

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 616.36-089.843

Поступила в редакцию 28.10.2017
Received 28.10.2017

О. О. Руммо, Д. Ю. Ефимов, А. Е. Щерба, А. М. Дзядзько

9-я городская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

Аннотация. В статье изложены результаты многолетних научных исследований, на основании которых разработаны и внедрены в практику уникальные технологии, позволяющие снизить частоту послеоперационных осложнений и улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени в терминальной стадии, опухолями печени, а также с фульминантной печеночной недостаточностью.

Ключевые слова: трансплантация печени, ишемически-реперфузионное повреждение, инновационные технологии

Для цитирования: Трансплантационные технологии в лечении заболеваний печени у взрослых и детей / О. О. Руммо [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 17–27.

O. O. Rummo, D. J. Efimov, A. E. Shcherba, A. M. Dzyadzko

9th City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

TRANSPLANT TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF LIVER DISEASES OF ADULTS AND CHILDREN

Abstract. This article presents the results of long-term research on the basis of which unique technologies have been developed and implemented which one allowed to reduce the frequency of postoperative complications and to improve long-term results of treatment of patients with chronic liver diseases at the terminal stage, liver tumors, and fulminant hepatic failure.

Keywords: liver transplantation, ischemic reperfusion injury, new technologies

For citation: Rummo O. O., Efimov D. J., Shcherba A. E., Dzyadzko A. M. Transplant technologies in the treatment of liver diseases of adults and children. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 17–27 (in Russian).

Введение. Проблема лечения пациентов с терминальными стадиями приобретенных хронических диффузных и врожденных метаболических заболеваний печени, первичных и вторичных опухолевых заболеваний гепатобилиарной системы, а также врожденных аномалий желчевыводящих протоков на протяжении последних десятилетий остается одной из самых актуальных в современной хирургии органов брюшной полости. Ежегодно в мире от этих заболеваний умирают несколько миллионов человек, в основном трудоспособного возраста [1, 2].

Единственным радикальным методом лечения этих пациентов на сегодняшний день является трансплантация печени. Несмотря на то что основные этапы трансплантации печени разработаны в 1960–1980 гг., она по-прежнему относится к одному из самых сложных и травматичных оперативных вмешательств на органах брюшной полости. Это связано как с техническими трудностями, обусловленными необходимостью осуществлять сложные и точные манипуляции в «неудобных» условиях, так и с необходимостью проводить анестезиологическое обеспечение, периоперационную интенсивную терапию у тяжелых и крайне тяжелых пациентов и осуществлять ведение в послеоперационном периоде. Поэтому успешный результат после этой операции во многом зависит не только от квалификации мультидисциплинарной врачебной команды (хирургов, анестезиологов, реаниматологов, медицинских сестер, интраскопистов, врачей лабораторной диагностики, интервенционных радиологов, эпидемиологов и др.), но и от принятия целого ряда мер организационного характера, направленных на создание службы трансплантации органов и проведения научных исследований, посвященных актуальным проблемам гепатологии и трансплантологии [3, 4].

Для улучшения качества выполнения операций по трансплантации печени проведены научные исследования с целью изучения характера патобиологических изменений, происходящих в желудочно-кишечном тракте пациентов с циррозом печени после трансплантации, и механизмов почечного повреждения при применении маргинальных трансплантатов печени; минимизации интраоперационной кровопотери; влияния характера иммуносупрессивной терапии на частоту отторжений после трансплантации печени, а также для оптимизации анестезиолого-реанимационного обеспечения и интенсивной терапии при травматичных оперативных вмешательствах на органах брюшной полости, прогнозирования и профилактики ишемически-реперфузионного повреждения маргинальных трансплантатов печени.

Материалы и методы исследования. На основании изучения патогенетических механизмов развития кишечной недостаточности при различных высокотравматичных операциях на органах брюшной полости нами разработана методика коррекции энтеральных нарушений после трансплантации печени, состоящая из поэтапного введения в верхние отделы желудочно-кишечного тракта после трансплантации печени энтеропротекторов и препаратов для раннего энтерального питания.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследований установлено, что среди пациентов lista ожидания трансплантации печени тяжелые нарушения нутритивного статуса имеются у 45 %, нарушения средней и легкой степени тяжести – у 23 и 11 % соответственно и лишь у 21 % пациентов статус питания не нарушен. Исследования показали, что нарушение статуса питания тяжелой степени приводит к достоверному увеличению уровня септических осложнений после операции (Mann–Whitney тест, $p = 0,007$), а сильная корреляция между уровнем альбумина плазмы крови до трансплантации и длительностью лечения указывает на влияние белковой недостаточности на результаты лечения этой патологии. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что коррекцию нутритивного статуса и синдрома энтеральной недостаточности следует начинать уже во время операции по пересадке печени.

Применение разработанной методики в клинической практике вызывало снижение уровня эндогенной интоксикации, что выражалось в статистически достоверной разнице концентрации С-реактивного белка начиная с 3-х суток после операции, а также влияло на основные показатели, отражающие функцию трансплантированного органа (билирубин, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), щелочную фосфатазу, гамма-глутамилтранспептидазу). Уже через 2 сут после трансплантации эти показатели достоверно снижались, что было обусловлено уменьшением токсического воздействия на печень так называемого «кишечного фактора».

Уровень трансферрина, одного из самых лабильных белков, начиная с 3-х суток после пересадки печени начинал возрастать. Это свидетельствовало об эффективности коррекции гиперкатаболизма при применении раннего энтерального питания (рис. 1). При этом уменьшились число послеоперационных пневмоний, нагноений послеоперационной раны и интраабдоминальных осложнений (с 42,14 до 22,6 %) и длительность пребывания пациентов в стационаре (с 28 ± 8 до 14 ± 4 сут), а следовательно, и стоимость ($p = 0,02$).

