



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Medicina

Klinikinės medicinos instituto,
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Gabrielė Gudelytė, VI k., 10 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Mašininė perfuzija kepenų transplantologijoje. Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų 2022-2025 m. patirtis.**

**Machine Perfusion in Liver Transplantation. 2022- 2025 Experience of Vilnius
University Hospital Santaros Klinikos.**

Darbo vadovas asist. dr. Mindaugas Kvietkauskas

Klinikos vadovas prof. habil. dr. Kęstutis Strupas

Vilnius, 2026

Elektroninio pašto adresas gabriele.gudelyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

I.	SANTRUMPOS.....	4
II.	SANTRAUKA.....	5
III.	ĮVADAS.....	7
IV.	METODIKA.....	7
V.	REZULTATAI.....	9
VI.	LITERATŪROS APŽVALGA.....	12
	1. Istorija.....	12
	2. Kepenų donorai.....	13
	2.1. Donorai po smegenų mirties (DBD)	14
	2.2. Donorai po kraujotakos sustojimo (DCD)	15
	2.3. Gyvas donoras (LDLT)	16
	2.4. Donorystės modeliai	16
	3. Kepenų transplantacijos etapai	17
	3.1. Donoro eksplantacija	17
	3.2. Recipiento eksplantacija (hepatektomija)	18
	3.3. Kepenų implantacija	19
	4. Kepenų prezervacijos metodai.....	19
	4.1. Statinis šaltasis saugojimas.....	19
	4.2. Mašininė perfuzija	20
	5. HOPE – hipoterminė oksigenuota mašininė perfuzija	23
	5.1. HOPE ir išeminė -reperfuzijos žala	23
	5.2. HOPE ir ECD.....	24
	5.3. HOPE ir biliarinio trakto komplikacijos	25
	5.4. HOPE ir steatotinės kepenys	26
	5.5. HOPE ir chirurginės intervencijos	26
	5.6. HOPE imunomoduliacinis poveikis kepenų transplantacijoje	27
	5.7. Optimalus HOPE taikymo laikas.....	28
	6. Išgyvenamumas po kepenų transplantacijos	29
	7. Komplikacijos po kepenų transplantacijos	29
	8. Donorų ir recipientų atranka kepenų transplantacijai Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose	31
	9. Kepenų transplantacijos iššūkiai ir ateities perspektyvos	32
	9.1. Donorų trūkumo problema	33

9.2. Finansiniai kepenų transplantacijos iššūkiai	33
9.3. Pasaulinio nutukimo epidemija	34
9.4 Biotechnologijos ir regeneracinė medicina	35
9.5 Tarptautinis bendradarbiavimas ir žinių mainai	36
VII. APIBENDRINIMAS	37
VIII. DARBO TRŪKUMAI	37
IX. LITERATŪROS SĄRAŠAS	38

SANTRUMPOS

1. CIT – Šaltoji išemijos trukmė (angl. *Cold ischemia time*)
2. COR – Kontroliuojamas oksigenuotas atšilimas (angl. *Controlled Oxygenated Rewarming*)
3. DBD - Donorystė po smegenų mirties (angl. *Donation after Brain Death*)
4. DCD - Donorystė po kraujotakos sustojimo (angl. *Donation after Circulatory Death*)
5. ECD - Išplėstinių kriterijų donorai (angl. *Expanded Criteria Donors*)
6. ECMO – Ekstrakorporinė membraninė oksigenacija (angl. *Extracorporeal Membrane Oxygenation*)
7. HA – kepenų arterija (angl. *Hepatic Artery*)
8. HCC – Hepatoceliulinė carcinoma (angl. *Hepatocellular Carcinoma*)
9. HOPE - Hipoterminė oksigenuota mašininė perfuzija (angl. *Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion*)
10. IRI – Išemijos – reperfuzijos pažeidimas (angl. *Ischemia-Reperfusion Injury*)
11. IVC – Apatinė tuščioji vena (angl. *Vena Cava Inferior*)
12. LDLT - Gyvo donoro kepenų transplantacija (angl. *Living Donor Liver Transplantation*)
13. MSC - Mezenchiminės kamieninės ląstelės (angl. *Mesenchymal Stem Cells*)
14. NASH – Nealkoholinis steatohepatitas (angl. *Nonalcoholic Steatohepatitis*)
15. NMP - Normoterminė mašininė perfuzija (angl. *Normothermic Machine Perfusion*)
16. NRP - Normoterminė regioninė perfuzija (angl. *Normothermic Regional Perfusion*)
17. *Opt-in* - Informuotas sutikimas transplantacijai
18. *Opt-out* - Numanomas sutikimas transplantacijai
19. PBC – Pirminis biliarinis cholangitis (angl. *Primary Biliary Cholangitis*)
20. PSC – Pirminis sklerozuojantis cholangitis (angl. *Primary Sclerosing Cholangitis*)
21. PV- vartų vena (angl. *Portal Vein*)
22. ROS – Reaktyvi deguonies forma (angl. *Reactive Oxygen Species*)
23. SCD - Standartinių kriterijų donorai (angl. *Standard Criteria Donors*)
24. SCS- Statinis šaltasis saugojimas (angl. *Static Cold Storage*)
25. TPCS - Laikinas portokavalinis (vartų venos ir apatinės tuščiosios venos) šuntas (angl. *Temporary Porto-Caval Shunt*)
26. VVB - Veno-veninė apylanka (angl. *Veno- Venous Bypass*)
27. VUL SK – Vilniaus universitetinė ligoninė Santaros klinikos

SANTRAUKA

Įvadas. Hipoterminė oksigenuota mašininė kepenų perfuzija – tai inovatyvus ir sparčiai diegiamas organų išsaugojimo metodas, kurio tikslas yra pagerinti donorinių kepenų kokybę ir sumažinti jų netinkamumo transplantacijai riziką. Šio metodo reikšmingumą lemia nuolatinis donorinių kepenų trūkumas bei būtinybė optimizuoti transplantacijos rezultatus, ypač tada, kai naudojami išplėstinių kriterijų donorų organai. Hipoterminės oksigenuotos mašinės perfuzijos technologija suteikia galimybę saugiau panaudoti išplėstinių kriterijų donorines kepenis, mažinti išemijos - reperfuzijos pažeidimo mastą ir gerinti ankstyvą bei ilgalaikį recipientų pooperacinį laikotarpį.

Tyrimo tikslas. Įvertinti 2022 - 2025 m. Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose atliktų kepenų transplantacijos ankstyvuosius rezultatus, kurių metu taikyta hipoterminė oksigenuota mašininė kepenų perfuzija, pateikti centro rezultatus bei atlikti literatūros apžvalgą.

Rezultatai. Per 2022–2025 m. laikotarpį Vilniaus Universitetinėje ligoninėje Santaros klinikose atliktos 50 kepenų transplantacijų, iš kurių 20% (n=10) taikant hipoterminę oksigenuotą mašininę perfuziją. Visi donoriai yra išplėstinių kriterijų, o pagal donorystės tipą dauguma organų buvo gauti po smegenų mirties. Recipientų grupėje vyrai sudarė daugumą (n=6, 60 %), vidutinis amžius buvo 46,1 metų. Vidutinė laukimo trukmė iki transplantacijos siekė $276 \pm 225,8$ dienas, o MELD balas transplantacijos dieną – $24 \pm 4,8$ balus. Pagrindinė transplantacijos indikacija buvo metabolinės kilmės cirozė (n= 4, 36,4 %). Vidutinė operacijos trukmė buvo $425 \pm 116,5$ minutės, kai tuo tarpu šiltosios išemijos laikas – $47 \pm 17,0$ minutės, o šaltosios išemijos laikas – $245 \pm 30,9$ minutės. Ankstyvasis pooperacinis išgyvenamumas (iki 30 dienų) siekė 90 %, bendras kliniškai reikšmingų komplikacijų dažnis – 40–50 %, dažniausiai kraujagyslinės, infekcinės ar hemoraginės kilmės.

Išvados. Hipoterminė oksigenuota mašininė kepenų perfuzija yra įgyvendinama kepenų transplantacijos išsaugojimo strategija, leidžianti naudoti išplėstinių kriterijų donorų transplantatus net ir mažame kepenų transplantacijos centre. Ankstyvieji šios ribotos kohortos rezultatai buvo patenkinami. Vis dėlto, siekiant objektyviai įvertinti metodo efektyvumą ir pagerinti centro rezultatus, būtini tolesni tyrimai su didesnėmis imtimis bei lyginamoji analizė.

Raktažodžiai. Kepenų transplantacija, hipoterminė oksigenuota mašininė kepenų perfuzija, išplėstinių kriterijų donoras.

ABSTRACT

Introduction. Hypothermic oxygenated machine perfusion is an innovative and rapidly adopted organ preservation method designed to enhance the quality of donor livers and reduce their risk of unsuitability for transplantation. The significance of this method is driven by the persistent shortage of donor livers and the need to optimize transplantation outcomes, particularly when using extended-criteria donor organs. Hypothermic oxygenated machine perfusion technology allows safer utilization of extended-criteria donor livers, reduces the extent of ischemia–reperfusion injury, and improves both early and long-term postoperative outcomes for recipients.

Study Aim. To evaluate the early outcomes of liver transplantations performed at Vilnius University Hospital Santaros Klinikos in 2022–2025, during which hypothermic oxygenated machine liver perfusion was applied, to present the center’s results, and to conduct a review of the scientific literature.

Results. During the period 2022–2025, 50 liver transplants were performed at Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, of which 20% (n=10) were performed using hypothermic oxygenated machine perfusion. All donors met extended criteria, and according to the type of donation, most organs were obtained after brain death. In the recipient group, men made up the majority (n=6, 60%), and the average age was 46.1 years. The average waiting time before transplantation was 276 ± 225.8 days, and the MELD score on the day of transplantation was 24 ± 4.8 points. The main indication for transplantation was metabolic cirrhosis (n= 4, 36.4%). The average duration of the operation was 425 ± 116.5 minutes, while the warm ischemia time was 47 ± 17.0 minutes, and the cold ischemia time was 245 ± 30.9 minutes. Early postoperative survival (up to 30 days) was 90%, with an overall incidence of clinically significant complications of 40–50%, most often of vascular, infectious, or hemorrhagic origin.

Conclusions. Hypothermic oxygenated machine liver perfusion is a feasible graft preservation strategy in liver transplantation, enabling the use of extended criteria donor grafts even in a low-volume liver transplant center. The early outcomes of this limited cohort were satisfactory. Nevertheless, in order to objectively evaluate the effectiveness of this method and to improve the center’s outcomes, further studies with larger sample sizes and comparative analyses are required.

Keywords. Liver transplantation, hypothermic oxygenated liver machine perfusion, and extended-criteria donor.

IVADAS

Kepenų transplantacija šiandien yra vienas pažangiausių gydymo metodų pacientams, sergantiems galutinės stadijos kepenų nepakankamumu, įskaitant tiek paveldimas, tiek įgytas kepenų ligas, tokias kaip cirozė, hepatoceliulinė karcinoma ar nealkoholinis steatohepatitas (1–3). Nepaisant to, kad pirmieji bandymai atlikti kepenų transplantaciją XX a. viduryje buvo lydimi didelio mirtingumo, antibiotikų, imunosupresantų naudojimas bei organų išsaugojimo technologijų vystymasis, ženkliai pagerino transplantacijos sėkmės rodiklius (1–4). Šiandien kepenų transplantacija susiduria su nuolatinio donorų trūkumu, todėl didelė tyrimo aktualumo dalis yra susijusi su išplėstinių kriterijų donorų naudojimu ir, svarbiausia, naujų organų išsaugojimo metodų, tokių kaip mašininė perfuzija, taikymu (5–8). Naujovė šioje srityje yra hipoterminė oksigenuota mašininė kepenų perfuzija, kuri klinikinėje praktikoje pradėta taikyti visai neseniai. Pirmoji randomizuota multicentrinė klinikinė studija buvo publikuota 2021 m. (1). Iki šiol tą atlieka tik nedidelė dalis kepenų transplantacijos centrų pasaulyje. 2022 m. gegužės 30 d. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų kepenų transplantacijos komanda pirmą kartą Baltijos šalyse atliko kepenų transplantaciją donorinių kepenų išlaikymui panaudoję hipoterminę oksigenuotą mašininę perfuziją (2). Šis tyrimas yra labai svarbus siekiant vystyti ir plėtoti hipoterminės oksigenuotos mašininės kepenų perfuzijos programą Lietuvoje bei dalintis sukauptomis žiniomis ir patirtimi globaliu mastu.

METODIKA

Tai aprašomojo tipo darbas - klinikinių atvejų analizė, pateikiant Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Pilvo ir onkochirurgijos centro rezultatus, ir literatūros apžvalgą. Šiam tyrimui vykdyti buvo gautas Vilniaus regioninis biomedicininis tyrimų komiteto leidimas – „Hipoterminė oksigenuota dirbtinė aparatinė kepenų perfuzija: panašių atvejų analizės studija“ (Nr.2023/4-1502-965). Visi tiriamieji yra kepenų recipientai, kuriems nuo 2022 m. gegužės mėn. iki 2025 m. rugpjūčio mėn. buvo atlikta kepenų transplantacija VšĮ Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose, taikant hipoterminę oksigenuotą mašininę perfuziją. Visiems pacientams taikyti standartiniai VUL SK mašininės perfuzijos parametrai (1 lentelė). Visos kepenų paėmimo ir transplantacijos operacijos atliktos vadovaujantis Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų standartais. Hipoterminė oksigenuota mašininė kepenų perfuzija buvo taikoma visais atvejais, kai donorinės kepenys atitiko vieną ar kelis iš šių kriterijų:

- Potencialus donoras, kuriam konstatuotas negrįžtamas kraujotakos ir kvėpavimo nutrūkimas (prailgintas šiltosios išemijos laikas);
- Numatomas ilgas šaltosios išemijos laikas (>6 val.);

- Donoro amžius ≥ 60 metų;
- Donoro kūno masės indeksas (KMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$;
- Donoro serumo Na koncentracija $> 165 \text{ mmol/L}$;
- Donoro AST arba ALT koncentracija > 3 kartus viršija viršutinę normos ribą;
- Donoro bendro bilirubino koncentracija $> 30 \text{ } \mu\text{mol/L}$;
- Donoras buvo gydomas intensyvios terapijos skyriuje > 7 paras;
- Donoras po gaivinimo;
- Donoras hemodinamiškai nestabilus (reikalingi vazopresoriai);
- Donorui nustatyta arba įtariama kepenų steatozė ($> 20 \%$);
- Eksplantacijos eiga buvo nesėkminga ar sudėtinga;
- Donorystės kraujo grupė nesuderinama;
- Tuo pačiu metu vyksta kita kepenų transplantacija.

1 lentelė. Mašininės perfuzijos parametrai naudojami Vilniaus Universiteto ligoninėje Santaros klinikose.

Perfuzatas	<i>StoreProtect plus</i> – 3 L
Temperatūra	10–12 °C
Vartų venos ir kepenų arterijos slėgiai	PV: 3–5 mmHg, HA: 25–27 mmHg.
Vidutinė perfuzijos trukmė	320 $\pm$ 190 min

PV – Vartų vena; *HA* – kepenų arterija.

Recipientų atrankos kriterijai buvo suaugę pacientai (> 18 metų), sergantys kepenų ciroze ir (arba) hepatoceliuline karcinoma (HCC), kuriems reikalinga ortotopinė kepenų transplantacija. Taip pat buvo priimti pacientai su aukštu MELD (angl. *Model for End-Stage Liver Disease*) balu, kadangi visi transplantatai iš ECD buvo perfuzuoti naudojant hipoterminę oksigenuotą mašininę perfuziją.

Baigiamojo darbo metu iš Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose esančių elektroninių pacientų duomenų bazės (ELI) surinkti nuasmeninti pacientų duomenys. Jie suvesti į specialiai šiam tyrimui sukurtą elektroninę duomenų bazę (*Microsoft Excel* archyvą), o vėliau naudoti šio baigiamojo darbo rengimui. Duomenis į duomenų bazę suvedė darbo vadovas Dr. Mindaugas Kvietkauskas. Tyrimo metu numatyta rinkti klinikinius pacientų duomenis bei operacinius ir pooperacinius duomenis gautus pirminio įvertinimo metu bei iš medicininės dokumentacijos, esančios tyrimo centre (VŠĮ Vilniaus Universiteto ligoninė Santaros klinikos). Pacientų duomenų bazė yra prieinama tik baigiamojo darbo rengėjui ir jo darbo vadovui.

