

ДИСФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ: ИСХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ У РЕЦИПИЕНТА

Мемус К.П., Храмых Т.П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы:

Храмых Татьяна Петровна – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-5508-6679>, SPIN-код: 6932-9968.

Мемус Кирилл Петрович, студент 6 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-0013-7472>.

Автор, ответственный за переписку:

Мемус Кирилл Петрович, 644099, г. Омск, Партизанская, 20. kirillmemusfff999@gmail.com

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-11-57-73

Трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения и дает последний шанс на выздоровление пациентам с терминальными стадиями диффузных заболеваний печени. Доступное количество донорских органов не покрывает потребностей пациентов в постоянно растущих листах ожидания на трансплантацию. В связи с этим, активно изучаются возможности расширения критериев пригодности донорских трансплантатов и широкого внедрения прижизненного донорства. Вместе с расширением донорского пула и снижением смертности в листе ожидания, доноры с расширенными критериями отличаются от оптимальных и ассоциированы с повышенными рисками послеоперационных осложнений. Однако, тщательный анализ всех факторов риска как со стороны донора, так и со стороны реципиента позволяет составить оптимальную пару донор-реципиент. Такой подход способен обеспечить краткосрочные и отдаленные результаты трансплантации от маргинального донора, схожие с исходами трансплантации от оптимального донора. Печень, изъятая от маргинального донора, обладает меньшими адаптивными свойствами и уязвима для ишемии и реперфузии. Ишемия, воздействующая на трансплантат с момента эксплантации, на протяжении транспортировки и во время имплантации запускает каскад альтеративных реакций, который усугубляется началом реперфузии. Совместное влияние ишемии и реперфузии способно вызывать дисфункцию трансплантата в раннем послеоперационном периоде в диапазоне от обратимой, до полной функциональной несостоятельности трансплантата. В связи с этим, все большую актуальность приобретают вопросы консервации и транспортировки донорской печени, а также оптимизация хирургической тактики, с целью максимального снижения влияния ишемии и реперфузии. Целью обзора литературы стал анализ имеющихся в литературе данных о дисфункции печеночного трансплантата, факторов, предрасполагающих к ней, и методах ее профилактики. Приведены основные критерии отбора доноров для трансплантации печени и допустимые на данный момент границы их расширения. Рассмотрены основные механизмы ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата, присущие им морфологические изменения и наиболее частые исходы. Сформулирован ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения в рамках рассматриваемой проблемы.

Ключевые слова: печень, трансплантат, дисфункция трансплантата, цирроз печени.

LIVER TRANSPLANT DYSFUNCTION: OUTCOMES AND PROSPECTS FOR THE PREVENTION OF LIVER CIRRHOSIS IN THE RECIPIENT

Memus K.P., Khramikh T.P.

Omsk State Medical University

Liver transplantation is the only radical method of treatment and gives the last chance for recovery to patients with terminal stages of diffuse liver diseases. The available number of donor organs does not cover the needs of patients in the ever-growing waiting lists for transplantation. In this connection the possibilities of expanding the criteria of donor transplant eligibility and wide introduction of lifetime pre-donation are being actively studied. Together with the expansion of the donor pool and reduction of waiting list mortality, donors with expanded criteria differ from optimal and associated with increased risks of postoperative complications. However, careful analysis of all risk factors on both the donor and recipient side allows for an optimal donor-recipient pairing. This approach can ensure short-term and long-term results of transplantation from a marginal donor similar to those of transplantation from an optimal donor. The liver taken from a marginal donor has less adaptive properties and is vulnerable to ischemia and reperfusion. Ischemia affecting the graft from the time of explantation, during transportation and during implantation triggers a cascade of alterative reactions that is exacerbated by the onset of reperfusion. The joint influence of ischemia and reperfusion can cause the graft dysfunction in the early postoperative period in the range from reversible to complete functional graft failure. In this connection, the issues of preservation and transportation of the donor liver as well as optimization of surgical tactics in order to minimize the influence of ischemia and reperfusion are becoming more and more urgent. The aim of the literature review was to analyze the data available in the literature about the hepatic transplant dysfunction, factors predisposing to it and methods of its prevention. The main criteria of donor selection for liver transplantation and the currently admissible limits of their expansion are given. The main mechanisms of ischemic and reperfusion damage of the transplant, inherent morphological changes and the most frequent outcomes are considered. A number of questions requiring further study within the framework of the problem under consideration are formulated.

Key words: liver, graft, graft dysfunction, liver cirrhosis.