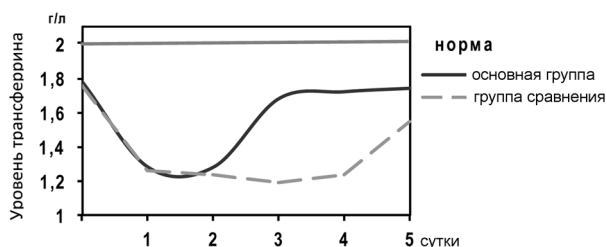


Рис. 1. Динамика изменения уровня трансферрина в крови на фоне комплексной энтеральной терапии после трансплантации печени

Fig. 1. Dynamics of changes in the level of transferrin in the blood in case of complex enteral therapy after liver transplantation

Учитывая, что течение раннего послеоперационного периода после трансплантации печени зависит от выраженности ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата, проведены фундаментальные исследования по изучению влияния указанного повреждения на развитие ранней дисфункции трансплантата печени. Направленность исследования основывалась на гипотезе о том, что ранняя дисфункция трансплантата помимо фенотипических (возраст, уровень Na, жировой гепатоз, гипотензия и др.) имеет и генетические предпосылки, обусловленные полиморфизмом

гена *TLR4* (Toll-подобные рецепторы 4-го класса), которые реализуются в результате таких специфических патологических процессов, характерных для трансплантации, как системный воспалительный ответ у умершего донора и ишемически-реперфузионное повреждение у реципиента. В результате исследований установлено, что в популяции доноров Республики Беларусь имеются клинически значимые полиморфизмы гена *TLR4* (рис. 2, 3).

Дальнейшие исследования показали, что наличие полиморфизма гена *TLR4* в последовательности rs913930 (генотип C/T) имеет сильную связь с развитием ранней дисфункции трансплантата (отношение шансов 5,2 к 1; $p = 0,048$; 95 % ДИ 1–26,8). При этом получена статистически значимая (Mann–Whitney тест; $p = 0,03$) ассоциация полиморфизмов гена *TLR4* в последовательностях rs913930 и rs5030717 с активностью Купферовских клеток (определяемой по уровню экспрессии CD68, клеток/мм²) в биоптате печени доноров – носителей гетерозигот по SNP rs913930 (генотип TC) и SNP rs5030717 (генотип AG) (рис. 4, 5).

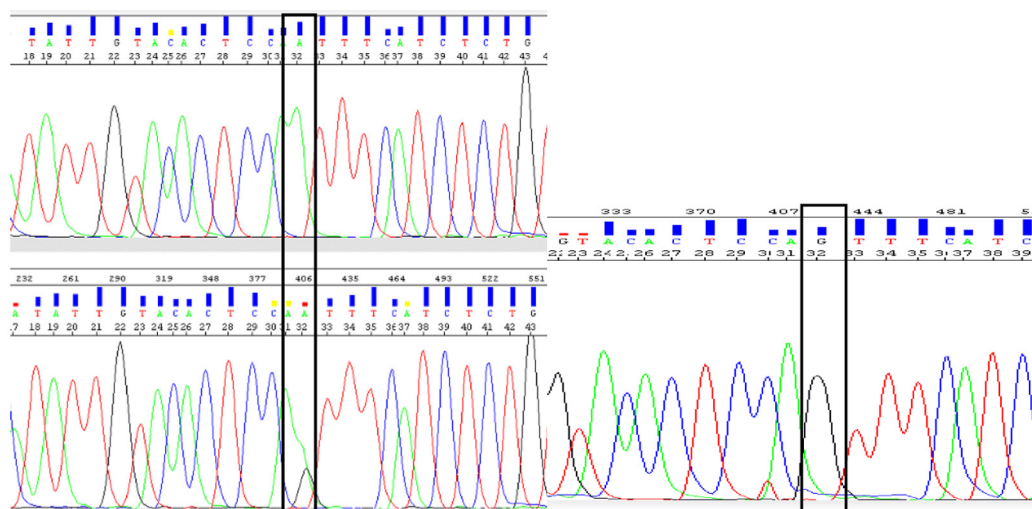


Рис. 2. SNP rs5030717, локализована в интрон 2 (-833) гена *TLR4*, A > G. Выявлены генотипы AA, AG (слева сверху вниз) и GG (справа)

Fig. 2. SNP rs5030717, localized in intron 2 (-833) *TLR4* gene, A > G. Genotypes: AA, AG (left from top to bottom) and GG (right)

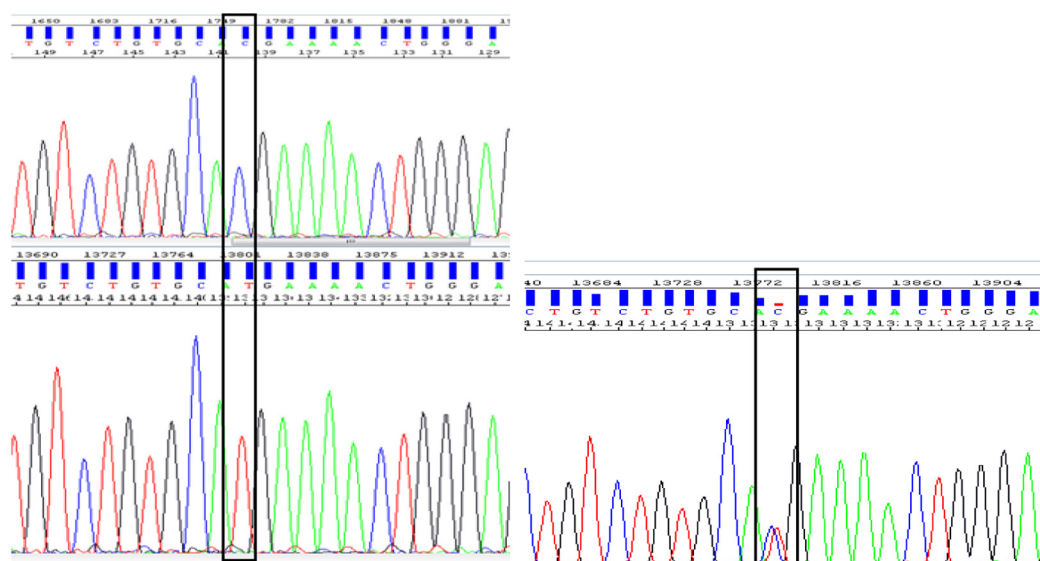


Рис. 3. SNP rs913930, локализована в -7083 за 3' UTR гена *TLR4*, T > C. Выявлены генотипы TT, CC (слева) и CT (справа)