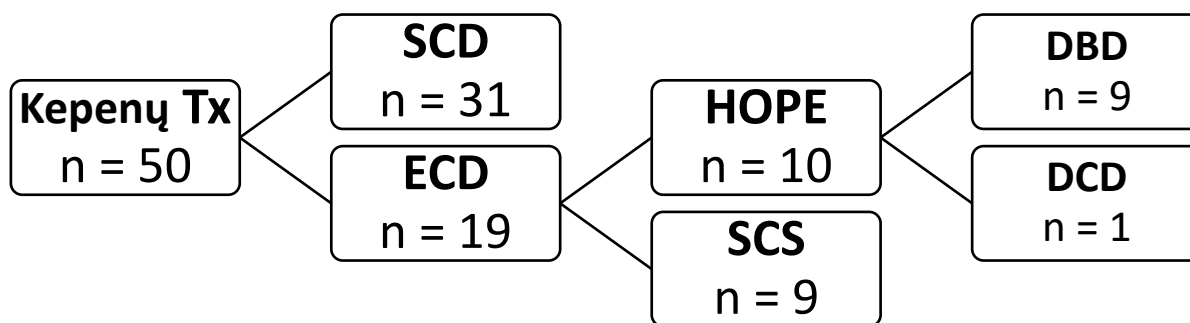
Mokslinė literatūros paieška atlikta naudojantis šiomis duomenų bazėmis: *PubMed*, *ResearchGate*, *GoogleScholar*, *ScienceDirect*. Apžvalgai naudoti straipsniai publikuoti 2007 - 2025 metais anglų ir lietuvių kalbomis. Literatūros sąrašas ir mokslinės literatūros citavimas atliktas su *Zotero* programa.

Statistinė analizė buvo atlikta naudojant *SAS On Demand for academics* programą. Baigiamajame darbe pateiktos lentelės sudarytos naudojantis elektroninėmis duomenų bazėmis: *Microsoft Excel* ir *Microsoft Word*.

REZULTATAI

Per visą studijos laikotarpį (2022 m. gegužė – 2025 m. rugpjūtis) Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose buvo atliktos 50 ortotopinės kepenų transplantacijos. Analizuojamoje tyrimo imtyje didžioji dalis donorinių kepenų buvo priskirtos išplėstinių kepenų donorams (ECD, $n = 19$), tuo tarpu standartinių kriterijų donorų (SCD) grupėje nustatyta $n = 31$. Iš 50 kepenų transplantacijų 10 (20%) buvo atliktos, naudojantis hipotermine oksigenuota mašinine kepenų perfuzija (HOPE). Visi 10 tiriamųjų buvo įtraukti į šio baigiamojo darbo rengimą. Pagal donoro mirties tipą, absoliuti dauguma transplantatų buvo gauti iš donorų po smegenų mirties (DBD, $n = 9$), o tik vienas transplantatas – iš donoro po kraujotakos mirties (DCD, $n = 1$) (1 diagrama).

Tiriamųjų grupėje dominavo vyrai ($n = 6$, 60 %), o moterys ($n = 4$) sudarė 40% imties. Vidutinis pacientų amžius transplantacijos metu buvo $46,1 \pm 19,3$ metų. Visiems pacientams tai buvo pirminė kepenų transplantacija, retransplantacijų nenustatyta.



1 diagrama. Kepenų transplantacijos rezultatai Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose 2022 – 2025 m. laikotarpyje.

DBD – donorystė po smegenų mirties; *DCD* – donorystė po kraujotakos sustojimo; *ECD* – išplėstinių kriterijų donoras; *HOPE* – hipotermine oksigenuota perfuzija; *SCD* – standartinių kriterijų donoras; *SCS* – statinis šaltasis saugojimas; *Tx* – transplantacija.

Donorinių organų rizika buvo vertinta pagal *Donor Risk Index* (DRI), kurio vidutinė reikšmė siekė 1,61, atitinkanti vidutinės–padidintos rizikos donorines kepenis (2 lentelė). Visais atvejais nustatytas

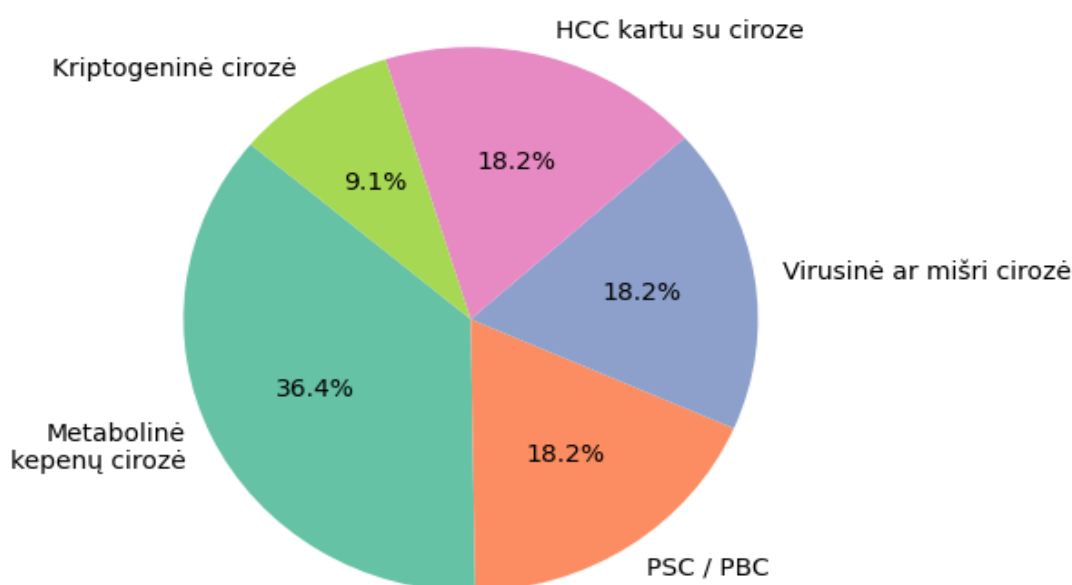
pilnas ABO suderinamumas tarp donoro ir recipiento, o ABO nesuderinamų transplantacijų nebuvo. Organai buvo gauti iš kelių transplantacijos centrų, įskaitant tretinio lygio universiteto ligonines.

2 lentelė. Donorinių organų rizikos indekso interpretavimas

1.0	Optimalus donoras
1.2-1.5	Nežymi rizika
1.6-2.0	Vidutinė rizika
>2.0	Didelė pirminio transplantato nefunkcionavimo rizika

Vidutinis laukimo laikas iki kepenų transplantacijos sudarė $276 \pm 225,8$ dienas, tačiau nustatyta didelė variacija tarp pacientų. Vidutinis MELD balas transplantacijos dieną siekė $24 \pm 4,8$ balus. Daugumai recipientų buvo nustatyti portinės hipertenzijos požymiai, įskaitant ascitą, splenomegaliją ir stemplės venų varikozes, o tai patvirtina dekompenсуotos kepenų cirozės dominavimą tiriamajoje grupėje.

Dažniausia kepenų transplantacijos indikacija buvo metabolinės kilmės kepenų cirozė ($n=4$, 36.4 %), po kurios sekė cholestazinės kepenų ligos (PSC/PBC) bei virusinės ar mišrios etiologijos cirozė (2 diagrama). Hepatoceliulinė karcinoma kartu su ciroze nustatyta ($n=2$) 18.2 % pacientų.



2 diagrama. Pacientų pasiskirstymas pagal kepenų transplantacijos indikaciją.

HCC – hepatoceliulinė karcinoma; PBC – pirminis biliarinis cholangitas; PSC – pirminis sklerozuojantis cholangitas.

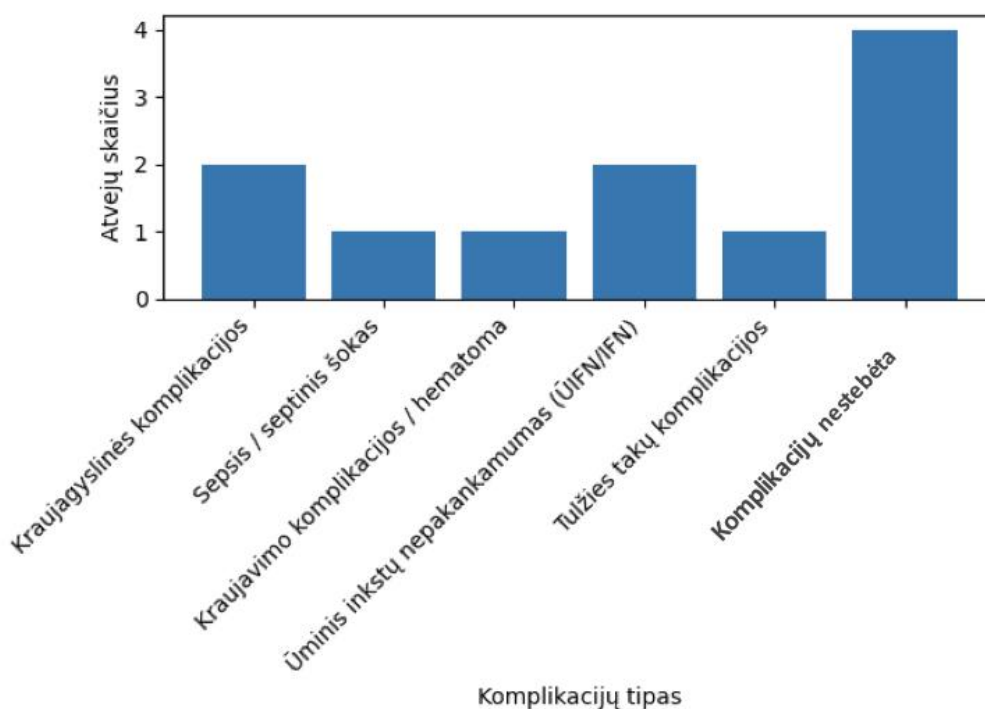
Vidutinė kepenų transplantacijos trukmė buvo $425 \pm 116,5$ minutės. Šiltosios išemijos laikas buvo vidutiniškai $47 \pm 17,0$ minutės, o šaltosios išemijos laikas – $245 \pm 30,9$ minutes. Santykinai kontroliuoti išeminiai laikai kartu su universaliu perfuzinės mašinos taikymu leidžia daryti prielaidą apie optimizuotą transplantato apsaugą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo, ypač naudojant didesnio DRI donorinius organus.

Ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu vidutinė gydymo trukmė intensyviosios terapijos skyriuje sudarė $18,1 \pm 33,6$ dienos. Stebimas didelis variabilumas yra susijęs su skirtingu pooperacinių komplikacijų sunkumu. Ilgiausia trukmė intensyvios terapijos skyriuje buvo susijusi su septiniu šoku ir daugiaorganiniu disfunkcijos sindromu.

Pooperacinės komplikacijos buvo kraujagyslinės, infekcinės ir hemoraginės kilmės (3 diagrama). Nustatyti pavieniai hepatinės arterijos stenozės ir disekcijos atvejai, sepsis su septiniu šoku bei pohemoraginė anemija ir susiformavusi hematoma. Taip pat registruoti ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo atvejai, būdingi didelės apimties transplantacinėms operacijoms. Bendras kliniškai reikšmingų komplikacijų dažnis siekė apie 40–50 %, tačiau dauguma jų buvo sėkmingai suvaldytos konservatyviai, be retransplantacijos poreikio.

Dėl išsivysčiusių pooperacinių komplikacijų – tulžies latakų fistulės ir susiformavusios hematomos, kuri komplikavosi ūmine pohemoragine anemija– dviems pacientams prireikė pakartotinių operacijų.

4 diagrama. Ankstyvojo pooperacinio laikotarpio komplikacijų dažnis



Ankstyvasis pooperacinis išgyvenamumas (iki 30 dienų) siekė 90 %, o mirtingumas sudarė 10 %. Registruotas vienas mirties atvejis buvo susijęs su pooperacine komplikacija - tulžies latakų fistule.

LITERATŪROS APŽVALGA

Istorija

Kepenų transplantacijos istorija prasidėjo daugiau nei prieš 70 metų ir iki šiol išlieka vienu ryškiausiu chirurgijos, anestezijos ir imunologijos pažangos pavyzdžių pasaulyje (9). Pirmieji bandymai XX a. viduryje dažniausiai baigdavosi nesėkmingai – kepenys buvo persodinamos be tinkamos organo išsaugojimo technologijos, o pacientai mirdavo dėl masyvaus kraujavimo ar greito imuninės sistemos sukkelto atmetimo. Lemiamą lūžį padarė amerikiečių chirurgas Thomas Starzl, 1963 m. atlikęs pirmąją žmogaus kepenų transplantaciją (3,4) – nors pacientas neišgyveno, ši operacija tapo mokslo pagrindu tolesniems bandymams. 7-ajame ir 8-ajame dešimtmečiuose, tobulėjant chirurginėms technikoms bei anestezijai, transplantacija tapo techniškai įmanoma. Tačiau tikrasis proveržis įvyko 9-ajame dešimtmetyje, kai buvo pradėtas naudoti naujas imunosupresantas ciklosporinas (3,4,9). Tai dramatiškai sumažino atmetimo reakcijų dažnį ir pirmą kartą suteikė galimybę daugumai pacientų išgyventi ilgiau nei metus. Dar vienas esminis posūkis buvo multidisciplininės komandos atsiradimas transplantacijos procese (9): šalia chirurgų darbą pradėjo glaudžiai koordinuoti gastroenterologai, anesteziologai, imunologai, patologai ir specialiai apmokytos slaugytojos, sukurdami integruotą priežiūros modelį, kuris padidino pacientų saugumą ir pagerino ilgalaikius rezultatus. Nuo tada kepenų transplantacija per kelis dešimtmečius peraugo iš eksperimentinės procedūros į standartinį gydymo metodą. Didžiulę reikšmę turėjo organų prezervacijos pažanga – šaltojo saugojimo metodai leido organą laikyti valandas, o šiandien inovatyvios dinaminės mašininės perfuzijos technologijos leidžia organus palaikyti net artimomis fiziologinėms sąlygomis, prailginti jų „gyvavimo“ laiką ir net pagerinti ECD kepenų kokybę (3,4,9,10).

Kepenų transplantacijos raida Lietuvoje glaudžiai susijusi su pasaulinės chirurgijos mokslo pažanga. Pirmieji eksperimentiniai kepenų persodinimo bandymai atlikti dar 1962 m. Vilniaus universiteto Chirurgijos laboratorijoje, kur buvo išmėginti 68 transplantacijos modeliai su gyvūnais (11). Vėliau, 1969 m., įkūrus specializuotą imunologijos sektorių, pradėtos kryptingos organų transplantacijos, kurios tapo svarbiu pagrindu klinicinei plėtrai (11). Vis dėlto, klinikinės kepenų transplantacijos Lietuvoje įgyvendintos, tik po kelių dešimtmečių. 2000 m. Vilniaus, o vėliau ir Kauno universiteto ligoninėse atliktos pirmosios operacijos, kurios ir nebuvo ilgalaikės sėkmės atžvilgiu, tačiau ženklino itin didį žingsnį šalies chirurgijoje. Šiuo metu Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos yra

pažangiausias kepenų transplantacijos centras Lietuvoje. Nuo 2000 m. šioje institucijoje atliktos 176 kepenų transplantacijos, įskaitant retransplantacijas ir bent vieną transplantaciją iš gyvo donoro (12). Pacientų penkerių metų išgyvenamumas viršija 80 proc., o 2023 m. visi pacientai po operacijos buvo sėkmingai išrašyti į namus (12). Be to, Santaros klinikose įvyko pirmoji Baltijos šalyse kepenų transplantacija iš neplakančios širdies donoro bei įdiegta hipoterminė oksigenuota mašininė perfuzija, leidžianti išlaikyti organo gyvybingumą iki 24 val., o tai yra iki 16 val daugiau nei tradiciniai metodai (2,13,14).

Kepenų donorai

Kepenų transplantacijos yra gyvybę gelbstinti operacija, kurios sėkmė priklauso nuo tinkamo donoro organo prieinamumo, kokybės ir suderinamumo su recipientu. Kepenų nepakankamumas, sukeltas ūmių arba lėtinių ligų, išlieka vienu svarbiausių mirtingumo rodiklių pasaulyje. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, kepenų ligos kasmet nulemia šimtus tūkstančių mirčių, o transplantacija yra vienintelė galutinės stadijos kepenų nepakankamumo gydymo galimybė (15). Donorystės samprata taip pat evoliucionavo – šiandien donorais gali būti ne tik pacientai po smegenų mirties (DBD), bet ir po kraujotakos sustojimo (DCD), taip pat ir gyvi donorai (LDLT).

Siekiant optimaliai naudoti turimus organus, donorai skirstomi į standartinius ir išplėstinių kriterijų donorus (3 lentelė). SCD donorai atitinka įprastus kokybės kriterijus: jaunesnis amžius, be reikšmingų gretutinių ligų, be makrosteatozės. ECD donorai yra vyresnio amžiaus (>65 m.), su kepenų makrosteatoze (>30%), hipernatremija ($\text{Na} > 155\text{--}165 \text{ mmol/L}$), infekcinėmis ar kitomis rizikos būklėmis, taip pat prie šios būklės priskiriami DCD donorai (16). Istoriskai ECD organai buvo susiję su didesne ankstyvo organo disfunkcijos ir atmetimo rizika, tačiau naujos technologijos, tokios kaip dinaminė organų perfuzija, šiai dienai leidžia tiesiogiai įvertinti organo gyvybingumą ir sumažinti SCD/ECD ribą (17).

