing conclusions, text editing writing conclusions, text editing
Alina S. Bogdanova	Clinical Diagnostic Laboratory Physician Junior Researcher, Clinical and Biochemical Laboratory of Emergency Investigation Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-6608-8493 , BogdanovaAS@sklif.mos.ru 10%, information analysis, article design
Boris I. Yaremin	Assoc. Prof., Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, https://orcid.org/0000-0001-5889-8675 , YareminBI@sklif.mos.ru 10%, writing conclusions, editing the text of the article

Статья поступила в редакцию 15.09.2023;
одобрена после рецензирования 22.09.2023;
принята к публикации 27.09.2023

The article was received on September 15, 2023;
approved after reviewing September 22, 2023;
accepted for publication September 27, 2023