Fig. 3. SNP rs913930, localized in -7083/3' UTR *TLR4* gene, T > C. Genotypes TT, CC (left) и CT (right)

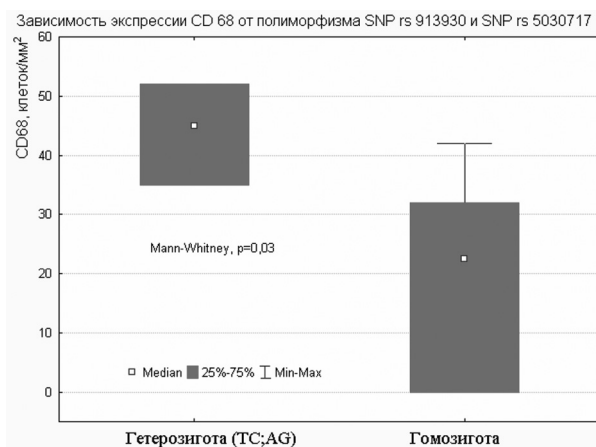


Рис. 4. Уровень экспрессии CD68 в печени доноров – носителей гетерозигот TC rs913930 и AG rs5030717 по сравнению с носителями гомозигот

Fig. 4. The expression level of CD68 in the liver of donor carriers of heterozygotes TC rs913930 and AG rs5030717 in comparison with homozygotes

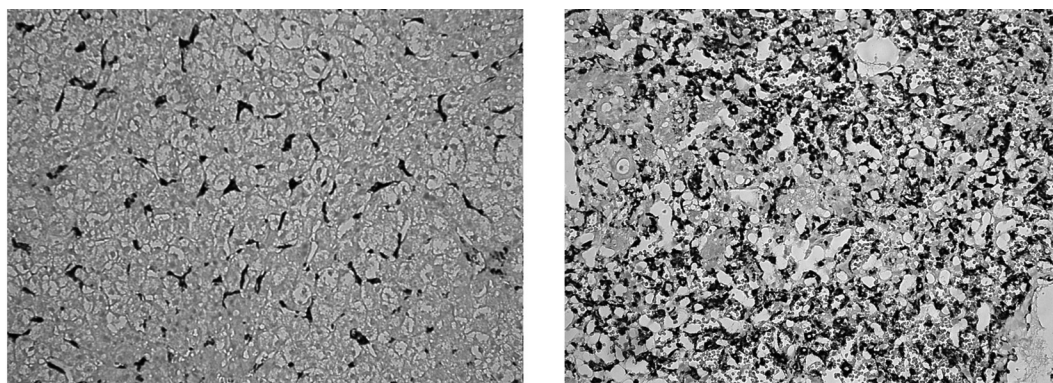


Рис. 5. Экспрессия CD68 в постреперфузионном биоптате печени донора – носителя генотипа ТТ в последовательности rs913930 (слева) и пациента – носителя генотипа С/Т в последовательности rs913930 (справа)

Fig. 5. CD68 expression in the postreperfusion biopsy of the liver of the donor carrier of the TT genotype in the sequence rs913930 (left) and the patient bearing the C/T genotype in the sequence rs913930 (right)

Кроме того, проведенные исследования показали вероятную роль полиморфизма гена *TLR4* в последовательности rs913930 в развитии острого отторжения, а именно аллели С и генотипа СС, в раннем периоде после трансплантации печени как одного из клинических (фенотипических) признаков иммунотолерантности.

Нами определены предикторы развития дисфункции трансплантатов печени и создана технология профилактики ранней дисфункции маргинальных трансплантатов печени, включающая фармакологическую гепатопротекцию, машинную гипотермическую перфузию трансплантата и медикаментозную коррекцию ишемически-реперфузионного повреждения.

Одним из направлений исследований явилось изучение на донорском этапе роли ингаляционного анестетика севофлюрана в ослаблении ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата печени у реципиента. Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что применение фармакологического preconditionирования севофлюраном достоверно приводит к уменьшению степени некроза и апоптоза гепатоцитов по сравнению с таковыми в группе сравнения (Mann–Whitney test, $p = 0,001$). Более того, протективный эффект preconditionирования севофлюраном и ацетилцистеином более выражен в подгруппе доноров с уровнем жирового гепатоза 30 % и более, что является клинически значимым эффектом для уменьшения ишемически-реперфузионного повреждения маргинального печеночного трансплантата [5–7].