3 lentelė. Standartinių kriterijų ir išplėstinių kriterijų donorų charakteristikos (16–21)

	Standartinių kriterijų donorai	Išplėstinių kriterijų donorai	Pastabos
Amžius	< 65 metų	≥ 65 metų	Amžius susijęs su mažesne regeneracija ir didesniu IRI
Kepenų makrosteatozė	< 30 %	≥ 30 – 40 %	Steatozė didina riziką IRI ir ankstyvai disfunkcijai
Kepenų mikrosteatozė	< 20 %	> 20 %	Nors mažiau svarbi nei makrosteatozė, vis tiek didina išemijos-reperfuzijos pažeidimo jautrumą, blogina mitochondrijų metabolinį atsaką, lėtina kepenų regeneraciją
Natrio koncentracija	135–145 mmol/L	>155–165 mmol/L	Hipernatremija blogina hepatocitų funkciją
Mirties tipas	DBD	DCD įtraukiami į ECD	DCD donorams būdinga šiluminė išemija
Šaltos išemijos laikas	< 8–10 val.	> 10–12 val.	Ilgas šaltosios išemijos laikas tiesiogiai koreliuoja su IRI
Šiluminė išemija	Nėra	Dažna (ypač DCD)	Šiluminė išemija sukelia didesnę hepatocitų pažeidimą
Hemodinaminis stabilumas	Stabilus	Nestabilus (hipotenzija, vazopresoriai)	Nestabilumas blogina organo perfuziją
Infekcijos rizika	Maža	Sepsis / bakteremija	Reikalingas atsargus įvertinimas, bet nebūtinai kontraindikacija
Gretutinės paciento ligos	Be reikšmingų ligų	Nutukimas, diabetas, hipertenzija	Didina IRI bei komplikacijų riziką
Kepenų fermentai	Normalūs arba šiek tiek ↑	AST/ALT reikšmingai ↑	Rodo galimą hepatocitinį pažeidimą
Bilirubinas	< 30 μmol/L	> 30 μmol/L	Padidėjimas gali rodyti cholestazinį pažeidimą
Organų donorystės aplinkybės	Ne komplikuotos	Trauma, ilgalaikė hipoksija	Blogina organo gyvybingumą
Organo kokybės rizika	Maža	Vidutinė–didelė	Reikalingas papildomas vertinimas
Rekomenduojama perfuzija	Nebūtina	HOPE / NMP labai rekomenduojama	Pagerina ECD rezultatų kokybę

ALT – alanino aminotransferazė; AST – aspartato aminotransferazė; DBD – donorystė po smegenų mirties; DCD – donorystė po kraujotakos sustojimo; ECD – išplėstinių kriterijų donoras; HOPE – hipotermine oksigenuota perfuzija; IRI – išemijos–reperfuzijos pažeidimas; NMP – normotermine mašininė perfuzija.

Donorai po smegenų mirties (DBD)

Donorystė po smegenų mirties (DBD) ilgą laiką buvo laikoma „aukso standartu“ kepenų transplantacijoje. Smegenų mirtis apibrėžiama kaip negrįžtamas visų smegenų funkcijų – įskaitant smegenų kamieno – nutraukimas, nustatomas remiantis klinikiniais kriterijais (gili koma, prarasti visi kamieno refleksai, apnėja), o prireikus atliekami patvirtinamieji tyrimai, tokie kaip elektrofiziologiniai ar perfuzijos testai (22,23). DBD donorystės esmė – organai išimami iš fiziologiškai perfuzuojamo organizmo, todėl nėra šiluminės išemijos fazės, o tai leidžia išsaugoti aukštą organo kokybę ir sumažina pirminio transplantato nefunkcionalumo riziką (22,24). Nuo 1960–1970 m. DBD donorystė tapo pagrindiniu transplantacijos modeliu, kuriuo remiasi dauguma šiuolaikinių programų (22). Šiandien daugelyje pasaulio šalių, ypač Europoje ir Šiaurės Amerikoje, DBD donorai sudaro didžiąją dalį kepenų donorystės atvejų. Tačiau pastebima, kad šiuo metu jų skaičius, kai kuriose šalyse palaipsniui mažėja dėl demografinių pokyčių, traumų sumažėjimo ir intensyvios terapijos rezultatų gerėjimo, todėl didėja kitų donorystės formų, ypač donacijos po kraujotakos sustojimo (DCD) ar gyvų donorų svarba (18,25,26).

Donorai po kraujotakos sustojimo (DCD)

Donorystė po kraujotakos sustojimo (DCD) – tai donorystės tipas, kai mirtis konstatuojama dėl negrįžtamo kraujotakos ir kvėpavimo funkcijų nutrūkimo. Ši praktika, ilgą laiką taikyta ribotai dėl prastesnių transplantacijos rezultatų, tačiau pastarąjį dešimtmetį tapo strategiškai svarbia organų donorystės forma, leidžiančia papildyti DBD ir sumažinti organų trūkumą laukiančiųjų sąrašuose (27,28).

Pagal klinikinius scenarijus DCD donorystė dažniausiai skirstoma į kontroliuojamą (cDCD), kai mirtis įvyksta nutraukus intensyvios terapijos palaikomąjį gydymą, ir nekontroliuojamą (uDCD), kai širdies sustojimas yra staigus ir neplanuotas, pavyzdžiui, įvykus kardiogeninės ar kitokios staigios mirties atvejais (28).

Esminė šios donorystės formos problema – šiluminė išemija. Tai laikas tarp kraujotakos sustojimo ir organo perfuzijos, kuris lemia didesnę hepatocitų pažeidimo bei išeminės cholangiopatijos riziką. Dėl to istoriškai kepenų transplantacijos iš DCD donorų buvo siejamos su didesniu komplikacijų dažniu ir blogesniais ilgalaikiais rezultatais, palyginti su DBD donorais (28). Vis dėlto pastaraisiais metais sparčiai vystomos mašininės perfuzijos technologijos, tokios kaip normoterminė regioninė perfuzija ar hipoterminė oksigenuota perfuzija, leidžia sumažinti pažeidimo riziką, pagerinti transplantato kokybę ir padidinti šios donorystės formos panaudojimo galimybes (27).

Siekiant standartizuoti DCD donorystę, 1995 m. sukurta Maastricht klasifikacija (4 lentelė), vėliau atnaujinta 2013 m. Paryžiuje. Šiuo metu klinikinėje praktikoje plačiausiai taikomi III kategorijos DCD donorai, nes jų atvejais procesą galima planuoti iš anksto, taip sumažinant šiluminės išemijos trukmę ir su tuo susijusią kepenų pažeidimo riziką (5). Remiantis naujausiomis metaanalizėmis, aukštos patirties transplantacijos centruose kepenų transplantacijos iš DCD donorų 1 metų išgyvenamumas siekia apie 90,9 %, kas yra tik šiek tiek mažiau nei DBD atvejais – 1 metų transplantato išgyvenamumas siekia 92% (29).

4 lentelė. Maastricht klasifikacija (5)

Kategorija	Aprašymas
I	Rasti mirę, neatlikus gaivinimo
II	Nesėkminga gaivinimo baigtis
III	Kontroliuojamas sustojimas po gydymo nutraukimo
IV	Širdies sustojimas DBD metu
V	Donorystė po eutanazijos

DBD – donorystė po smegenų mirties.

Gyvas donoras (LDLT)

Gyvo donoro kepenų transplantacija (LDLT) – tai chirurginė operacija, kai dalis kepenų persodinama iš sveiko donoro recipientui, sergančiam galutinės stadijos kepenų nepakankamumu. Šią metodiką leidžia unikalūs kepenų regeneracinis potencialas – tiek donorui, tiek recipientui likusios kepenų dalys geba atkurti funkcinį tūrį per kelias savaites (30). Pirmoji sėkminga LDLT atlikta 1989 m. Japonijoje, o šiandien ji ypač paplitusi Azijoje, kur mirusių donorų organų pasiūla yra ribota dėl kultūrinių, religinių ir organizacinių veiksnių (31).

LDLT gali būti atliekama, kai donoras yra artimas giminaitis arba artimas emocinis ryšys turintis asmuo, kuris atitinka griežtus medicininius, anatominius, psichologinius ir etinius atrankos kriterijus. Tai būtina siekiant maksimaliai sumažinti riziką donorui ir užtikrinti, kad sprendimas būtų visiškai savanoriškas (31,32).

LDLT suteikia reikšmingų privalumų transplantacijos procese – operacijos gali būti planuojamos, laukimo laikas sutrumpėja, o donorinis organas paprastai pasižymi aukšta kokybe, nes gaunamas iš kruopščiai atrinkto sveiko asmens. Tačiau šis metodas kelia sudėtingų etinių ir medicininių klausimų, nes donorui – sveikam žmogui – tenka reali chirurginė rizika. Tarptautinių duomenų analizės rodo, kad bendras donoro mirtingumas siekia 0,2-0,8 % (32), o reikšmingų komplikacijų dažnis – iki 24,7 % (33). Nepaisant šių iššūkių, ilgojo laikotarpio rezultatai rodo, kad LDLT nėra prastesnė už DBD ar DCD. Dideliuose perspektyviniuose tyrimuose recipientų 1 metų išgyvenamumas po LDLT siekia

91,7%, palyginti su 92,6 % DBD transplantacijų, 88,6 % DCD transplantacijų, po 5 metų – atitinkamai 82,9% , 79,9%, 70,0 % (34).

Donorystės modeliai

Pasaulyje vyrauja du donorystės modeliai – informuotas sutikimas (*opt-in*) ir numanomas sutikimas (*opt-out*). *Opt-in* modelyje asmuo turi iš anksto išreikšti norą tapti donoru, o *opt-out* modelyje kiekvienas laikomas potencialiu donoru, nebent yra oficialiai atsisakęs (35). Kai kurios valstybės taiko ir tarpinį modelį – pavyzdžiui Jungtinėje Karalystėje egzistuoja „privalomojo pasirinkimo“ (angl. *required choice*) sistema, pagal kurią pilietis tam tikrose situacijose (pvz., keičiant asmens dokumentą ar registruojantis sveikatos sistemoje) turi aiškiai nurodyti savo apsisprendimą dėl donorystės (36). Empiriniai tyrimai rodo, kad kai kuriose šalyse *opt-out* modelio įdiegimas padidino donorystės rodiklius, tyrimai rodo, kad vien teisiniai pokyčiai ne visuomet lemia reikšmingą efektyvumo augimą – svarbu užtikrinti aiškią komunikaciją, visuomenės švietimą ir tvirtą valstybės palaikymą (36,37). Sėkmingiausiu donorystės pavyzdžiu laikomas Ispanijos modelis, kuris jungia *opt-out* teisinę bazę ir labai aktyvią koordinavimo sistemą, pasiekdamas aukščiausius donorystės rodiklius pasaulyje (38).

Lietuvoje šiuo metu galioja *opt-in* donorystės modelis – žmogus gali užpildyti donoro kortelę arba iš anksto išreikšti sutikimą, tačiau sprendimas visada derinamas su artimaisiais (39). Diskusijos dėl galimo perėjimo prie *opt-out* tęsiasi jau daugiau nei dešimtmetį, tačiau kol kas modelis nepakeistas.

Kepenų transplantacijos etapai

Šiuo metu aukso standartu laikoma ortotopinė kepenų transplantacija, kai recipiento terminalinės stadijos kepenys (angl. *end-stage liver*) pašalinamos ir jų vietoje implantuojamos donoro kepenys. Šis metodas sudaro daugiau kaip 95 % visų atliekamų transplantacijų pasaulyje ir yra siejamas su geriausiais ilgalaikiais rezultatais (40). Rečiau atliekama heterotopinė kepenų transplantacija, kai donoro kepenys implantuojamos papildomai – recipiento pačių kepenų nepašalinant. Heterotopinė kepenų transplantacija buvo bandyta taikyti esant tam tikroms indikacijoms (pvz., ūminiam kepenų nepakankamumui ar metabolinėms kepenų ligoms), tačiau dėl techninio sudėtingumo ir nepalankesnių ilgalaikių išgyvenamumo rodiklių šiuolaikinėje praktikoje šis metodas beveik nenaudojamas (41)

Kepenų transplantacija yra viena sudėtingiausių šiuolaikinės pilvo chirurgijos procedūrų, reikalaujanti kelių nuoseklių etapų. Kiekvienas iš jų turi esminę reikšmę galutiniam gydymo rezultatui. Donoro kepenų eksplantacija yra pirmasis ir kritiškai svarbus žingsnis, kuriuo siekiama užtikrinti transplantuojamo organo gyvybingumą ir minimalų išemijos poveikį (16,42). Recipiento

eksplantacija - techniškai sudėtingiausias transplantacijos etapas, kurį dar papildomai dažnai komplikuoja sunkios portinės hipertenzijos, pooperacinių sąaugų buvimas ir paciento gretutinės ligos (43). Galutinis etapas – donoro kepenų implantacija. Tai transplantacijos dalis, reikalaujanti preciziškos kraujagyslių ir tulžies latakų rekonstrukcijos bei kartais papildomų chirurginių metodų, tokių kaip veno-veninė apylanka (VVB), leidžiančių palaikyti hemodinamiką operacijos metu (44).

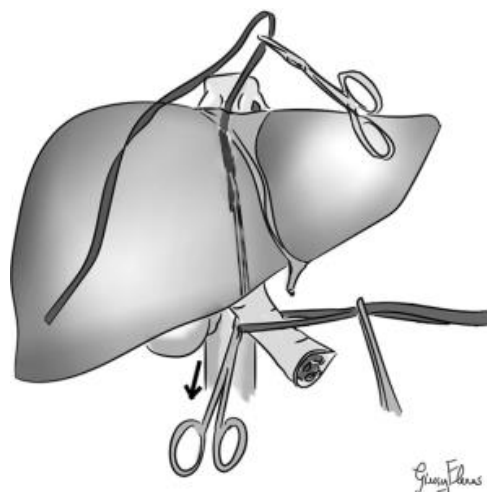
Donoro eksplantacija

Donoro eksplantacijos tikslas – saugiai bei greitai paaimti kepenis, minimalizuojant išemijos žalą, išlaikant anatinę informaciją ir audinių vientisumą. Šiuolaikinėje praktikoje vadovaujamasi standartizuotais protokolais, kuriuose pabrėžiama griežta donoro hemodinamikos kontrolė, šalta perfuzija konservantais bei tiksli kraujagyslių ir tulžies latakų preparacija (16,43).

Pastaraisiais metais vis svarbesnę vietą užima DCD, kuriai taikomos papildomos organų apsaugos priemonės (16,43). Europos transplantologijos asociacijos (ELITA) 2025 m. konsensuso rekomendacijose nurodoma, kad normoterminė regioninė perfuzija (NRP) turėtų būti laikoma aukso standartu DCD donorystėje, nes ji leidžia rekonduoti kepenis ir patikrinti jų funkcionalumą prieš transplantaciją (16,45). Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktos analizės parodė, kad naudojant NRP kepenų panaudojimo rodiklis siekė ~69 %, palyginti su vos 17 % esant tiesioginiam paėmimui be NRP (45).

Recipiento eksplantacija (hepatektomija)

Recipiento eksplantacijos metu pašalinamos pažeistos kepenys, užtikrinant hemodinaminį stabilumą ir portinės hipertenzijos suvaldymą. Šiuolaikinėje praktikoje vyrauja apatinę tuščiąją veną tausojantys metodai - *Belghiti* su daliniu apatinės tuščiosios venos (IVC) „apkabinimu“. Tai metodas, kai donorinės ir recipiento venos sujungiamos šonine anastomoze, kuri leidžia išsaugoti dalinį veninį grįžimą ir išvengti visiškos apatinės tuščiosios venos okliuzijos operacijos metu (1 pav.). Šis metodas sumažina intraoperacinį kraujavimą ir inkstų hipoperfuzijos riziką (46). Kelių centrų retrospektyvinės analizės duomenimis, taikant *Belghiti* metodą ūminio inkstų pažeidimo dažnis po kepenų transplantacijos buvo mažesnis, palyginti su klasikine bikavaline technika, o sutrumpėjusi išemijos fazė, galėjo lemti mažesnę ūminio inkstų pažeidimo dažnį (47).