Другим направлением исследования в области фармакологической гепатопротекции явилось изучение роли предреперфузионного флашинга трансплантата печени консервирующим раствором, содержащим мультипотентный ингибитор воспаления и иммунной реакции такролимус. В проспективном рандомизированном исследовании (сравнение в двух группах) применение инфузии раствора Кустодиола и альбумина с такролимусом в воротную вену и печеночную артерию во время подготовки донорской печени к имплантации способствовало значимому уменьшению, по критериям К. М. Olthoff с соавт., частоты ранней дисфункции трансплантата – с 41,8 до 13,9 % ($\chi^2 = 6,33$; $p = 0,003$). При этом частота средней и тяжелой ранней дисфункции трансплантата, по критериям Salvalaggio с соавт., была также значительно меньше в основной группе (2,3 %), чем в группе сравнения (23,2 %) (Fisher exact test; $p = 0,009$). Изучение биоптатов печени и профиля цитокинов в крови печеночных вен показало, что клинический эффект был опосредован уменьшением частоты тяжелого ишемически-реперфузионного повреждения – на 4,1 % в основной группе по сравнению с 26 % в контрольной (Fisher exact test; $p = 0,04$), а также меньшими уровнями IL-17 в пробах крови печеночных вен сразу после портальной реперфузии (Mann–Whitney test; $p = 0,045$).

С целью ослабления ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата печени впервые в Республике Беларусь нами разработана, испытана и применена модель гипотермической машинной перфузии трансплантата печени (рис. 6). Применение разработанной технологии позволило достоверно снизить уровень ферментов цитолиза и гипоксии печени (АСТ с 2061 (1885; 2441) до 1335 (963; 2196) Ед/л, АЛТ с 2178 (1775; 2865) до 1685 (1001; 2352) Ед/л, лактатдегидрогеназы с 4770 (3107; 8325) до 2704 (1743; 3603) Ед/л) и снизить процент некроза гепатоцитов с 7 (4; 7) до 3 (1; 5) % (рис. 7). На основании разработанной модели сконструировано устройство для выполнения гипотермической оксигенированной машинной перфузии трансплантатов печени, почки и поджелудочной железы (рис. 8).

Изучение механизма почечного повреждения при использовании нами маргинальных трансплантатов печени позволило оптимизировать схему иммуносупрессивной терапии в раннем послеоперационном периоде и внедрить тактику отсроченного назначения ингибиторов кальци-



Рис. 6. Рабочая модель гипотермической машинной перфузии трансплантата печени

Fig. 6. The model of hypothermic machine perfusion of the liver graft

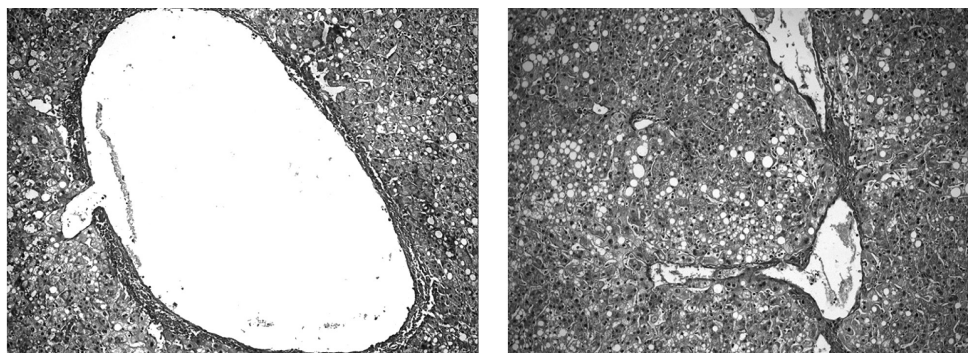


Рис. 7. Слева – препарат левой доли печени после статической консервации (значительные изменения – некроз, дилатация центральной венулы); справа – препарат правой доли печени после гипотермической машинной перфузии (минимальные изменения). Окраска: гематоксилин, эозин. $\times 20$

Fig. 7. Left – the left lobe of the liver after static cold storage (significant changes – a necrosis, dilatation of the central venule); on the right – the right lobe of the liver after hypothermic machine perfusion (minimal changes). Coloration: hematoxylin, eosin. $\times 20$



Рис. 8. Выполнение гипотермической оксигенированной машинной перфузии печеночного графта перед трансплантацией

Fig. 8. Performing hypothermic oxygenated machine perfusion of the hepatic graft before transplantation

неврина с возмещением глубины иммуносупрессии супрессантами, не обладающими нефротоксичностью.

Особую роль при проведении трансплантации печени играют анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия. Это связано с исходной тяжестью состояния пациентов, обусловленной терминальной недостаточностью той или иной функциональной системы, и с высоким риском нарушения предельно напряженных механизмов поддержания жизненно важных функций в периоперационном периоде. Поэтому для успешного выполнения программы трансплантации печени и операций на ней с использованием трансплантационных технологий потребовалось изменение существующих организационных подходов и введение новых технологий в анестезиологическое обеспечение и периоперационную

интенсивную терапию. В частности, впервые в отечественной анестезиолого-реанимационной практике для врачей и среднего медицинского персонала созданы протоколы анестезиологического обеспечения трансплантации печени и периоперационной интенсивной терапии у детей и взрослых, внедрена изофлюрановая анестезия, с 2009 г. – анестезия севофлюраном, разработана и запатентована технология целенаправленной коррекции расстройств гемостаза под контролем тромбозластометрии (рис. 9). Это позволило снизить кровопотерю в 1,68 раза, трансфузию

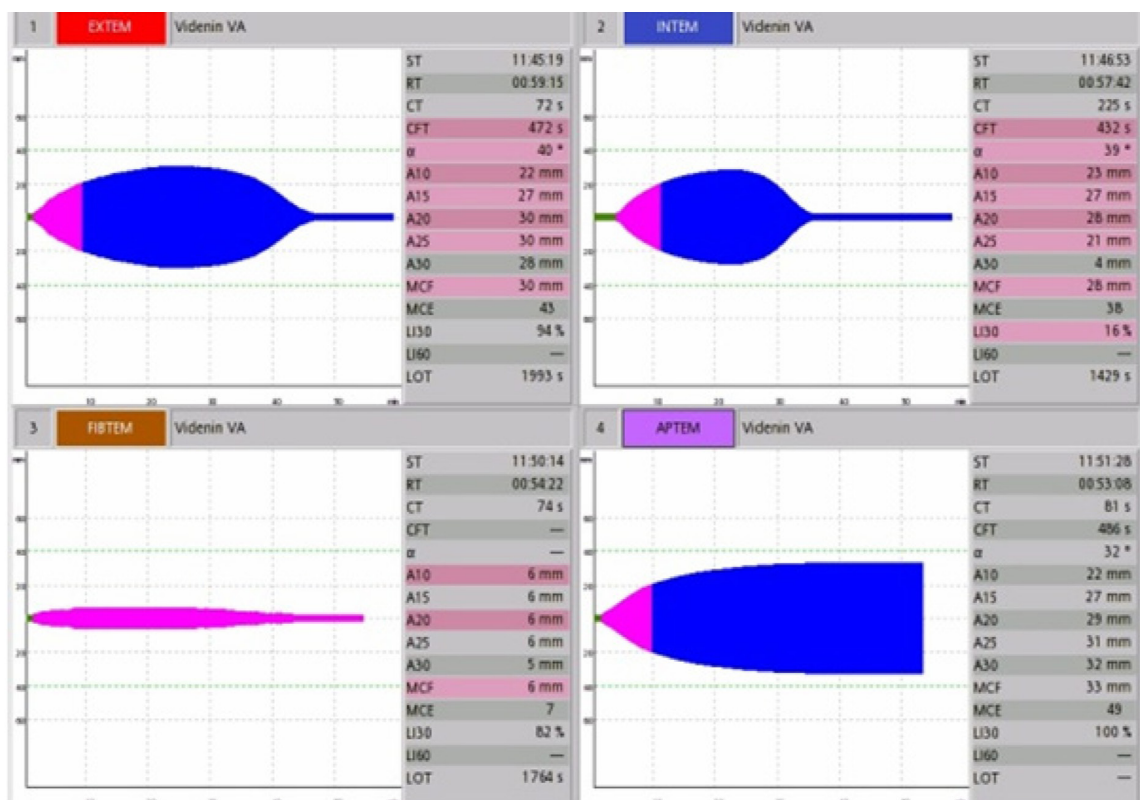


Рис. 9. Тромбозластограмма пациента в периоперационном периоде трансплантации печени

Fig. 9. Thromboelastogram of the patient in the perioperative period of liver transplantation

эритроцитарной массы – в 1,74, свежезамороженной плазмы – в 3,92, тромбоконцентрата – в 4,17 раза. При этом внедрение этой технологии привело к уменьшению частоты развития острого почечного повреждения с 88,6 до 65,7 %, инфекционных осложнений – с 14,3 до 5,7 %, а также к сокращению продолжительности лечения в отделении реанимации и в стационаре – с 8 и 21 сут до 5 и 15 сут соответственно [8–10].

Кроме того, впервые в Республике Беларусь были внедрены технологии теплосбережения во время длительных и сверхдлительных операций по трансплантации органов, мониторинга центральной гемодинамики методом транспульмональной термодилуции, быстрой инфузии подогретых растворов для поддержания артериального давления, рестриктивной тактики коррекции волемического статуса, прикроватного мониторинга показателей гомеостаза, активности факторов коагуляции и антитромбина III, медиаторов воспаления.

Острое почечное повреждение и гепаторенальный синдром, гиперволемиа и тяжелые инфекционные осложнения у реципиентов печени и почки, а также у лиц после комбинированной пересадки поджелудочной железы с почкой, сердца (20–30 %) вызвали необходимость внедрения технологии заместительной почечной терапии в повседневную практику всех врачей анестезиологов-реаниматологов, занимающихся трансплантационными технологиями (продленной вено-венозной гемофильтрацией и гемодиализом). Кроме того, для интенсивной терапии печеночной энцефалопатии в качестве «моста к трансплантации» впервые в стране была внедрена технология заместительной печеночной терапии Prometheus. Всего за период с 2008 по 2016 г. проведено 203 сеанса заместительной печеночной терапии 83 пациентам с прогрессирующей печеночной недостаточностью, включая ее фульминантную форму. Впервые на постсоветском пространстве были применены высокообъемный плазмаферез при понтийном миелолизе у 4 пациентов с фульминантными гепатитами, при острых токсических эффектах иммуносупрессантов у ребенка раннего возраста, комбинированная плазмасепарация, гемофильтрация с сорбцией липополисахаридов при мультиорганной недостаточности и септическом шоке у 9 иммунокомпрометированных пациентов. Таким образом, системное применение методов экстракорпоральной коррекции гомеостаза в периоперационном ведении пациентов трансплантологического профиля позволило индивидуализировать подходы к интенсивной терапии осложнений и улучшить результаты лечения данного контингента больных в целом.

Для анестезиологического обеспечения и послеоперационной аналгезии расширенных (более 3 сегментов) и гипотермических резекций печени впервые была предложена оригинальная методика двустороннего паравerteбрального блока с интратекальным введением морфина как альтернатива грудной эпидуральной аналгезии, использование которой при этих операциях сопряжено с высоким риском развития опасных осложнений, обусловленных нарушениями коагуляции. Методика была успешно использована для анестезии у 86 пациентов и у 5 пациентов после гипотермической резекции печени. Впервые было показано, что двусторонняя паравerteбральная анестезия на грудном уровне, так же как и эпидуральная анестезия, обеспечивает симпатическую блокаду с благоприятным воздействием на висцеральный кровоток [10, 11].

Еще одной новой технологией, внедренной в клиническую практику, стал метод интратекальной аналгезии опиатами. В результате на РУП «Белмедпрепараты» освоено производство отечественной специальной формы морфина для нейроаксиального введения – препарата «Морфин-Спинал». В настоящее время данный препарат активно используется в повседневной практике других организаций здравоохранения Республики Беларусь как адъювант для спинальной анестезии в акушерской анестезиологии, для послеоперационной аналгезии высокотравматичных операций в онкохирургии и др.