1 pav. *Belghidi* metodas su daliniu apatinės tuščiosios venos „apkabinimu“ (48)

Hemodinaminės kontrolės tikslais kartais naudojamas laikinas portokavalinis (vartų venos ir apatinės tuščiosios venos) šuntas (TPCS). Atsitiktinių imčių tyrime, atliktame 2024 m., TPCS taikymas LDLT metu siejosi su geresne intraoperacine hemodinamika, mažesniu kraujo netekimu ir trumpesne operacijos trukme (49). Tuo tarpu VVB, anksčiau buvęs standartinė priemonė, šiuo metu daugelyje centrų nebetaikomas. Naujausios 2025 m. apžvalgos rekomenduoja jį taikyti selektyviai – tik hemodinamiškai nestabiliems pacientams ar esant neišvengiamam pilnam IVC perspaudimui (44).

Kepenų implantacija

Implantacijos etapas yra kritiškai svarbus, nes reikalauja preciziškos kraujagyslių ir tulžies takų rekonstrukcijos. Apatinės tuščiosios venos rekonstrukcijos srityje aukso standartu tapo *Belghiti* metodas su recipiento IVC išsaugojimu (50). 2023 m. tinklaveikos metaanalizė parodė, kad modifikuotos *piggyback* technikos siejosi su trumpesne operacijos trukme ir mažesniu kraujo transfuzijų poreikiu, lyginant su klasikine bikavaline rekonstrukcija (51).

Po apatinės tuščiosios venos atstatymo paprastai atkuriamą portalinę veną („end-to-end“ anastomozė), po to – kepenų arteriją, kurios rekonstrukcijai dažnai naudojama mikrochirurginė technika. Naujausios gairės pabrėžia vartų venos srauto valdymo svarbą – per didelis įtekėjimas per vartų veną gali lemti sinusoidų pažeidimą ir cholangiopatiją, todėl kai kuriais atvejais taikomos papildomos priemonės (pvz., spleninė arterijos embolizacija) (52).

Tulžies takų rekonstrukcija dažniausiai atliekama *duct-to-duct* principu, rečiau – *Roux-en-Y* hepatojejunoanastomoze (6). DCD kepenų transplantacijose didesnę komplikacijų riziką mažina NRP ir HOPE taikymas, kurie įrodytai sumažina neanastomozinių striktūrų atsiradimą (45).

Kepenų prezervacijos metodai

Organų prezervacija yra kertinis veiksnys kepenų transplantacijos grandinėje: ji lemia transplantuojamo organo gyvybingumą, ankstyją funkciją ir ilgalaikį rezultatyvumą (5). Tradicinis statinis šaltasis saugojimas (SCS) ilgą laiką buvo standartas, tačiau per pastarąjį dešimtmetį dinaminės (mašininės) perfuzijos technologijos – hipoterminė (HMP), hipoterminė oksigenuota (HOPE), normoterminė mašininė perfuzija (NMP) ir normoterminė regioninė perfuzija (dažnai vykdoma su ekstrakorporine membranine oksigenacija (ECMO) tipo įranga) – radikaliai pakeitė organų atrankos ir paruošimo paradigmą (53–55).

Statinis šaltasis saugojimas

SCS – tai mechaniškai paprasčiausias ir istoriškai standartizuotas kepenų prezervacijos metodas. Jis apima donorinio organo perfuziją specialiu konservantu (dažniausiai *University of Wisconsin, Histidine-tryptophan-ketoglutarate* ar *Celsior* tirpalu) ir laikymą žemoje temperatūroje (~ 4 °C) be dinaminės cirkuliacijos (56). Pagrindiniai šio metodo privalumai yra techninis paprastumas, žemos sąnaudos ir logistinis universalumas. Tačiau SCS pasižymi ribota išeminės žalos prevencija, dideliu jautrumu ilgesniam šaltosios išemijos laiko poveikiui bei prastesniu ECD ir DCD kepenų panaudojamumu (5). Klinikiniai duomenys iš atsitiktinių imčių tyrimų ir didžiųjų registrų patvirtina, kad SCS yra patikimas standartas DBD kepenims esant trumpajai šaltajai išemijos trukmei (CIT). Vis dėlto šis metodas siejamas su didesniu organų atmetimo dažniu bei aukštesniu reperfuzijos pažeidimo biocheminiu žymenų lygiu, lyginant su moderniomis mašininės perfuzijos technologijomis (20,57).

Mašininė perfuzija

Mašininė perfuzija – tai inovatyvi donorinių organų išsaugojimo technologija, kurios pagrindinis tikslas – sumažinti išeminę- reperfuzinę žalą, sudaryti sąlygas organo *ex situ* rekonstruavimui, atlikti gyvybingumo testavimą bei, potencialiai, taikyti terapines intervencijas prieš transplantaciją. Skirtingai nei tradicinis SCS, mašininė perfuzija palaiko nuolatinę dinaminę, oksigenuotą perfuziją, kuri tiekimo metu audinius aprūpina deguonimi ir taip sudaro palankesnes sąlygas transplantato funkcionavimui (1,53). Dėl savo gebėjimo palaikyti audinių metabolinį aktyvumą ir sumažinti oksidacinį bei išeminį stresą, ši technologija sudaro optimalumą transplantato funkcinio atsigavimo sąlygoms po implantacijos, reikšmingai mažina ankstyvųjų pooperacinių komplikacijų dažnį bei išplečia panaudotinų ECD donorinių organų spektrą (53). Taigi, ši donorinių organų išsaugojimo technologija puikiai integruoja mechaninį organo apsaugos mechanizmą su klinicine nauda, todėl ji yra laikoma esmine šiuolaikinės kepenų transplantologijos dalimis (1,53).

HMP – tai organų išsaugojimo metodas, kai organas perfuzuojamas specialiu tirpalu, esant žemai temperatūrai (4-12 °C), siekiant sumažinti audinių metabolizmą ir išlaikyti ląstelių vientisumą iki transplantacijos (1). Šaltos perfuzijos metu organas aprūpinamas maistinėmis medžiagomis ir pašalinamos toksiškos metabolinės medžiagos, kurios kaupiasi dėl išemijos būklės (20). Skirtingai nei tradicinė statinė šaltoji saugojimo technika, HMP leidžia palaikyti nuolatinį perfuzijos srautą, taip sumažinant oksidacinį stresą ląstelėse ir išlaikant geresnę mikrodinamiką (21). Naujausi tyrimai rodo, kad hipotermine mašininė perfuzija sumažina ankstyvosios transplantato disfunkcijos riziką ir pagerina išgyvenamumą, ypač naudojant ECD ar DCD donorų organus (53). Tačiau reiktų pabrėžti, kad yra būtinybė standartizuoti perfuzijos parametrus ir perfuzato sudėtį, nes iki šiol šios technologijos naudojimas kepenų transplantacijoje nėra plačiai paplitęs (58).

NMP vykdoma fiziologinėje temperatūroje (35-37 °C), užtikrinant nuolatinį deguonies, gliukozės, aminorūgščių ir hormonų tiekimą organui, o tai leidžia palaikyti normalią metabolinę veiklą *ex vivo* (7). Priešingai nei HMP, NMP leidžia objektyviai įvertinti organo funkciją prieš transplantaciją, matuojant tokius parametrus kaip tulžies gamyba, laktato klirensas ar transaminazių kiekiai perfuzate (7). Šis perfuzijos metodas yra ypač reikšmingas vertinant didelės rizikos ar vyresnio mažiaus donorų organus, nes sudaro galimybę objektyviai įvertinti jų funkcinis parametrus ir priimti pagrįstą sprendimą dėl tinkamumo transplantacijai (20). Be to, NMP taip pat mažina reperfuzijos sukeltą oksidacinį stresą, nes organas nepatiria staigaus temperatūros ir deguonies trūkumo pokyčio (1). Daugiacentriuose klinikiniuose tyrimuose įrodyta, kad NMP taikymas koreliuoja su mažesniu ankstyvosios kepenų disfunkcijos dažniu ir pagerina transplantacijų sėkmės rodiklius (59).

Kontroliuojamas deguonies atšilimas (angl. *controlled oxygenated rewarming*, COR) – tai perfuzijos metodas, kai organas, po šalto saugojimo, palaipsniui atšildomas iki normoterminės temperatūros kartu užtikrinant deguonies tiekimą (21). Šis procesas leidžia išvengti staigaus temperatūros pokyčio, kuris gali sukelti mitochondrijų disfunkciją, reaktyvios deguonies formos (ROS) susidarymą ir ląstelių pažeidimą (60). Taip pat, COR užtikrina laipsnišką metabolinių procesų atsinaujinimą, ATP gamybos stabilizaciją ir fermentinių reakcijų pusiausvyrą prieš galutinę normoterminę reperfuziją (21). Eksperimentiniai ir klinikiniai duomenys rodo, kad COR mažina reperfuzijos sukeltą pažeidimą bei pagerina kepenų funkcijos atsigavimą po transplantacijos (60). COR dažnai taikomas kaip tarpinė fazė tarp HOPE ir NMP, užtikrinanti saugesnį organo perėjimą į fiziologinę temperatūrą (58).

Normotermine regioninė perfuzija su ECMO yra procedūra taikoma *in situ* DCD donorams, kai kraujotaka į donorinius organus atstatoma naudojant ECMO, izoliuojant kraujotakos regioną nuo centrinės nervų sistemos (59). Šis metodas leidžia atkurti audinių oksigenaciją, pašalinti metabolinius produktus ir objektyviai įvertinti organo funkciją prieš išėmimą (27). NRP su ECMO ypač naudinga

kepenų donorystėje, nes sumažina pirminės transplantato disfunkcijos dažnį ir pagerina išgyvenamumo rodiklius, palyginti su standartine DCD technika (1). Nors NRP reikalauja sudėtingos logistikos ir etinių sprendimų dėl regioninio perfuzijos taikymo, dauguma Europos centrų pripažįsta šią technologiją kaip efektyvų būdą išplėsti donorinę bazę (58).

5 lentelė. Kepenų transplantacijos prezervacijos metodai (19,20,53–59)

Prezervacijos metodas	Statinis šaltasis saugojimas	Hipoterminė mašininė perfuzija	Hipoterminė oksigenuota perfuzija	Normoterminė mašininė perfuzija	Kontroliuojamas oksigenuotas atšildymas	Normoterminė regioninė perfuzija su ECMO
Temperatūra	~4 °C	4–12 °C	4–12 °C	35–37 °C	Palaipsniui iki normoterminės	Fiziologinė
Perfuzijos tipas	Statiškas	Dinaminė	Dinaminė, oksigenuota	Dinaminė, oksigenuota	Dinaminė, oksigenuota	Dinaminė, oksigenuota, in situ
Tikslai	Organų išsaugojimas transportavimo metu	Sumažinti metabolizmą, išlaikyti ląstelių vientisumą, pašalinti toksinus	Atkurti mitochondrijas, sumažinti ROS, pasirošti reperfuzijai	Palaikyti metabolizmą, atlikti funkcijos vertinimą, rekondicionavimą	Palaipsniui atšildyti organą, stabilizuoti metabolizmą, ATP atsargas	Atkurti kraujotaką DCD donorams, įvertinti organo funkciją
Pagrindiniai privalumai	Paprasta, maža kaina, logistiškai universali	Mažina oksidacinį stresą, palaiko mikrodinamiką, gerina ECD/DCD organų panaudojamumą	Mažesnis pirminės transplantato disfunkcijos dažnis, pagerinti tulžies latakų rodikliai, galima transportuoti	Leidžia objektyviai įvertinti organo funkciją, mažina reperfuzijos stresą, didina ECD organų panaudojamumą	Saugus temperatūros perėjimas, mažina ROS, stabilizuoja metabolizmą	Atkuria audinių oksigenaciją, pašalina metabolinius produktus, sumažina pirminės disfunkcijos dažnį
Trūkumai / apribojimai	Ribota išeminės žalos prevencija, jautri ilgam CIT, mažesnis ECD/DCD organų panaudojamumas	Reikia standartizuoti perfuzijos parametrus ir tirpalo sudėtį, ribotas paplitimas	Reikalauja papildomos įrangos, standartizacijos	Sudėtinga logistika, brangesnė, reikia specializuotos įrangos	Papildoma tarpinė fazė, reikalauja koordinacijos	Sudėtinga logistika, etiniai klausimai
Klinikinė nauda	Patikimas standartas DBD kepenims esant trumpam CIT, bet didesnis organų atmetimo dažnis ir reperfuzijos pažeidimas	Sumažina ankstyvosios transplantato disfunkcijos riziką, gerina išgyvenamumą	Ypač naudinga DCD donorams, pagerina kepenų funkciją	Mažesnis ankstyvosios disfunkcijos dažnis, pagerina transplantacijos sėkmę, ypač didelės rizikos donorams	Pagerina kepenų funkcijos atsigavimą po transplantacijos, mažina reperfuzijos pažeidimą	Pagerina išgyvenamumą, efektyviai plečia donorinę bazę, ypač DCD
Naudojami tirpalai / įranga	<i>University of Wisconsin, Histidine-tryptophan-ketoglutarate, Celsior</i>	Specialūs perfuziniai tirpalai, perfuzoriai	Perfuzorius su deguonies tiekimu, specialūs tirpalai	Perfuzorius su deguonimi, gliukoze, aminorūgštimis, hormonais	Perfuzorius su deguonimi, kontroliuojama temperatūra	ECMO sistema, regioninė perfuzija, specialūs perfuzijos tirpalai

ATP – adenosino trifosfatas; CIT – šaltoji išemijos trukmė; DBD – donorystė po smegenų mirties; DCD – donorystė po kraujotakos sustojimo; ECD – išplėstinių kriterijų donoras; ECMO – ekstrakorporinė membraninė oksigenacija; ROS – reaktyviosios deguonies formos.

HOPE – hipoterminė oksigenuota mašininė perfuzija

HOPE šiuolaikinėje kepenų transplantacijoje vertinama kaip viena pažangiausių ir kliniškai reikšmingiausių organų išsaugojimo bei rekonstravimo technologijų (1,53,58,61). Vienas iš pagrindinių šių dienų iššūkių kepenų transplantacijoje yra išemijos - reperfuzijos pažeidimas (IRI), ypač kai naudojamos ECD kepenys (20,61). Norint sumažinti šią žalą ir padidinti transplantato sėkmės tikimybę, vis didesnis dėmesys skiriamas HOPE technologijai, kuri siekia „paruošti“ donorinį organą reperfuzijai deguonimi prisotintu perfuzatu žemoje temperatūroje (53,61,62).

HOPE ir išeminė -reperfuzijos žala

IRI yra viena svarbiausių patofiziologinių grandinių, lemiančių transplantato funkcijos sutrikimus po kepenų transplantacijos. Šis procesas susiformuoja dviem etapais – išeminės fazės metu dėl kraujotakos nutraukimo audiniai patiria hipoksiją, o reperfuzijos metu, staiga atkūrus deguonies tiekimą, aktyvuojasi oksidacinio streso ir uždegimo kaskados (53). Išemijos metu sustoja oksidacinė fosforilacija, išsenka ATP atsargos, sutrinka jonų siurblių veikla, o hepatocituose kaupiasi redukuoti metabolitai, tokie kaip sukcinatas ir NADH bei kalcio jonai (63). Dėl to, atkūrus deguonies tiekimą, mitochondrijose staigiai suaktyvėja elektrolitų perdavimas, sukeliantis intensyvių ROS susidarymą. Šie radikalai pažeidžia ląstelių membranas, baltymus ir DNR, inicijuoja uždegiminį atsaką bei skatina ląstelių žūtį (61).

Mitochondrijos šiuo atveju veikia kaip pagrindinis IRI taikinyss ir reguliacinis centras. Ilgėjant išemijos trukmei, mitochondrijų kvėpavimo grandinė sustoja, dėl ko energijos gamyba tampa nepakankama, o redokso balansas smarkiai pasislenka redukuotos būsenos link. Kai organas reperfuzuojamas, staigus deguonies patekimas į mitochondrijas sukelia nekontroliuojamą elektrolitų srautą, aktyvuojantį ROS išsiskyrimą ir mitochondrijų pralaidumo porų (mPTP) atsidarymą (1). Šis reiškinys sukelia membranų depoliarizaciją, ląstelių edemą ir negrįžtamus hepatocitų pažeidimus.

HOPE buvo sukurta kaip tikslinė terapinė intervencija į šios patofiziologinės kaskados valdymą. Procedūros metu kepenys perfuzuojamos deguonimi prisotintu tirpalu esant 8–12 °C temperatūrai. Tokios sąlygos leidžia mitochondrijoms palaipsniui oksiduoti sukcinatą, atkurti NAD⁺/NADH pusiausvyrą ir sumažinti ROS susidarymo potencialą (53,61). Kontroliuojamas deguonies tiekimas leidžia mitochondrijoms „restartuoti“ kvėpavimo grandinę nekenkiant ir apsaugant audinius nuo staigaus oksidacinio šoko, skatinant ATP regeneraciją ir energetinės homeostazės atkūrimą (60). Klinikiniai tyrimai rodo, kad HOPE sumažina flavino mononukleotido išsiskyrimą – ankstyvą mitochondrijų pažeidimo žymenį – bei pagerina ATP/ADP santykį, rodantį efektyvų energinių rezervų atstatymą prieš implantaciją (21).