Внедрение разработанных технологий в клиническую практику позволило в короткий период времени не только освоить одну из самых сложных органных трансплантаций – трансплантацию печени и выполнить в январе 2012 г. первую в истории нашей страны операцию по трансплантации комплекса печень–почка, но и существенно улучшить результаты этого оперативного вмешательства. Так 9 из первых 10 оперированных пациентов выжили, а госпитальная летальность стала одной из самых низких среди стран Европы, составив 5,2 % (10 пациентов после 215 трансплантаций умерли в период от 12 ч до 109 сут на госпитальном этапе, что существенно ниже, чем в ФРГ (17–20 %) и в других европейских странах) [12].

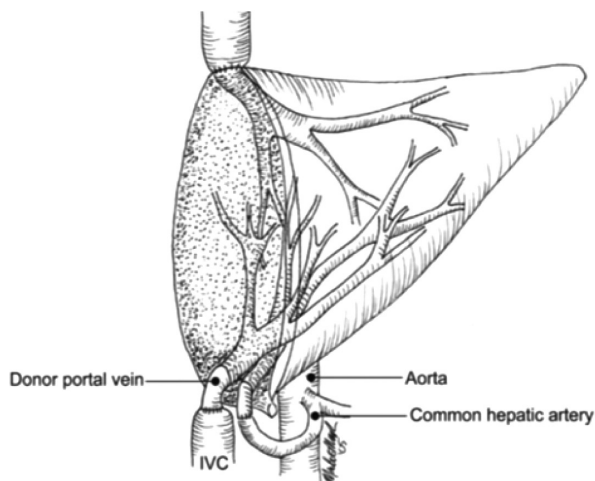


Рис. 10. Схема каво-портальной транспозиции
Fig. 10. Cavo-portal transposition (scheme)

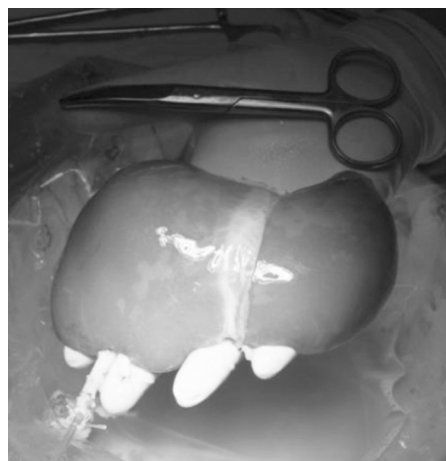


Рис. 11. Донорская печень, уместившаяся на половине ладони
Fig. 11. Donor's liver, which fits in half of the palm

Достигнутые успехи в трансплантации печени у взрослых пациентов позволили нам освоить трансплантацию печени у детей. Первая подобная операция была выполнена в сентябре 2009 г. 16-летнему пациенту с острой печеночной недостаточностью. Дальнейшим развитием этой программы стало освоение самого сложного варианта трансплантации печени – трансплантации печени от живого родственного донора. В качестве пациента для первой подобной операции был выбран двухлетний ребенок с нерезектабельной гепатобластомой, осложненной тотальным тромбозом воротной вены, нечувствительной к химиотерапевтическому лечению. Для спасения жизни этого пациента нами разработана и впервые на постсоветском пространстве применена техника каво-портальной транспозиции (рис. 10), которая позволила не только спасти жизнь маленького пациента, но и добиться хороших отдаленных результатов (спустя более чем 3 лет после операции пациент растет и развивается нормально, посещает дошкольное учреждение). В дальнейшем такая технология была применена еще у 4 детей с некурабельным тромбозом воротной вены на фоне цирроза.

Важнейшим достижением педиатрической программы трансплантации печени в Республике Беларусь стало выполнение в сентябре 2011 г. уникальной операции (впервые в мире) по трансплантации печени пациентке в возрасте 19 мес. с острой фульминантной печеночной недостаточностью вследствие отравления ядом бледной поганки от 8-месячного умершего донора (рис. 11).

Успехи белорусских трансплантологов способствовали укреплению авторитета отечественного здравоохранения на международной арене.

Технология трансплантации печени позволила нам разработать, внедрить и впервые в истории Республики Беларусь выполнить сложнейшие оперативные вмешательства на гепатопанкреатобиллиарной системе, а именно гепатопанкреатэктомию (рис. 12) и экстракорпоральную резекцию печени (рис. 13).

В период с 03.04.2008 по 19.10.2017 в Республике Беларусь выполнено 499 трансплантаций печени. По количеству операций на 1 млн населения (7,0) Республика Беларусь опережает не только страны СНГ, но и многие страны Евросоюза, а также Японию и Китай.



Рис. 12. Результат гепатопанкреатэктомии (одним блоком удалены правая доля печени, гепатодуоденальная связка и головка поджелудочной железы с двенадцатиперстной кишкой)

Fig. 12. The result of hepatopancrectomy (en-block removed the right lobe of the liver, the hepatoduodenal ligament and the head of the pancreas with the duodenum)