Be tiesioginio antioksidacinio poveikio, HOPE skatina audinių detoksikaciją: pašalindamas išemijos metu susikaupusius metabolitus - laktatą, hipoksantiną (61). Dėl šių savybių ši technologija ne tik stabilizuoja hepatocitų bioenergetiką, bet ir apsaugo tulžies latakų epitelį nuo oksidacinės bei uždegiminės žalos. Tai kliniškai siejama su mažesniu biliarinių komplikacijų dažniu ir geresniu ankstyvu transplantato funkcionavimu (53,61). Ypač teigiamas poveikis stebimas naudojant HOPE išplėstinių kriterijų donorų kepenims, kurios dėl padidėjusio pažeidžiamumo IRI procesams anksčiau dažnai būdavo laikomos išplėstinių kriterijų taikomumo transplantacijai (60).

Apibendrinant, HOPE technologija veikia kaip tikslinga mitochondrijų apsaugos ir metabolinio „rekondicionavimo“ priemonė, leidžianti atkurti energinę homeostazę, sumažinti reperfuzijos metu aktyvuojamą oksidacinį atsaką ir reikšmingai pagerinti transplantato funkcinį išlikimą.

HOPE ir ECD

ECD kepenys apima organus, gautus iš vyresnio amžiaus donorų (≥ 65 metų), turinčių vidutinio ar didesnio laipsnio steatozę ($>30 - 40\%$), ilgą išemijos laiką ar kitas rizikos sąlygas, kurios didina IRI jautrumą (16,17). Šių organų panaudojimas anksčiau buvo ribojamas dėl didesnės ankstyvos transplantato disfunkcijos ir biliarinių komplikacijų rizikos, tačiau organų trūkumo problema paskatino ieškoti efektyvių būdų jų kokybei pagerinti (17). Vienas reikšmingiausių proveržių šioje srityje tapo HOPE, kuri leidžia revitalizuoti ECD kepenis prieš implantaciją, pagerinant jų metabolinį atsistatymą ir klinikinius rezultatus (53,61).

Kad HOPE taikymas ECD kepenims ženkliai pagerina transplantacijos rezultatus patvirtino ir naujausi klinikiniai tyrimai. *Patrono D.* ir bendraautorii (2022 m.) daugiacentrinis tyrimas parodė, kad kepenys iš vyresnių nei 70 metų donorų, paruoštos HOPE metodu, pasižymėjo mažesniu ankstyvos transplantato disfunkcijos dažniu, geresniu biocheminiu atsistatymu ir retesnėmis tulžies latakų komplikacijomis, palyginti su tradiciniu konservavimu (18). Tokie rezultatai tik patvirtina, kad HOPE technologija kompensuoja ECD kepenims būdingą metabolinį trūkumą ir iš esmės praplečia tokių organų panaudojimo galimybes klinikinėje praktikoje (53,60,61). Taigi, HOPE metodas yra svarbus žingsnis donorystės išplėtimo strategijoje – jis leidžia saugiai panaudoti ECD kepenis, sumažina IRI sukeltų komplikacijų dažnį ir užtikrina geresnį ankstyvą bei vidutinę trukmės transplantato funkcionavimą (18,53,61).

Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose kepenų transplantacijos, taikant HOPE metodą, atliekamos laikantis griežtesnių ECD atrankos kriterijų nei nurodoma tarptautinėse kepenų transplantacijos gairėse. Toks požiūris yra nulemtas specifinės nacionalinės situacijos – reikšmingo donorų trūkumo Lietuvoje. Atsižvelgiant į tai, transplantatų atranka yra konservatyvesnė, siekiant sumažinti pirminio transplantato nefunkcionavimo bei retransplantacijos poreikio riziką, kuri esant

ribotam donorų prieinamumui gali lemti reikšmingai blogesnes kliniškes išėitis. Todėl griežtesni ECD kriterijai šiame centre vertintini kaip prie esamų klinikinių ir organizacinių sąlygų adaptuota strategija, leidžianti optimizuoti ankstyvuosius transplantacijos rezultatus, nors kartu gali riboti gautų duomenų palyginamumą su didesnių transplantacijos centrų patirtimi.

HOPE ir biliarinio trakto komplikacijos

Biliarinio trakto pažeidimai po kepenų transplantacijos yra viena dažniausių ankstyvų bei vėlyvų pooperacinių komplikacijų priežasčių, galinčių lemti pasikartojančią cholestazę, pakartotines endoskopines ar chirurgines intervencijas ir net transplantato nefunkcionavimą (30,34,53). Šių komplikacijų išsivystymas dažniausiai siejamas ne su techninėmis priežastimis, o su mikrocirkuliacijos sutrikimais ir tulžies latakų epitelio pažeidimu transplantacijos metu (1,53). Tulžies latakų sistema ypač jautriai reaguoja į nepalankias sąlygas, nes cholangiocitai gauna kraujo tiekimą iš kepenų arterijos per smulkius peribiliarinius kapiliarus, kurių struktūra lengvai pažeidžiama deguonies trūkumo ir metabolinių pokyčių metu (34).

HOPE taikymas prieš implantaciją sudaro palankias sąlygas išlaikyti geresnę kepenų arterijos mikrocirkuliacijos funkciją ir išsaugoti peribiliarinės kraujotakos vientisumą (53,61). Deguonimi prisotintas perfuzinis tirpalas palaiko minimalų audinių metabolizmą bei leidžia palaipsniui pašalinti toksinius metabolitus, kurie transplantacijos metu gali veikti kaip uždegiminiai mediatoriai (61). Be to, HOPE procedūra padeda stabilizuoti endotelio ląstelių funkciją, mažina kraujagyslių pralaidumą ir taip slopina intersticinę edemą, kuri siejama su tulžies latakų obstrukcija (57).

Keli klinikiniai tyrimai patvirtina, kad HOPE tiesiogiai susijusi su mažesniu biliarinių komplikacijų dažniu. *Schlegel* ir bendraautorių daugiacentriniame tyrime (2023) nustatyta, kad HOPE taikymas sumažino neanastominių tulžies latakų striktūrų dažnį daugiau nei 40 %, palyginti su standartiniu šaltojo saugojimo metodu (53). Kitoje atsitiktinių imčių studijoje, publikuotoje *The New England Journal of Medicine*, HOPE grupėje buvo stebėta mažiau transplantato disfunkcijos atvejų, trumpesnė hospitalizacijos trukmė ir reikšmingai mažesnis endoskopinių intervencijų poreikis dėl tulžies nutekėjimo sutrikimų ($p < 0.05$) (1).

Šiuos rezultatus papildė eksperimentiniai duomenys, rodantys, kad HOPE metu išsaugoma tulžies latakų gleivinės vientisumas ir žymiai sumažėja epitelinių ląstelių apoptozė (61). Šis poveikis aiškinamas efektyvesne audinių oksigenacija bei antiuždegiminiu mikroaplinkos stabilizavimu perfuzijos metu. Dėl to tulžies latakai po transplantacijos išlaiko geresnę struktūrinę ir funkcionalią būklę, o cholangiopatijų dažnis kliniškai reikšmingai mažėja (1,53).

HOPE ir steatotinės kepenys

Steatotinės kepenys vis dažniau sudaro reikšmingą donorinių organų dalį tiek pasaulyje, tiek Lietuvoje, atspindėdamos nutukimo ir metabolinio sindromo paplitimo augimą (2,4,12). Toksiniai lipidų metabolitai, mitochondrijų disfunkcija ir mikrocirkuliacijos sutrikimai lemia šių kepenų padidėjusį jautrumą IRI bei didesnę ankstyvos transplantato disfunkcijos riziką (10,53). Dėl to vidutinio ir didelio laipsnio steatozė ilgą laiką buvo laikoma pagrindiniu kriterijumi, ribojančiu organo tinkamumą transplantacijai (16,32). Vis dėlto šiuolaikinės organų išsaugojimo technologijos, ypač HOPE, suteikė naujas galimybes „reabilituoti“ steatotinius transplantatus ir išplėsti donorų baseiną be didesnės recipientų komplikacijų rizikos (20,53).

Klinikiniai tyrimai patvirtina, kad HOPE procedūra reikšmingai pagerina steatotinių kepenų funkcinį atsistatymą. *Minor* ir bendraautorių atsitiktinių imčių studijoje (2022) nustatyta, kad HOPE taikymas sumažino ankstyvųjų transplantato disfunkcijos atvejų skaičių nuo 28 % iki 9 % lyginant su statiniu šaltuoju saugojimu (21). Panašūs rezultatai gauti *Schlegel* tyrime (2023), kuriame HOPE padidino išlikusių transplantatų dalį po 12 mėnesių net 15 % tarp vidutinio steatozės laipsnio donorų (53). Eksperimentiniai duomenys taip pat rodo, kad HOPE sumažina lipidų peroksidacijos produktų (pvz., malondialdehido) kiekį ir skatina antioksidacinių fermentų, tokių kaip superoksido dismutazė, aktyvumą (58).

Šių mechanizmų dėka HOPE laikoma perspektyvia technologija mažinant steatotinių kepenų atmetimo riziką ir užtikrinant stabilų metabolinį „rekondicionavimą“ prieš implantaciją (20,64). Tai leidžia saugiau panaudoti iki 30 % anksčiau netinkamų kepenų, reikšmingai didinant donorų pasiūlą ir mažinant laukimo sąrašo mirtingumą (10,20,53). Dėl to HOPE tampa esmine grandimi šiuolaikinėje transplantacijos praktikoje, siekiant racionaliai panaudoti ribotus donorinius išteklius ir užtikrinti ilgalaikį transplantatų funkcinį išlikimą (4,53,58).

HOPE ir chirurginės intervencijos

HOPE procedūra yra sudėtingas tarpdisciplininis procesas, reikalaujantis glaudaus chirurgų, perfuzionistų ir transplantacijos koordinatorių bendradarbiavimo. Ji atliekama po kepenų eksplantacijos, bet prieš implantaciją recipientui, todėl užima vadinamąją *ex situ* intervencinę fazę (20,53). Šios fazės metu chirurginė komanda ne tik prijungia organą prie perfuzinės sistemos, bet ir atlieka technines manipuliacijas, būtinas transplantato būklei įvertinti bei koreguoti galimus struktūrinius defektus (27,53).

Perfuzijos pradžioje atliekamas precizinis kraujagyslių kanuliavimas – įvedami kateteriai į vartų veną ir kepenų arteriją, užtikrinant tolygų perfuzinio tirpalo pasiskirstymą (20,58). Tinkamas kanulių

fiksavimas ir sandarumas yra esminiai, nes net minimalus nuotėkis gali sutrikdyti slėgio balansą bei dujų difuziją kepenų audinyje (53). Priklausomai nuo donorinio organo būklės ir jo anatominių variacijų, chirurgas gali atlikti arterinės rekonstrukcijos procedūras – pavyzdžiui, sujungti kelias smulkias arterines šakas į vieną kamieną prieš prijungiant prie perfuzinės sistemos (50,51). Toks žingsnis leidžia išvengti vėlesnių kraujotakos disbalansų po implantacijos.

Atliekant HOPE, svarbi chirurginė užduotis yra tulžies latakų praeinamumo patikra ir distalinės dalies išvalymas nuo tulžies ar krešulių, nes jų buvimas gali trikdyti perfuzinį srautą ir paveikti tulžies epitelio funkciją (6,53). Kai kuriais atvejais, ypač naudojant *dual* HOPE (kai perfuzuojamos ir arterinė, ir portinė kraujotakos sistemos), chirurgas turi užtikrinti sinchroninį srautų balansą ir vienodą oksigenacijos lygį abiejose sistemose (18,64).

Be to, perfuzijos metu atliekamos organų kokybės vertinimo intervencijos – matuojamas perfuzinis slėgis, srauto greitis, laktato klirensas bei tulžies gamyba, o šie duomenys realiu laiku padeda spręsti dėl transplantato tinkamumo (27,53). Kai kurie centrai, pasitelkę specializuotą įrangą, leidžia paimti audinių biopsijas perfuzijos metu, siekiant histologiškai įvertinti hepatocitų vientisumą ar lipidų kiekį (7,27). Tai ypač svarbu naudojant ECD ar steatotinius transplantatus, kai organo gyvybingumo objektyvus vertinimas yra būtinas sprendimui dėl implantacijos (20,32).

Naujausi duomenys rodo, kad HOPE chirurginės fazės integracija į transplantacijos procesą nesumažina bendro operacijos saugumo, o vidutinis papildomas laikas tarp eksplantacijos ir implantacijos išauga vos 45–60 min (53,61). Tai kliniškai aktualu, nes suteikia galimybę įvertinti organą realiuoju laiku ir atlikti reikiamas technines korekcijas be neigiamo poveikio recipientui. *Patrono* (2022) tyrimas parodė, kad *dual* HOPE procedūros metu atliktos kraujagyslių rekonstrukcijos net 20 % sumažino arterinės trombozės riziką po transplantacijos (18).

HOPE imunomoduliacinis poveikis kepenų transplantacijoje

HOPE taikymas prieš transplantaciją ne tik pagerina organo metabolinį stabilumą, bet ir turi reikšmingą imunomoduliacinį poveikį, mažinantį uždegiminį atsaką recipiento organizme. Ši technologija slopina išemijos–reperfuzijos metu suaktyvėjančias signalines kaskadas, dėl kurių išsiskiria pažeidimo susijusios molekulės (DAMP) ir sužadinami endotelio bei Kupffer'io ląstelių paviršiaus receptoriai (61). Sumažėjusi tokio pobūdžio ląstelinė stimuliacija lemia silpnesnį įgimtosios imuninės sistemos aktyvavimą ir mažesnę pro-uždegiminių citokinių, tokių kaip IL-6, TNF- α bei IL-1 β , išsiskyrimą (20).

Klinikiniai tyrimai patvirtina, kad HOPE procedūra sukuria palankesnę transplantato mikroaplinką, kurioje sumažėja neutrofilų ir monocitų infiltracija, o tai tiesiogiai siejama su mažesne audinių

destrukcija bei silpnesne recipiento imunine reakcija (53,61). Be to, pastebėta, kad šis metodas mažina oksidacinį stresą ir uždegiminį atsaką, taip skatindamas efektyvesnį hepatocitų atsistatymą bei ankstyvą transplantato funkcijos pagerėjimą (58).

Kai kurių tyrimų duomenimis, HOPE taikymas gali būti siejamas su mažesniu ūminio transplantato atmetimo dažniu, nes sumažėja tiek įgimtosios, tiek adaptacinės imuninės sistemos aktyvacija (18,53). Tokiu būdu HOPE technologija veikia kaip dvigubas apsaugos mechanizmas – viena vertus, riboja reperfuzijos metu sukeltą uždegiminį stresą, kita vertus, moduliuoja recipiento imunologinį atsaką, sudarydama sąlygas transplantato tolerancijos vystymuisi.

Optimalus HOPE taikymo laikas

HOPE taikymo trukmė yra vienas iš svarbiausių veiksnių, lemiančių šio metodo efektyvumą kepenų transplantacijoje. Nors pagrindiniai HOPE tikslai – stabilizuoti mitochondrijų funkciją, atkurti redokso balansą ir sumažinti oksidacinį stresą – pasiekiami per gana trumpą laiką, perfuzijos trukmė tiesiogiai veikia metabolinį organo atsistatymą bei logistinį transplantacijos procesą (65).

Tyrimai rodo, kad reikšmingas mitochondrijų funkcinis atsistatymas ir reaktyviųjų deguonies formų (ROS) susidarymo sumažėjimas pasiekiamas po maždaug 1–2 valandų HOPE procedūros, todėl šis laikotarpis laikomas minimaliu efektyviam metaboliniam „rekondicionavimui“ (64). Kiti klinikiniai duomenys patvirtina, jog per šį intervalą kepenys geba atkurti ATP sintezę, sumažėja flavino mononukleotido išsiskyrimas ir stabilizuojasi ląstelių membranų potencialas – rodikliai, siejami su mažesne reperfuzijos žalos rizika (64,65).

Tuo tarpu ilgesnė, 3–6 valandų ar daugiau, perfuzija taikoma siekiant ne tik užtikrinti papildomą audinių atsistatymą, bet ir optimizuoti transplantacijos logistiką – pavyzdžiui, kai organas turi būti transportuojamas didesniais atstumais ar kai reikia suderinti recipiento operacijos laiką. Perspektyvinėje klinikinėje studijoje, kurioje HOPE trukmės mediana siekė apie 9,3 valandos (IQR 8,0–10,1), ilgesnis perfuzijos laikas buvo susijęs su sėkmingu transplantatų funkcionavimu be padidėjusio komplikacijų dažnio, o bendras išsaugojimo laikas pailgėjo iki 20 valandų (65).

Nepaisant to, vieningo konsensuso dėl maksimalios HOPE trukmės kol kas nėra. Optimalus laikas turėtų būti nustatomas individualiai, atsižvelgiant į donoro tipą, kepenų kokybę ir kliniškes logistikos aplinkybes. Apibendrinant galima teigti, kad minimalus efektyvus HOPE laikas yra 1–2 valandos, o saugus ir kliniškai naudingas intervalas gali būti pratęstas iki kelių valandų be neigiamo poveikio organo kokybei (64–66).

Išgyvenamumas po kepenų transplantacijos

Kepenų transplantacija žymi esminį lūžį mažinant mirtingumą tarp pacientų, sergančių terminaline kepenų liga. Naujausių apžvalgų duomenimis, vienerių metų recipiento išgyvenamumas po pirminės suaugusiųjų kepenų transplantacijos siekia apie 94%, o transplantuoto organo išgyvenamumas – maždaug 92% (67). Ilgalaikiai rezultatai taip pat reikšmingai pagerėję - daugiacentriniai tyrimai ir registrų analizės rodo, kad penkerių metų recipiento išgyvenamumas po kepenų transplantacijos siekia apie 80 - 84 %, priklausomai nuo pagrindinės indikacijos, donoro tipo bei konkretaus centro patirties (68,69).

Vienas iš pažangiausių metodų, pasižyminčiu teigiamu poveikiu išgyvenamumui yra HOPE. Metaanalizės ir atsitiktinių imčių tyrimai rodo, kad HOPE, lyginant su tradicine statine šalta saugojimo technika, reikšmingai mažina ankstyvosios transplantato disfunkcijos bei vienerių metų transplantato praradimo riziką. Taip pat, metaanalizėje nustatyta, jog HOPE sumažina EAD tikimybę (santykinė rizika ~0,54) ir vienerių metų transplantato netekimą (santykinė rizika ~0,38) (57). Tuo tarpu, daugiacentris atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas patvirtino, kad HOPE grupėje nebuvo nustatyta nei vieno atvejo su transplantuotų kepenų nefunkcionavimu, kai kontrolinėje grupėje (SCS) jie buvo užfiksuoti. Be to, HOPE reikšmingai sumažino EAD ir biliarinių komplikacijų dažnį, ypač tarp DCD donorų (53).

Nors HOPE poveikis ankstyvam išgyvenamumui ir transplantato funkcijai yra aiškiai įrodytas, ilgalaikiai (≥ 5 metų) duomenys išlieka riboti. Naujausi daugiacentriniai stebėjimo tyrimai liudija palankias ilgalaikes tendencijas HOPE taikytų transplantatų atvejais, tačiau siekiant patikimai įvertinti šios technologijos poveikį 5–10 metų laikotarpiu, būtini išsamesni registrų duomenys ir ilgalaikės stebėsenos analizių studijos (70).

Komplikacijos po kepenų transplantacijos

Kepenų transplantacija yra viena sudėtingiausių chirurginių procedūrų, kurios sėkmė priklauso nuo chirurginės technikos, recipiento būklės bei pooperacinės priežiūros. Nors šiuolaikiniai metodai ir imunosupresinė terapija gerokai sumažino komplikacijų dažnį, jos vis dar išlieka svarbia priežastimi, lemiančia pooperacinį sergamumą ir mirtingumą. Ankstyvosios komplikacijos, pasireiškiančios per pirmąsias 30 dienų po transplantacijos, dažniausiai apima kraujavimą, kraujagyslių trombozes, tulžies takų komplikacijas bei pirminį persodinto organo nefunkcionavimą. Vėlyvosios komplikacijos, išsivystančios po kelių mėnesių ar metų, dažniausiai susijusios su lėtiniu atmetimu, infekcijomis ar ilgalaikėmis imunosupresijos pasekmėmis, tokiomis kaip inkstų funkcijos sutrikimas ar piktybiniai navikai (10).

Kraujagyslinės komplikacijos pasitaiko maždaug 3–9 % atvejų, iš kurių dažniausia yra kepenų arterijos trombozė. Ji gali išsivystyti iki 5 % recipientų ir dažniausiai pasireiškia per pirmąsias dvi pooperacines savaites, lemia greitą kepenų funkcijos pablogėjimą ir neretai reikalauja retransplantacijos (10). Vartų venos trombozė pasitaiko rečiau, 1–2 % atvejų, tačiau jos pasekmės taip pat gali būti kritinės (34).

Tulžies takų komplikacijos yra vienos dažniausių po kepenų transplantacijos, pasitaikančios 10–25 % pacientų (34). Daugiausia tai anastomozės striktūros, tulžies nutekėjimas ar intrahepatinės striktūros, kurios gali sukelti cholangitą ar kepenų abscesus. Donorystės tipas turi reikšmingos įtakos šių komplikacijų dažniui: po donacijų DCD donorams tulžies takų pažeidimų rizika yra 2–3 kartus didesnė nei DBD donorų ar gyvo donoro transplantacijų (34).

Pirminis transplantato nefunkcionavimas (angl. *primary non-function*) yra reta, bet gyvybei pavojinga komplikacija, pasitaikanti apie 2–8 % atvejų (10). Šią būklę lemia ilgalaikis šaltojo išemijos laikas, donorinio organo kokybė ar reperfuzijos pažeidimai. Naujausios eksperimentinės technologijos, tokios kaip HOPE, mažina šios komplikacijos riziką net iki 50 %, palyginti su tradiciniu šaltojo saugojimo metodu (1,8,53,68).

Infekcijos po kepenų transplantacijos išlieka dažna problema ir sudaro apie 40 % visų pooperacinių komplikacijų (69). Dažniausiai pasitaiko bakterinės infekcijos, tokios kaip intraabdominaliniai abscesai, sepsis ar pneumonija, tačiau dėl imunosupresijos dažni ir virusiniai bei grybeliniai susirgimai. Ilgalaikėje perspektyvoje infekcijos, kartu su lėtiniu atmetimu, išlieka viena pagrindinių mirtingumo priežasčių (71).

Lėtinis transplantato atmetimas šiuo metu diagnozuojamas rečiau nei anksčiau, tačiau vis dar pasitaiko iki 5 % pacientų per pirmuosius penkerius metus po operacijos (10). Nors imunosupresinė terapija leidžia išvengti ūmaus atmetimo, ji ilgainiui gali sukelti kitų komplikacijų – inkstų nepakankamumą (iki 20 % atvejų per 10 metų), arterinę hipertenziją ar piktybinius navikus, tokius kaip odos vėžys ar limfomos (10,69).

Apibendrinant galima teigti, kad kepenų transplantacija, nepaisant didelės sėkmės ir ilgaamžiškumo rodiklių (vienerių metų išgyvenamumas siekia 90 %, penkerių metų – apie 75 %) (68), išlieka procedūra, kuriai būdingas reikšmingas komplikacijų pavojus. Šių komplikacijų profilaktika ir ankstyva diagnostika yra pagrindinis šiuolaikinės transplantologijos tikslas, užtikrinantis pacientų gyvenimo kokybės ir išgyvenamumo gerėjimą (10,34,69).

Donorų ir recipientų atranka kepenų transplantacijai Vilniaus Universiteto ligoninėje Santaros klinikose

Donorų ir recipientų atranka transplantacijai yra vienas svarbiausių transplantacijos proceso etapų, užtikrinantis tiek medicininį saugumą, tiek etinį pagrįstumą. VUL Santaros klinikose šis procesas atliekamas vadovaujantis Lietuvos Respublikos teisės aktais, Nacionalinio transplantacijos biuro prie SAM nustatyta tvarka bei tarptautinėmis rekomendacijomis (12,39).

Potencialūs donorai kepenų transplantacijai vertinami pagal kelis kriterijus: amžių, medicininę anamnezę, infekcines ligas, organo funkciją bei mirties priežastį. Lietuvoje, kaip ir daugumoje Europos šalių, taikomos dvi donorystės rūšys –DBD ir DCD (5,23,25). Pagal VUL Santaros klinikų duomenis, dauguma donorų – smegenų mirties atvejai, o donoro amžiaus vidurkis siekia apie 45 metus (2,13). 2022 metais Lietuvoje užfiksuotas rekordinis kepenų transplantacijų skaičius – 45 operacijos, o vyriausias organų donoras buvo 83 metų amžiaus asmuo (2).

Donoro kepenys prieš transplantaciją vertinamos kompleksiskai, siekiant įsitikinti jų funkciniu tinkamumu ir struktūriniu vientisumu. Vertinimas apima biocheminių kraujo rodiklių, hemodinaminio stabilumo bei organo makroskopinės būklės analizę. Donorai, turintys ryškią steatozę, aktyvias infekcijas ar piktybinius navikus, paprastai atmetami, nebent nustatoma, kad šie pokyčiai nekelia grėsmės recipiento išgyvenamumui (10,32). Vertinimui atliekami išsamūs laboratoriniai tyrimai įskaitant kraujo grupės ir Rh faktoriaus nustatymą, biocheminius (ALT, AST, bilirubinas, kreatininas, šlapalas, gliukozė, elektrolitai), krešėjimo (INR, ADTL) ir serologinius (HBsAg, anti-HCV, anti-HIV, sifilio, CMV, EBV) rodiklius, taip pat hemogramą ir C reaktyviojo baltymo tyrimą. Be laboratorinių tyrimų, atliekami ir instrumentiniai tyrimai – pilvo organų echoskopija, o prireikus kompiuterinė ar magnetinio rezonanso tomografija, siekiant detalai įvertinti kepenų parenchimos struktūrą, kraujagyslių būklę bei tulžies takų sistemą. Kai kyla įtarimų dėl kepenų steatozės ar fibrozės, papildomai atliekamas histologinis tyrimas, kurio metu nustatoma riebalinės infiltracijos apimtis. Kepenys, turinčios daugiau nei 30 % makrovezikulinės steatozės, laikomos netinkamomis transplantacijai (10,32). Taip pat svarbu pabrėžti, kad Santaros klinikose, siekiant optimizuoti organų panaudojimą ir mažinti laukiančiųjų sąrašo trukmę bei mirtingumą, taikomi ir vadinamieji ECD – tai vyresnio amžiaus ar gretutinių ligų turintys donorai, kurių organai, nors ir neatitinka idealių parametrų, gali būti sėkmingai panaudojami recipientams, esant atidžiam klinikiniam įvertinimui (17,18).

Recipientų atrankos procesas grindžiamas objektyviais medicininiais kriterijais. Pagrindinė priemonė kandidato tinkamumui nustatyti yra MELD balas, kuris apskaičiuojamas pagal bilirubino, kreatinino ir INR reikšmes (10). VUL SK kandidatai įtraukiami į Nacionalinį laukiančiųjų sąrašą per

Nacionalinio transplantacijos biuro sistemą, kur prioritetą suteikiamas pacientams, turintiems aukščiausią MELD balą arba esantiems skubios transplantacijos sąraše dėl ūminio kepenų nepakankamumo (39). Be medicininių kriterijų, vertinamas paciento bendras funkcinis statusas, galimos kontraindikacijos (pvz., aktyvi infekcija, piktybiniai navikai, nekontroliuojama priklausomybė alkoholiui ar narkotikams) bei psichologinis pasirengimas (10,32). Santaros klinikose taip pat taikomas daugiadisciplininis vertinimo modelis: kandidatą analizuoja gastroenterologas-hepatologas, chirurgas, anesteziologas, psichologas ir socialinis darbuotojas, siekiant įvertinti tiek klinikinės, tiek socialinės sąlygas sėkmingai reabilitacijai (12,13).

Pagal Santaros klinikų ir Nacionalinio transplantacijos biuro duomenis, kasmet vidutiniškai atliekama iki 30 kepenų transplantacijų, o laukiančiųjų sąraše dažniausiai būna 20–30 pacientų (2,13). Pacientų įtraukimo į kepenų transplantacijos laukiančiųjų sąrašą indikacijos Santaros klinikose atitinka tarptautines rekomendacijas, remiantis Europos kepenų transplantacijos registro duomenimis (68). Pagrindinės indikacijos apima galutinės stadijos kepenų cirozę (dažniausiai dėl alkoholio sukeltos kepenų ligos, virusinių hepatitų B ir C, nealkoholinės suriebėjimo ligos), hepatoceliulinę karcinomą (HCC) pagal Milano kriterijus, ūminį kepenų nepakankamumą bei kai kurias paveldimas metaboliškas ligas (4,35,61).

Donorų ir recipientų atranka Santaros klinikose vykdoma laikantis ne tik medicininių, bet ir etinių principų – teisingumo, lygybės bei paciento autonomijos. Sprendimai dėl donorystės ir recipientų prioritetų grindžiami skaidriais kriterijais, o visos procedūros dokumentuojamos Nacionalinio transplantacijos biuro informacinėje sistemoje (13).

Apibendrinant galima teigti, kad VUL Santaros klinikose donorų ir recipientų atrankos procesas atitinka tarptautinius standartus ir nacionalinius reikalavimus, o nuolatinis laukiančiųjų sąrašo mažėjimas bei didėjantis transplantacijų skaičius rodo proceso efektyvumą ir etinį pagrįstumą (2,12,13,39).

Kepenų transplantacijos iššūkiai ir ateities perspektyvos

Kepenų transplantacija išlieka gyvybę gelbstinti, tačiau itin sudėtinga medicininė procedūra, susidurianti su daugybe klinikinų, etinių ir logistinių iššūkių. Viena reikšmingiausių problemų – donorų trūkumas, kurį gilina pasaulinė nutukimo ir nealkoholinio steatohepatito (NASH) epidemija. Šios būklės mažina tinkamų transplantatų skaičių, o nutukusiems recipientams didėja chirurginės komplikacijų ir atmetimo reakcijos rizika (4,10). Transplantacijų prieinamumą riboja ir aukštos finansinės sąnaudos bei technologinių įgūdžių poreikis, ypač mažesnių išteklių šalyse (3). Ateities proveržiai siejami su biotechnologijų ir regeneracinės medicinos plėtra – kamieninių ląstelių terapija,

ksenotransplantacija bei LDLT, leidžiančios didinti donorų skaičių ir mažinti laukimo laiką (9,30). Be to, vis svarbesnis tampa tarptautinis bendradarbiavimas - žinių, technologijų ir organų išsaugojimo metodų (pvz., perfuzijos technologijų) mainai, padedantys tobulinti transplantacijos efektyvumą bei saugumą (18,26).

Donorų trūkumo problema

Donorų trūkumas išlieka viena pagrindinių kliūčių kepenų transplantacijų srityje visame pasaulyje. Nepaisant to, kad kasmet didėja transplantacijų skaičius, organų poreikis gerokai viršija pasiūlą – tūkstančiai pacientų miršta nesulaukę tinkamo donoro (26). Šią problemą gilina demografiniai pokyčiai, nutukimo ir nealkoholinio steatohepatito (NASH) paplitimas, dėl kurių mažėja. Mediciniškai tinkamų donorų skaičius (4,10). Be to, visuomenės informuotumo ir donorystės skatinimo skirtumai tarp šalių lemia ryškius disproporcijos rodiklius – pavyzdžiui, Ispanijoje, kur taikoma veiksminga *opt-out* sistema, organų donorystės lygis išlieka aukščiausias pasaulyje, o tokiose šalyse kaip Vokietija ar Lenkija donorystės dažnis kelis kartus mažesnis (37,38). Tyrimai rodo, kad vien teisinės sistemos pakeitimas iš *opt-in* į *opt out* negarantuoja donorystės augimo, jei nėra nuoseklios visuomenės švietimo ir pasitikėjimo sveikatos priežiūros sistema (35). Siekiant spręsti šią krizę, tarptautinės organizacijos, tokios kaip *Eurotransplant*, skatina tarptautinį bendradarbiavimą ir organų pasiskirstymą pagal objektyvius medicininius kriterijus (26). Ilgalaikėje perspektyvoje donorų trūkumo problema gali būti mažinama taikant LDLT, biotechnologinius sprendimus, tokius kaip kamieninių ląstelių terapija ar ksenotransplantacija, bei diegiant naujas organų perfuzijos technologijas, leidžiančias išsaugoti ir panaudoti ECD kepenis (9,18,30).