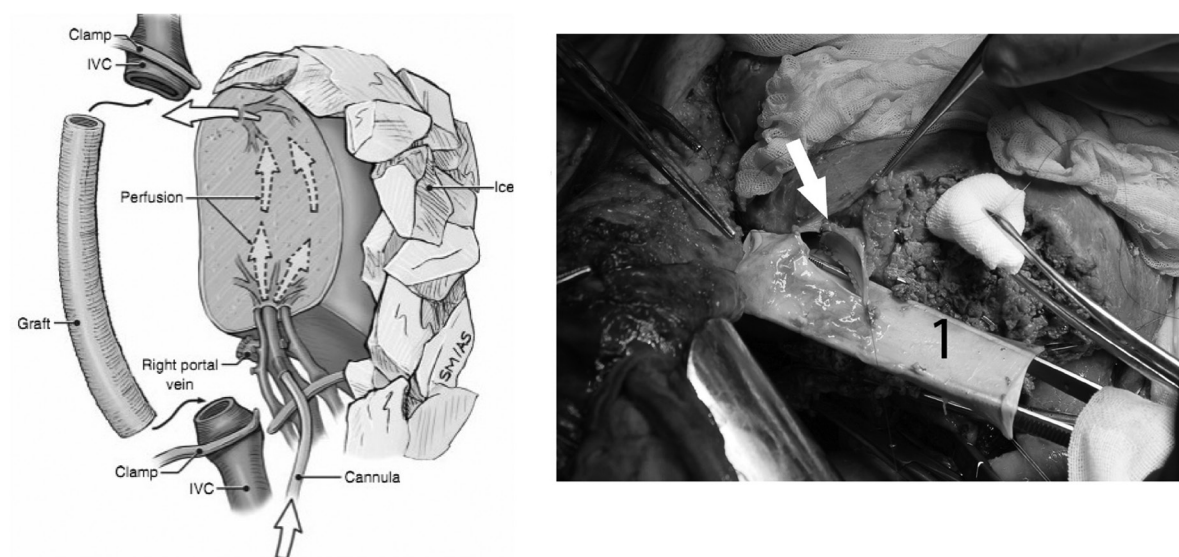


Рис. 13. Схема и этап реинсерции левой печеночной вены (белая стрелка) в трансплантат нижней полой (цифра 1) при экстракорпоральной резекции печени

Fig. 13. Scheme and stage of reinsertion of the left hepatic vein (white arrow) into the lower hollow transplant (figure 1) with extracorporeal resection of the liver

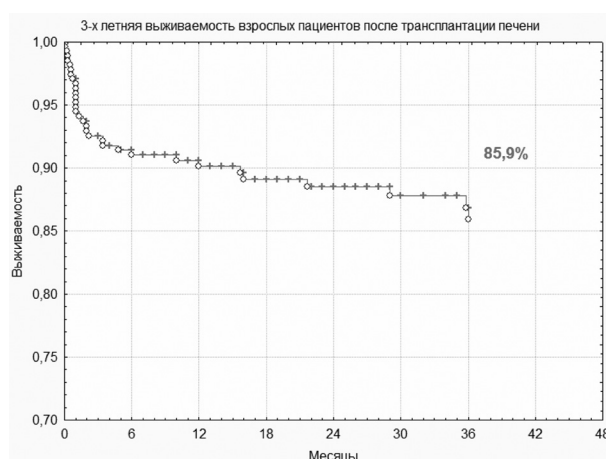


Рис. 14. Трехлетняя выживаемость после трансплантации печени (Kaplan–Meier)

Fig. 14. 3-year survival after liver transplantation (Kaplan–Meier)

Расчетная годовичная выживаемость пациентов после трансплантации печени составила 91 %, трехлетняя – 85,9 % (рис. 14).

Заключение. Таким образом, на основании изложенного выше можно сделать вывод о том, что в Республике Беларусь разработаны и внедрены уникальные хирургические технологии лечения заболеваний печени у детей и взрослых, позволяющие снизить число послеоперационных осложнений после оперативных вмешательств на печени, желчных протоках и поджелудочной железе, сэкономить значительные финансовые средства и укрепить международный авторитет отечественной хирургии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis / A. A. Mokdad [et al.] // BMC Medicine. – 2014. – Vol. 12, N 1. – 24 p.
2. Организация службы трансплантации печени в Республике Беларусь / О. О. Руммо [и др.] // Трансплантология. – 2010. – № 1. – С. 68–71.

3. Lim, Y.-S. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease / Y.-S. Lim, W. R. Kim // *Clinics in Liver Disease*. – 2008. – Vol. 12, N 4. – P. 733–746.
4. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe / W. A. Zatoński [et al.] // *Europ. Addiction Research*. – 2010. – Vol. 16, N 4. – P. 193–201.
5. The influence of pharmacological preconditioning with sevoflurane on incidence of early allograft dysfunction in liver transplant recipients / A. F. Minou [et al.] // *Anesthesiology Research and Practice*. – 2012. – Vol. 2012. – 5 p.
6. Влияние севофлюрана и ацетилцистеина на ишемически-реперфузионное повреждение печени донора со смертью мозга / А. Е. Щерба [и др.] // *Вестн. трансплантологии и искусственных органов*. – 2013. – № 1. – С. 39–44.
7. Метод оценки риска отторжения и ранней дисфункции трансплантатов печени : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь, 11 дек. 2015 г., № 181-1115 / А. Е. Щерба, С. В. Коротков, Д. Ю. Ефимов, О. А. Лебедь, А. А. Коритко, А. И. Киреева О. О. Руммо ; УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска. – Минск : б. и., 2015. – 8 с.
8. Способ диагностики риска развития геморрагического синдрома или тромботического осложнения : пат. № 17630 Респ. Беларусь : МПК G01N 33/86 / А. Ф. Минов, А. М. Дзядзько ; заявитель УЗ «9-я городская клиническая больница». – № а 20120267 ; заявл. 24.02.2012 ; опубл. 30.10.2013 // *Афіцыйны бюл. / Нац. Цэнтр інтэлектуал. уласнасці*. – 2013. – № 5. – С. 129–130.
9. Portal and arterial flushing with HTK and tacrolimus can attenuate the incidence of early liver allograft dysfunction / A. Shcherba [et al.] // *J. of Translational Medicine and Research*. – 2016. – Vol. 21, N 2. – P. 109–115.
10. Влияние тактики интенсивной терапии нарушений гемостаза на интраоперационную потребность в трансфузии компонентов крови и течение послеоперационного периода при трансплантации печени / А. Ф. Минов [и др.] // *Новости хирургии*. – 2013. – Т. 21, № 3. – С. 69–78.
11. Анестезия и интенсивная терапия при гипотермических резекциях печени. Первый опыт : материалы VII Съезда анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада РФ / А. М. Дзядзько [и др.] // *Эфферентная терапия*. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 9.
12. IRODaT Newsletter 2013 [Electronic resource] // IRODaT: International Registry in Organ Donation and Transplantation. – Mode of access : <http://www.irodat.org/img/database/grafics/newsletter/IRODaT%20Newsletter%202013%20.pdf>. – Date of access : 16.01.2018.