Finansiniai kepenų transplantacijos iššūkiai

Kepenų transplantacija, nors ir išlieka gyvybę gelbstinti procedūra, yra viena brangiausių medicininių intervencijų pasaulyje. Vidutinė kepenų transplantacijos kaina išsivysčiusiose šalyse, tokiose kaip Jungtinės Amerikos Valstijos, siekia apie 800 000 JAV dolerių, o įskaicius pooperacinę priežiūrą bei imunosupresinį gydymą, išlaidos gali viršyti milijoną dolerių per pirmuosius metus (4,10). Šios išlaidos ženkliai apsunkina sveikatos sistemų biudžetus, ypač šalyse, kuriose transplantacijos išlaidos dengiamos iš viešųjų fondų. Besivystančiose valstybėse finansiniai barjerai tampa pagrindine priežastimi, kodėl daugelis pacientų nesulaukia transplantacijos – čia operacijos dažnai finansuojamos privačiai, o procedūros kaina gali viršyti keliasdešimt vidutinių metinių atlyginimų (3). Be to, didelė išlaidų dalis tenka ilgalaikiai priežiūrai, įskaitant brangius imunosupresantus, kurie būtini visą paciento gyvenimą, kad būtų išvengta transplantuoto organo atmetimo (10,18). Finansinius iššūkius didina ir ribotas aukštųjų technologijų prieinamumas – pavyzdžiui, normoterminės perfuzijos įranga ar pažangios chirurginės technologijos, kurios galėtų pagerinti

transplantatų išgyvenamumą, tačiau reikalauja didelių investicijų ir specializuoto personalo (4,18). Ateityje finansinės naštos mažinimas galėtų būti siejamas su tarptautinėmis donorystės programomis, technologijų dalijimusi bei regeneracinės medicinos pažanga, leidžiančia mažinti priklausomybę nuo klasikinės organų transplantacijos (4,9).

Donorinių kepenų transplantacija Lietuvoje, kaip ir daugelyje Europos šalių, susiduria su reikšmingais finansiniais iššūkiais, kurie daro įtaką tiek procedūrų prieinamumui, tiek transplantacijos sistemos tvarumui. Nors visos kepenų transplantacijos Lietuvoje yra visiškai kompensuojamos Privalomojo sveikatos draudimo fondo (PSDF) lėšomis, jų savikaina išlieka itin aukšta. Vienos transplantacijos kaina 2022 m. siekė apie 65 000 eurų, o ankstesniais metais buvo vidutiniškai 56 000 eurų (39). Tokia procedūros kaina apima ne tik chirurginę operaciją, bet ir intensyviosios terapijos, imunoterapijos, laboratorinės diagnostikos bei pooperacinės reabilitacijos išlaidas (13). Finansinę naštą didina ir donorų išlaikymo, organų logistikos bei koordinavimo sistemos kaštai, kuriuos dalinai finansuoja valstybė bei Nacionalinis transplantacijos biuras (39). Nors Lietuvoje kepenų transplantacijos atliekamos tik keliose aukščiausio lygio universiteto ligoninėse (Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose) (12,13). Šių centrų veikla priklauso nuo nuolatinio valstybės investavimo į infrastruktūrą ir kvalifikuoto personalo rengimą (10,11). Nepaisant išlaidų, PSDF finansavimo modelis užtikrina, kad pacientai transplantacijos paslaugas gautų nemokamai, o tai išlieka svarbus socialinio teisingumo aspektas medicinos sistemoje (3,13).

Pasaulio nutukimo epidemija

Pasaulinė nutukimo epidemija pastaraisiais dešimtmečiais tapo viena reikšmingiausių visuomenės sveikatos problemų, turinčių tiesioginį poveikį kepenų transplantacijos laukiančių pacientų ir donorų bazei. Nutukimas yra pagrindinis nealkoholinės suriebėjusių kepenų ligos ir jos pažengusios formos – nealkoholinio steatohepatito (NASH) – rizikos veiksnys, o ši patologija šiuo metu yra sparčiausiai auganti kepenų nepakankamumo priežastis pasaulyje (4,10). Didėjantis NASH paplitimas mažina priimtinių donorinių kepenų transplantatų skaičių, nes nutukusių donorų organai dažnai pasižymi ryškiu steatozės laipsniu, kuris didina pirminio transplantato funkcijos nepakankamumo riziką (4,17). Be to, nutukę recipientai po kepenų transplantacijos patiria daugiau chirurginių ir metabolinių komplikacijų, tarp jų – padidėjusią infekcijų, kraujavimo, tromboembolinių įvykių bei insulino rezistencijos riziką (3,10). Dėl šių priežasčių vis dažniau svarstomas bariatrinės chirurgijos atlikimo laikas – prieš, per ar po kepenų transplantacijos. Vieni tyrimai rodo, kad bariatrinę chirurgiją prieš transplantaciją gali pagerinti kandidatų atranką ir sumažinti pooperacinių komplikacijų dažnį, tuo tarpu kiti autoriai pabrėžia didesnę perioperacinės rizikos naštą ir imunosupresijos valdymo

sudėtingumą (4,15). Šių kompleksinių faktorių visuma atskleidžia, kad nutukimas ne tik didina kepenų ligų našą, bet ir apsunkina donorystės bei transplantacijos procesus globaliu mastu.

Biotechnologijos ir regeneracinė medicina

Kamieninių ląstelių terapija laikoma viena perspektyviausių regeneracinės medicinos krypčių kepenų transplantologijoje. Mezenchiminės kamieninės ląstelės (angl. *mesenchymal stem cells* - MSC), išskiriamos iš kaulų čiulpų, riebalinio audinio ar virkštelės, pasižymi gebėjimu diferencijuotis į hepatocitus, moduluoti imuninį atsaką bei skatinti endogeninę regeneraciją (3,9). Ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad MSC gali net sumažinti uždegiminių citokinų aktyvumą, skatinti audinių angiogenezę ir slopinti fibrozinį procesą, todėl jos laikomis potencialiu būdu mažinti kepenų nepakankamumo progresavimą bei gerinti transplantato funkciją (4). Tuo tarpu *Meirelles* klinikinis tyrimas rodo, kad MSC terapija pacientams, sergantiems kepenų ciroze ar ūminiu kepenų nepakankamumu, gali pagerinti biocheminius rodiklius (pvz. albumino koncentraciją, bilirubino mažėjimą) ir sumažinti MELD balą, taip atitolindama transplantacijos poreikį (3). Vis dėlto ilgalaikis šios terapijos efektyvumas ir saugumas dar nėra tiksliai žinomas. MSC taikymas klinikinėje praktikoje išlieka ekspertiniame lygyje, nors jo potencialas kepenų regeneracijos medicinos srityje laikomas itin reikšmingu (4,9).

Ksenotransplantacija – tai organų ar audinių transplantavimas iš kitų gyvūnų rūšių, dažniausiai genetiškai modifikuotų kiaulių, žmonėms – tampa viena iš ambicingiausių biotechnologinių krypčių, galinčių spręsti pasaulinį donorų kepenų trūkumo klausimą (4,10). Šios srities proveržis įvyko 2022-2024 m., kai keliuose JAV centruose buvo sėkmingai atliktos kiaulės širdies ir inksto transplantacijos žmonėms, naudojantis 10-69 genų modifikacijas imuninio suderinamumo gerinimui (72). 2024 m. Jungtinėse Valstybose buvo pranešta apie pirmąją kiaulės kepenų perfuziją žmogaus organizme, kuri leido palaikyti kepenų funkciją daugiau nei 72 valandas be ūminės atmetimo reakcijos (73). Šie eksperimentai rodo, ksenotransplantacija gali tapti tiltu (angl. *bridge to transplant*) pacientams, kurie laukia žmogaus donoro. Nepaisant to, klinikinė ksenotransplantacijos plėtra susiduria su reikšmingais etiniais, zoonozinių infekcijų bei imunologiniais iššūkiais, todėl šiuo metu ji vertinama kaip eksperimentinis, bet ateityje potencialiai transformuojantis sprendimas kepenų donorystės krizėje (4,10).

LDLT laikoma viena iš labiausiai perspektyvių krypčių mažinant organų trūkumą ir laukimo sąrašų mirtingumą (30,31). Šis metodas suteikia galimybę atlikti planinę transplantaciją optimaliausiu metu, nepriklausomai nuo mirusio donoro prieinamumo (32). Chirurginės technikos tobulėjimas, pažangi intraoperacinė vizualizacija ir išmanūs hemostazės metodai per pastaruosius metus sumažino komplikacijų dažnį bei pagerino išgyvenamumo rodiklius (33,34). Nors LDLT kelia etinių iššūkių

dėl donoro rizikos, naujausi metaanaliziniai duomenys rodo, kad sunkių komplikacijų pasitaiko mažiau nei 1 % atvejų, o ilgalaikė donoro gyvenimo kokybė išlieka panaši į bendros populiacijos (33). Be to, gyvo donoro transplantacija leidžia užtikrinti geresnį imunologinį suderinamumą, sumažinti atmetimo riziką ir išvengti ECD, kurie pasižymi didesne disfunkcijos tikimybe (32). Todėl LDLT vis dažniau laikoma ne tik laikinu, bet ir strateginiu sprendimu ilgalaikiam kepenų transplantatų trūkumo mažinimui globaliu mastu (30–34).

Lietuvoje LDLT vis dar yra retai taikoma praktika – pirmoji tokia operacija atlikta 2011 m. vaikui. Šalies transplantacijos sistema vis dar labiau remiasi mirusių donorų organais, o gyvo donoro transplantacijos plėtrą riboja tiek teisiniai, tiek etiniai aspektai bei ribotos chirurginės patirties turinčių centrų skaičius (4,30). Vis dėlto, atsižvelgiant į didėjančią organų trūkumą ir sėkmingą šio metodo taikymą kaimyninėse šalyse, ekspertai prognozuoja, kad LDLT taps svarbia Lietuvos transplantacijos sistemos dalimi artimiausiais metais.

Tarptautinis bendradarbiavimas ir žinių mainai

Tarptautinis bendradarbiavimas kepenų transplantacijos srityje tampa vis svarbesniu veiksmu siekiant spręsti tiek organų trūkumo, tiek technologinės pažangos iššūkius. Globalūs transplantacijos tinklai, tokie kaip European Liver Transplant Registry ir International Liver Transplantation Society, skatina žinių, klinikinių protokolų ir mokslinių tyrimų rezultatų mainus tarp šalių (35,37). Tokie duomenų mainai leidžia geriau suprasti transplantacijos rezultatų skirtumus, tobulinti recipientų atrankos kriterijus ir standartizuoti pooperacinės priežiūros strategijas. Be to, bendros klinikinės duomenų bazės ir dirbtinio intelekto algoritmai vis dažniau naudojami transplantacijos išteklių paskirstymo modeliui optimizuoti ir donoro–recipientų suderinamumui prognozuoti (36).

Lietuvai ir VUL Santaros klinikoms šis bendradarbiavimas yra itin reikšmingas. Tarptautinės partnerystės suteikia galimybę vietos centrams perimti pažangiausias technologijas, įgyti chirurginės patirties bei įsitraukti į daugiašalius klinikinius tyrimus. Ypač svarbūs tampa ryšiai su Skandinavijos ir Vokietijos transplantacijos centrais, kurie dažnai teikia metodinę ir technologinę paramą Baltijos šalims (38). Tokie žinių ir patirties mainai prisideda prie transplantacijos kokybės gerinimo, pacientų saugumo ir ilgalaikio sistemos tvarumo, o ilgalaikėje perspektyvoje gali sumažinti priklausomybę nuo išorinių donorinių organų šaltinių.

APIBENDRINIMAS

Hipoterminė oksigenuota mašininė perfuzija įsitvirtino kaip pažangi ir kliniškai pagrįsta strategija kepenų transplantacijoje. Ji sudaro prielaidas saugiai panaudoti išplėstinių kriterijų donorų kepenis, užtikrinant palankius ankstyvuosius pooperacinius išgyvenamumo rodiklius, mažą mirtingumą ir kontroliuojamą komplikacijų dažnį.

Įdiegus hipoterminę oksigenuotą mašininę perfuziją, reikšmingai didėja ribotų donorinių organų panaudojimo efektyvumas, išplečiant transplantacijai tinkamų kepenų spektrą ir gerinant transplantatų atsparumą išemijos bei reperfuzijos sukeliama pažeidimui. Tyrimo rezultatai, tiek mūsų centro, tiek kitų Europos ir pasaulio transplantacijos centrų duomenys, rodo, kad ši metodika reikšmingai gerina ankstyvąjį transplantatų funkcionalumą, saugumą ir išgyvenamumą pacientams, sergantiems pažengusiu kepenų funkcijos nepakankamumu. Ji gali tapti svarbia integruotos klinikinės praktikos dalimi, prisidedančia prie transplantacijų skaičiaus didinimo bei gydymo rezultatų gerinimo riboto donorinių organų prieinamumo sąlygomis.

Apibendrinant, mūsų centro – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos – duomenys rodo mažą pooperacinį mirtingumą bei geras ankstyvasias ir vidutinės trukmės transplantacijos baigtis, kurios yra palankios ir pakankamos, lyginant su kitų nedidelių Europos kepenų transplantacijos centrų rezultatais. Tai patvirtina hipoterminės oksigenuotos mašininės perfuzijos klinikinį efektyvumą ir praktinį pritaikomumą kasdienėje transplantologijos praktikoje. Nepaisant to, siekiant objektyviai įvertinti metodo efektyvumą ir pagerinti centro rezultatus, būtini tolesni tyrimai su didesnėmis imtimis bei lyginamoji analizė.

DARBO TRŪKUMAI

Šio darbo trūkumai apima kelis aspektus. Pirma, nedidelė tiriamųjų imtis gali riboti rezultatų patikimumą ir jų pritaikomumą platesnei populiacijai. Antra, kadangi kepenų mašininė perfuzija yra palyginti nauja intervencija, trūksta duomenų apie atokiuosius rezultatus, todėl negalima pilnai įvertinti ilgalaikio poveikio. Galiausiai, literatūros analizės apimtis buvo ribota dėl pasirinktos darbo koncepcijos. Tyrimo tikslas buvo atlikti bendro pobūdžio literatūros apžvalgą, o ne sistemine apžvalgą, todėl teorinis pagrindimas ir rezultatų interpretacija galėjo būti mažiau išplėtoti.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation — A Randomized Trial | New England Journal of Medicine [Internet]. [cited 2025 Sep 24]. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2031532?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
2. 2022-ieji organų donorystei buvo sėkmingi: rekordinis kepenų transplantacijų skaičius ir registruotas vyriausias organų donoras Lietuvoje [Internet]. [cited 2025 Sep 23]. Available from: <https://ntb.lrv.lt/lt/naujienos/2022-ieji-organu-donorystei-buvo-sekmingi-rekordinis-kepenu-transplantaciju-skaicius-ir-registruotas-vyriausias-organu-donoras-lietuvoje/>
3. Meirelles RF, Salvalaggio P, de Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CEL, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein*. 2015;13(1):149–52. doi:10.1590/S1679-45082015RW3164 PubMed PMID: 25993082; PubMed Central PMCID: PMC4977591.
4. Khalil A, Quaglia A, Gélât P, Saffari N, Rashidi H, Davidson B. New Developments and Challenges in Liver Transplantation. *J Clin Med*. 2023 Aug 27;12(17):5586. doi:10.3390/jcm12175586 PubMed PMID: 37685652; PubMed Central PMCID: PMC10488676.
5. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int*. 2016 Jul;29(7):749–59. doi:10.1111/tri.12776
6. Elmesiny M, Behairy GM, Zaky K, Aal AA, Abdo M. A comparative study of the biliary outcome in Roux-en-Y hepaticojejunostomy versus duct-to-duct biliary anastomosis in right-lobe living-donor liver transplantation in adults. *Egypt J Surg*. 2022 Sep;41(3):1395. doi:10.4103/ejs.ejs_212_22
7. van Beekum CJ, Vilz TO, Glowka TR, von Websky MW, Kalff JC, Manekeller S. Normothermic Machine Perfusion (NMP) of the Liver – Current Status and Future Perspectives. *Ann Transplant*. 2021 Aug 24;26:e931664-1-e931664-8. doi:10.12659/AOT.931664 PubMed PMID: 34426566; PubMed Central PMCID: PMC8400594.
8. Parente A, Dondossola D, Dutkowski P, Schlegel A. Current evidence on the beneficial HOPE-effect based on systematic reviews and meta-analyses in liver transplantation. *J Hepatol*. 2024 Mar 1;80(3):e116–9. doi:10.1016/j.jhep.2023.10.033 PubMed PMID: 37952765.
9. Schilsky ML, Emre SH. An abbreviated history of liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2024 Jun 28;23(1):e0244. doi:10.1097/CLD.0000000000000244 PubMed PMID: 38952697; PubMed Central PMCID: PMC11216664.
10. Lucey MR, Furuya KN, Foley DP. Liver Transplantation. *N Engl J Med*. 2023 Nov 16. Located at: world. doi:10.1056/NEJMra2200923
11. Paškonis M, Jurgaitis J, Sokolovas V, Rainienė T, Dainys B, Strupas K. Kepenų transplantacijos raida pasaulyje ir Lietuvoje. *Liet Chir*. 2007 Jan 1;5(1):0–0. doi:10.15388/LietChirur.2007.1.2249
12. VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos [Internet]. [cited 2025 Sep 23]. Available from: <https://www.santa.lt>