References

1. Mokdad A. A., Lopez A. D., Shahrzaz S., Lozano R., Mokdad A. H., Stanaway J., Murray Ch. J. L., Naghavi M. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Medicine*, 2014, vol. 12, no. 1, 24 p. DOI: 10.1186/s12916-014-0145-y
2. Rummo O. O., Dzyadz'ko A. M., Fedoruk A. M., Shcherba A. E., Minov A. F. Organization of liver transplantation service in the Republic of Belarus. *Transplantologiya* [Transplantology], 2010, no. 1, pp. 68–71 (in Russian).
3. Lim Y.-S., Kim W. R. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease. *Clinics in Liver Disease*, 2008, vol. 12, no. 4, pp. 733–746. DOI: 10.1016/j.cld.2008.07.007
4. Zatoński W. A., Sulkowska U., Mańczuk M., Rehm J., Boffetta P., Lowenfels A. B., La Vecchia C. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *European Addiction Research*, 2010, vol. 16, no. 4, pp. 193–201. DOI: 10.1159/000317248
5. Minou A. F., Dzyadzko A. M., Shcherba A. E., Rummo O. O. The influence of pharmacological preconditioning with sevoflurane on incidence of early allograft dysfunction in liver transplant recipients. *Anesthesiology Research and Practice*, 2012, vol. 2012, 5 p. DOI: 10.1155/2012/930487
6. Shcherba A. E., Korotkov S. V., Minov A. F., Slobodin Yu. V., Savchuk M. M., Dzyadz'ko A. M., Rummo O. O. The effect of sevoflurane and acetylcysteine on ischemically-reperfusion damage of the donor liver with death of the brain. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* [Bulletin of Transplantology and Artificial Organs], 2013, no. 1, pp. 39–44 (in Russian).
7. Method for assessing the risk of rejection and early dysfunction of liver transplants. Instruktsiya po primeneniyu : utverzhdena Ministerstvom zdravookhraneniya Respubliki Belarus', 11 dekabrya 2015 g., № 181-1115 / А. Е. Щерба, С. В. Коротков, Д. Ю. Ефимов, О. А. Лебедь, А. А. Коритко, А. И. Киреева О. О. Руммо. Минск, с. н., 2015. 8 p. (in Russian).
8. Minov A. F., Dzyadz'ko A. M. A method for diagnosing the risk of developing hemorrhagic syndrome or thrombotic complications. Patent Republic of Belarus no. 17630, 2013 (in Russian).
9. Shcherba A., Korotkov S., Efimov D., Minou A., Lebedz O., Karytka A., Fedaruk D., Santotsky E., Dzyadzko A., Rummo O. Portal and arterial flushing with HTK and tacrolimus can attenuate the incidence of early liver allograft dysfunction. *Journal of Translational Medicine and Research*, 2016, vol. 21, no. 2, pp. 109–115. DOI: 10.21614/jtmr-21-2-82
10. Minov A. F., Dzyadz'ko A. M., Shcherba A. E., Rummo O. O. Influence of the tactics of intensive therapy of hemostasis disorders on the intraoperative need for transfusion of blood components and the course of the postoperative period in liver transplantation. *Novosti khirurgii* [Surgery news], 2013, vol. 21, no. 3, pp. 69–78 (in Russian).
11. Dzyadz'ko A. M., Rummo O. O., Shcherba A. E., Minov A. F., Bolonkin L. S., Santotskii E. O., Chugunova O. A. Anesthesia and intensive therapy with hypothermic liver resections. First experience : materials of VII congress of anesthesiologists-resuscitators in the North-West of Russia. *Efferentnaya terapiya* [Efferent therapy], 2013, vol. 19, no. 2, p. 9 (in Russian).
12. IRODaT Newsletter 2013. *IRODaT: International Registry in Organ Donation and Transplantation*. Available at: <http://www.irodat.org/img/database/grafics/newsletter/IRODaT%20Newsletter%202013%20.pdf> (accessed 16.01.2018).

Информация об авторах

Руммо Олег Олегович – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор. 9-я городская клиническая больница г. Минска (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: olegrumm@tut.by.

Ефимов Денис Юрьевич – канд. мед. наук, врач-хирург. 9-я городская клиническая больница г. Минска (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: den.efimoff@gmail.com.

Щерба Алексей Евгеньевич – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделом. 9-я городская клиническая больница г. Минска (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: aleina@tut.by.

Дзядзько Александр Михайлович – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделом. 9-я городская клиническая больница г. Минска (ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: 2726996@gmail.com.

Information about the authors

Oleg O. Rummo – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor. 9th City Clinical Hospital (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olegrumm@tut.by.

Denis Ju. Efimov – Ph. D. (Med.), Surgeon. 9th City Clinical Hospital (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: den.efimoff@gmail.com.

Aliaksej E. Shcherba – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department. 9th City Clinical Hospital (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aleina@tut.by.

Alexander M. Dzyadzko – Ph. D. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department. 9th City Clinical Hospital (8, Semashko Str., 220045, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: 2726996@gmail.com.