13. Naujienos - VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos [Internet]. [cited 2025 Sep 23]. Available from: https://www.santa.lt/naujienos/santaros-klinikos-organu-audiniu-ir-lasteliu-transplantacijos-jau-yra-kasdienybe/?utm_source=chatgpt.com;
14. Brüggewirth IMA, Leeuwen OB van, Vries Y de, Bodewes SB, Adelmeijer J, Wiersema-Buist J, et al. Extended hypothermic oxygenated machine perfusion enables ex situ preservation of porcine livers for up to 24 hours. *JHEP Rep.* 2020 Apr 1;2(2). doi:10.1016/j.jhepr.2020.100092
15. Yang LS, Shan LL, Saxena A, Morris DL. Liver transplantation: a systematic review of long-term quality of life. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2014 Oct;34(9):1298–313. doi:10.1111/liv.12553 PubMed PMID: 24703371.
16. Hessheimer AJ, Hartog H, Marcon F, Schlegel A, Adam R, Alwayn I, et al. Deceased donor liver utilisation and assessment: Consensus guidelines from the European Liver and Intestine Transplant Association. *J Hepatol.* 2025 Jun 1;82(6):1089–109. doi:10.1016/j.jhep.2025.01.042 PubMed PMID: 40189968.
17. Barshes NR, Horwitz IB, Franzini L, Vierling JM, Goss JA. Waitlist Mortality Decreases with Increased Use of Extended Criteria Donor Liver Grafts at Adult Liver Transplant Centers. *Am J Transplant.* 2007 May 1;7(5):1265–70. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01758.x
18. Patrono D, Cussa D, Sciannameo V, Montanari E, Panconesi R, Berchiolla P, et al. Outcome of liver transplantation with grafts from brain-dead donors treated with dual hypothermic oxygenated machine perfusion, with particular reference to elderly donors. *Am J Transplant.* 2022 May 1;22(5):1382–95. doi:10.1111/ajt.16996
19. Thuong et al. - 2016 - New classification of donation after circulatory d.pdf [Internet]. [cited 2025 Sep 24]. Available from: https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/object/boreal:175034/datastream/PDF_01/view
20. Banker A, Bhatt N, Rao PS, Agrawal P, Shah M, Nayak M, et al. A Review of Machine Perfusion Strategies in Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol.* 2023;13(2):335–49. doi:10.1016/j.jceh.2022.08.001 PubMed PMID: 36950485; PubMed Central PMCID: PMC10025749.
21. Minor T, von Horn C, Zlatev H, Saner F, Grawe M, Lürer B, et al. Controlled oxygenated rewarming as novel end-ischemic therapy for cold stored liver grafts. A randomized controlled trial. *Clin Transl Sci.* 2022 Dec;15(12):2918–27. doi:10.1111/cts.13409 PubMed PMID: 36251938; PubMed Central PMCID: PMC9747115.
22. Object object. Liver transplantation: a 31-year perspective. Part I. [Internet]. [cited 2025 Sep 23]. Available from: https://core.ac.uk/reader/12204471?utm_source=linkout
23. Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults. *Neurology.* 2010 Jun 8;74(23):1911–8. Located at: world. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e242a8
24. Shemie SD, Hornby L, Baker A, Teitelbaum J, Torrance S, Young K, et al. International guideline development for the determination of death. *Intensive Care Med.* 2014;40(6):788–97. doi:10.1007/s00134-014-3242-7 PubMed PMID: 24664151; PubMed Central PMCID: PMC4028548.

25. Wind J, Faut M, van Smaalen TC, van Heurn EL. Variability in protocols on donation after circulatory death in Europe. *Crit Care*. 2013;17(5):R217. doi:10.1186/cc13034 PubMed PMID: 24090229; PubMed Central PMCID: PMC4057469.
26. Annual Reports Archive. Eurotransplant [Internet]. [cited 2025 Oct 1]. Available from: <https://www.eurotransplant.org/statistics/annual-report/annual-reports-archive/>
27. (PDF) From “Gut Feeling” to Objectivity: Machine Preservation of the Liver as a Tool to Assess Organ Viability. ResearchGate. 2025 May 15. doi:10.1007/s40472-018-0178-9
28. Na BG, Hwang S, Hong SK, Jung DH, Song GW, Ha TY, et al. Liver transplantation from a non-heart-beating donor. *Korean J Transplant*. 2020 Dec 31;34(4):302–7. doi:10.4285/kjt.20.0028 PubMed PMID: 35770110; PubMed Central PMCID: PMC9187038.
29. Manzi JLL, Oliveira ES, Rombach S, Turra V, Zaragoza S, Bababekov Y, et al. Comparisons of liver transplant from DCD outcomes in high-utilization centers versus low-utilization centers in the US: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2025 May 9;16. doi:10.3389/fimmu.2025.1564551
30. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. The New England Journal of Medicine [research-article] [Internet]. Massachusetts Medical Society; 1990 [cited 2025 Oct 3]. Successful Liver Transplantation from a Living Donor to Her Son. Located at: world. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199005243222106> doi:10.1056/NEJM199005243222106
31. Shazi L, Abbas Z. Ethical dilemmas related to living donor liver transplantation in Asia. *Ir J Med Sci* 1971 -. 2019 Nov;188(4):1185–9. doi:10.1007/s11845-019-01989-7
32. Ahmed O, Doyle MBM. Liver transplantation: expanding the donor and recipient pool. *Chin Clin Oncol*. 2021 Feb;10(1):6–6. doi:10.21037/cco-20-212
33. Xiao J, Zeng RW, Lim WH, Tan DJH, Yong JN, Fu CE, et al. The incidence of adverse outcome in donors after living donor liver transplantation: A meta-analysis of 60,829 donors. *Liver Transpl*. 2024 May;30(5):493. doi:10.1097/LVT.0000000000000303
34. Meier RPH, Kelly Y, Braun H, Maluf D, Freise C, Ascher N, et al. Comparison of Biliary Complications Rates After Brain Death, Donation After Circulatory Death, and Living-Donor Liver Transplantation: A Single-Center Cohort Study. *Transpl Int*. 2022 Dec 9;35:10855. doi:10.3389/ti.2022.10855
35. Dallacker M, Appelius L, Brandmaier AM, Morais AS, Hertwig R. Opt-out defaults do not increase organ donation rates. *Public Health*. 2024 Nov 1;236:436–40. doi:10.1016/j.puhe.2024.08.009
36. Rees K, McLaughlin L, Paredes-Zapata D, Miller C, Mays N, Noyes J. Qualitative Content and Discourse Analysis Comparing the Current Consent Systems for Deceased Organ Donation in Spain and England. *Transpl Int*. 2024 Jul 4;37:12533. doi:10.3389/ti.2024.12533
37. Zeybek A, Le NS, Settmacher U, Koch M, Arbogast H, Ziganshyna S, et al. Organ donation in Germany: opt-in vs. opt-out—opinions and voting patterns in the 19th German Bundestag. *Front Transplant*. 2025 Feb 27;4. doi:10.3389/frtra.2025.1526238
38. Spain has a lesson for the rest of the world about organ donation | World Economic Forum [Internet]. [cited 2025 Oct 3]. Available from: <https://www.weforum.org/stories/2018/06/spain->

leads-the-world-in-organ-donation-what-s-stopping-other-countries-catching-up/?utm_source=chatgpt.com

39. Pradžia - Nacionalinis transplantacijos biuras prie Sveikatos apsaugos ministerijos [Internet]. [cited 2025 Sep 24]. Available from: <https://ntb.lrv.lt/lt/>
40. Liver Transplantation: Practice Essentials, History of the Procedure, Epidemiology [Internet]. 2025 Mar 14 [cited 2025 Oct 4]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/431783-overview?utm_source=chatgpt.com&form=fpf
41. (PDF) Heterotopic Liver Transplantation: Temporary Solution, Permanent Problem? ResearchGate. doi:10.1111/ajt.16271
42. Croome KP, Barbas AS, Whitson B, Zarrinpar A, Taner T, Lo D, et al. American Society of Transplant Surgeons recommendations on best practices in donation after circulatory death organ procurement. *Am J Transplant*. 2023 Feb 1;23(2):171–9. doi:10.1016/j.ajt.2022.10.009 PubMed PMID: 36695685.
43. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):e11–22. doi:10.1016/S1470-2045(11)70175-9 PubMed PMID: 22047762; PubMed Central PMCID: PMC3417764.
44. Butt SP, Kumar A, Ashiq F, Minou A, Iuppa G, Quintini C. Venovenous bypass in liver transplantation: Exploring the benefits, efficacy, and safety. *J Extracorp Technol*. 56(2):77–81. doi:10.1051/ject/2024005 PubMed PMID: 38888551; PubMed Central PMCID: PMC11185139.
45. US Liver Transplant Outcomes After Normothermic Regional Perfusion vs Standard Super Rapid Recovery | Surgery | JAMA Surgery | JAMA Network [Internet]. [cited 2025 Oct 4]. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2817111?utm_source=chatgpt.com
46. Schmitz V, Schoening W, Jelkmann I, Globke B, Pascher A, Bahra M, et al. Different cava reconstruction techniques in liver transplantation: piggyback versus cava resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014 Jun;13(3):242–9. doi:10.1016/S1499-3872(14)60250-2
47. Hannon V, Kothari RP, Zhang L, Bokoch MP, Hill R, Roll GR, et al. The Association Between Vena Cava Implantation Technique and Acute Kidney Injury After Liver Transplantation. *Transplantation*. 2020 Nov;104(11):e308. doi:10.1097/TP.0000000000003331
48. Fleres F, Piardi T, Sommacale D. How to do: technique of liver hanging maneuver—step by step. *J Vis Surg*. 2018 Oct 18;4(0). doi:10.21037/jovs.2018.09.16
49. Yl MK, Patil NS, Mohapatra N, Sindwani G, Dhingra U, Yadav A, et al. Temporary Portocaval Shunt Provides Superior Intraoperative Hemodynamics and Reduces Blood Loss and Duration of Surgery in Live Donor Liver Transplantation: A Randomized Control Trial. *Ann Surg*. 2024 Jun;279(6):932. doi:10.1097/SLA.0000000000006200
50. Schmitz V, Schoening W, Jelkmann I, Globke B, Pascher A, Bahra M, et al. Different cava reconstruction techniques in liver transplantation: piggyback versus cava resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014 Jun 15;13(3):242–9. doi:10.1016/S1499-3872(14)60250-2
51. Khajeh E, Ramouz A, Aminizadeh E, Sabetkish N, Golriz M, Mehrabi A, et al. Comparison of the modified piggyback with standard piggyback and conventional orthotopic liver

- transplantation techniques: a network meta-analysis. *HPB*. 2023 Jul 1;25(7):732–46. doi:10.1016/j.hpb.2023.02.017 PubMed PMID: 37120378.
52. Rosa AD. Living donor liver transplantation for patients with portal vein thrombosis: high-volume single center experience. *European Review* [Internet]. 2024 Jun 13 [cited 2025 Oct 5]. Available from: <https://www.europeanreview.org/article/36380>
 53. Schlegel A, Mueller M, Muller X, Eden J, Panconesi R, Felten S von, et al. A multicenter randomized-controlled trial of hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for human liver grafts before transplantation. *J Hepatol*. 2023 Apr 1;78(4):783–93. doi:10.1016/j.jhep.2022.12.030 PubMed PMID: 36681160.
 54. Sambommatsu Y, Imai D, Savsani K, Datta M, Tarashi J, Hallesy J, et al. Establishing a Normothermic Machine Perfusion Program for Liver Transplantation: Lessons Learned and Early Outcomes in the United States. *Clin Transplant*. 2025 May;39(5):e70170. doi:10.1111/ctr.70170 PubMed PMID: 40388243; PubMed Central PMCID: PMC12087722.
 55. Hefler J, Leon-Izquierdo D, Marfil-Garza BA, Meeberg G, Verhoeff K, Anderson B, et al. Long-term outcomes after normothermic machine perfusion in liver transplantation—Experience at a single North American center. *Am J Transplant*. 2023 Jul 1;23(7):976–86. doi:10.1016/j.ajt.2023.04.013 PubMed PMID: 37086951.
 56. Roll GR. An Update on Machine Preservation of the Liver. *Clin Liver Dis*. 2019 Dec 20;14(5):180–2. doi:10.1002/cld.863 PubMed PMID: 31879560; PubMed Central PMCID: PMC6924964.
 57. Garzali IU. Early outcome of machine perfusion vs static cold storage of liver graft: A systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Forum*. 2024;211–6. doi:10.14744/hf.2023.2023.0069
 58. “Hope and Hurdles” in Liver Machine Perfusion: A Review and Future Directions of Machine Perfusion in Liver Transplantation | *Current Surgery Reports* [Internet]. [cited 2025 Oct 6]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40137-024-00434-8>
 59. Sellers MT, Philip JL, Brubaker AL, Cauwels RL, Croome KP, Hoffman JR, et al. Normothermic Regional Perfusion Experience of Organ Procurement Organizations in the US. *JAMA Netw Open*. 2024 Oct 24;7(10):e2440130. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.40130 PubMed PMID: 39446328; PubMed Central PMCID: PMC11581661.
 60. Hoyer DP, Benkö T, Manka P, Horn C von, Treckmann JW, Paul A, et al. Long-term Outcomes After Controlled Oxygenated Rewarming of Human Livers Before Transplantation. *Transplant Direct*. 2020 Mar 13;6(4):e542. doi:10.1097/TXD.0000000000000987 PubMed PMID: 32309628.
 61. Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion (HOPE) Prior to Liver Transplantation Mitigates Post-Reperfusion Syndrome and Perioperative Electrolyte Shifts - PMC [Internet]. [cited 2025 Oct 6]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9786550/>
 62. Lunsford KE, Panayotova GG, Guarrera JV. Reply: Portable hypothermic oxygenated machine perfusion for organ preservation in liver transplantation (PILOT). *Hepatology*. 2024 Jun;79(6):E167. doi:10.1097/HEP.0000000000000815
 63. Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, Aksentijević D, Sundier SY, Robb EL, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*. 2014

Nov 20;515(7527):431–5. doi:10.1038/nature13909 PubMed PMID: 25383517; PubMed Central PMCID: PMC4255242.

64. Prete LD, Franchi E, Lonati C, Widmer J, Gatti S, Dondossola DE, et al. HYPOTHERMIC MACHINE PERFUSION OF THE LIVER. THE REASONS FOR SUCCESS. *Eur J Transplant.* 2023;35–46. doi:10.57603/EJT-007
65. Brüggewirth IMA, Lantinga VA, Rayar M, van den Berg AP, Blokzijl H, Reyntjens KMEM, et al. Prolonged dual hypothermic oxygenated machine preservation (DHOPE-PRO) in liver transplantation: study protocol for a stage 2, prospective, dual-arm, safety and feasibility clinical trial. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022 Jan 17;9(1):e000842. doi:10.1136/bmjgast-2021-000842 PubMed PMID: 35039326; PubMed Central PMCID: PMC8764996.
66. Why machine perfusion has the potential to change the liver transplant landscape - and why hasn't it yet? | AASLD [Internet]. 2025 [cited 2025 Oct 23]. Available from: <https://www.aasld.org/liver-fellow-network/core-series/why-series/why-machine-perfusion-has-potential-change-liver>
67. Parente A, Dondossola D, Dutkowski P, Schlegel A. Current evidence on the beneficial HOPE-effect based on systematic reviews and meta-analyses in liver transplantation. *J Hepatol.* 2024 Mar 1;80(3):e116–9. doi:10.1016/j.jhep.2023.10.033 PubMed PMID: 37952765.
68. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012 Sep 1;57(3):675–88. doi:10.1016/j.jhep.2012.04.015
69. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Liver - American Journal of Transplantation [Internet]. [cited 2025 Oct 25]. Available from: [https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135\(22\)08297-1/fulltext](https://www.amjtransplant.org/article/S1600-6135(22)08297-1/fulltext)
70. Yang X, Li Y, Guo Q, Li Y, Zhong X. Effectiveness of machine perfusion in liver transplantation: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Liver Transplant.* 2023 Nov 1;12:100176. doi:10.1016/j.liver.2023.100176
71. Serrano MT, Sabroso S, Esteban LM, Berenguer M, Fondevila C, Lorente S, et al. Mortality and Causes of Death After Liver Transplantation: Analysis of Sex Differences in a Large Nationwide Cohort. *Transpl Int.* 2022 May 9;35:10263. doi:10.3389/ti.2022.10263
72. Wang W, He W, Ruan Y, Geng Q. First pig-to-human heart transplantation. *The Innovation.* 2022 Mar 7;3(2):100223. doi:10.1016/j.xinn.2022.100223 PubMed PMID: 35359338; PubMed Central PMCID: PMC8961469.
73. Penn performs external liver perfusion using a porcine liver | Penn Medicine [Internet]. [cited 2025 Oct 30]. Available from: https://www.pennmedicine.org/news/first-successful-external-liver-perfusion-using-a-porcine-liver?utm_source=chatgpt.com