Список сокращений:

DCD – donors after cardiac death

MELD – модель терминальной стадии заболевания печени

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – Аспартатаминотрасфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

ИРП – ишемическое и реперфузионное повреждение

ПНФТ – первично не функционирующий трансплантат

РДТ – ранняя дисфункция трансплантата

ТП – трансплантация печени

ХИ – холодовая ишемия

Введение

Одной из важнейших проблем современной гепатологии является трансплантация печени (ТП), которая не имеет альтернатив среди способов лечения терминальных стадий прогрессирующих диффузных заболеваний печени и становится последним шансом больных на выздоровление [1]. Во всем мире внедряются программы по расширению донорского пула и рационального использования изъятых трансплантатов, активно изучаются вопросы эффективного забора, консервации и транспортировки донорских органов [11]. Стремительное развитие медицинских технологий позволяет обеспечить совершенствование технических аспектов операции, адекватное анестезиологическое пособие и интенсивную терапию, долгосрочное послеоперационное ведение пациентов с прогнозированием и коррекцией имеющихся рисков. Все это в своей совокупности привело к достижению 96% и 71% выживаемости через год и 10 лет после ТП соответственно [8]. В РФ за последние десятилетия отмечается прогрессивный прирост числа проводимых ТП, количество которых возросло практически в 50 раз по сравнению с 2000 г. [13]. По данным главного трансплантолога Минздрава России С.В. Готье, по состоянию трансплантологической службы РФ на 31 декабря 2019 года функционировал 31 центр, выполняющий ТП. При этом за учетный год в России выполнено 584 ТП, а в листе ожидания на ТП находилось 2060 реципиентов с показателем смертности в нем 8,2% (170 пациентов) [3]. Но, несмотря на активное развитие трансплантологии как в России, так и в мире, эта проблема не перестает быть актуальной, что связано с многими не до конца разрешенными вопросами.

Основная часть

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, ТП показана любому пациенту с

терминальной стадией хронического заболевания печени при условии, что ожидаемая продолжительность жизни без нее составит год и менее или качество жизни пациента снижено до неприемлемого уровня с учетом, что операция увеличит продолжительность жизни и/или улучшит ее качество. Среди причин, способных вызвать терминальную стадию хронической печеночной недостаточности лидируют: цирроз печени, вызванный вирусными гепатитами В и С и алкоголем, а также первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит. Пациенты с острой печеночной недостаточностью на фоне лекарственного и иного токсического поражения печени, фульминантного течения острого вирусного гепатита получают абсолютный приоритет в листе ожидания на ТП [1]. Стоит отметить, что среди показаний к urgentной ТП (ретрансплантации) находится и необратимая ранняя дисфункция трансплантата после предшествующей ТП [7,8,24].

В основе современного подхода к оценке реципиент-зависимых факторов риска лежит модель терминальной стадии заболевания печени (MELD), индекс которой используется в том числе и для оценки необходимости ТП конкретному пациенту в данный момент [1,17]. В основе индексации MELD лежат такие лабораторные параметры, как уровень билирубина, креатинина и МНО. Пороговым значением для включения пациента в список ожидания на ТП является $MELD \geq 15$, поскольку показатель годовой смертности после ТП при значениях $MELD \leq 14$ достоверно выше. Несмотря на широкое практическое применение, MELD все же имеет недостаток – оригинальная шкала не учитывает наличие тяжелых осложнений цирроза и многих других прогностически-важных факторов. Таким образом, пациенты с резистентным асцитом, печеночной энцефалопатией, амилоидозом,

гепатопульмональным синдромом и другими утяжеляющими состояние факторами требуют переоценки и добавления дополнительных баллов к исходному значению MELD, с целью повышения приоритета в списке ожидания [1,17].

В России, в отличие от США и стран Европы, отсутствует национальная система организации посмертного донорства [1,12]. Это означает, что задача обеспечения работы большинства центров трансплантации решается ими самостоятельно, и лишь трансплантационные центры Москвы, Санкт-Петербурга и Екатеринбурга обеспечиваются независимыми от лечебного учреждения центрами координации органного донорства. На практике система работает по принципу наибольшей территориальной доступности, после эксплантации органы из донорских стационаров направляются в ближайшие центры трансплантации. Такая система дает возможность осуществить транспортировку донорской печени в кратчайшие сроки и на минимальном расстоянии, что, отнюдь, не имеет взаимосвязи с минимальным временем холодовой ишемии (ХИ) трансплантата [12].

Одновременно с ростом числа проводимых ТП увеличивается и число потенциальных реципиентов в листе ожидания, многократно превышающее количество доступных донорских органов. Имеющийся дефицит сопровождается ростом смертности в листе ожидания и даже исключением из него претендентов на ТП по причине крайне тяжелого состояния, не позволяющего перенести операцию. В стремлении снизить имеющееся несоответствие предпринимаются меры по расширению донорского потенциала [8,16]. Среди посмертных доноров печени наиболее предпочтительными и, вместе с тем, самыми малочисленными по праву считаются «идеальные доноры». Определение понятия «идеальный донор печени» разнится от

одного центра трансплантации к другому, но ряд критериев остается общепринятым и константным. «Идеальный донор печени» соответствует следующим параметрам: возраст до 40 лет, травматическая причина смерти с диагнозом «смерть мозга», время ХИ трансплантата не более 6 часов, инотропная поддержка допамином не более 10 мкг/кг/мин, отсутствие эпизодов асистолии и/или гипотензии ниже 80/60 мм рт. ст. на протяжении более 2 часов, вазопрессорная поддержка норадреналином не более 500 нг/кг/мин, стеатоз не более 30% паренхимы печени, натрий плазмы не более 155 ммоль/л, нормальные показатели общего билирубина и печеночных трансаминаз [4,8]. Для количественной оценки вклада донорских факторов исходы ТП, Ferg et al. разработали концепцию индекса донорского риска (donor risk index). На основании анализа 20023 ТП от посмертных доноров, авторы предложили 7 основных факторов риска, служащих независимыми предикторами ранней дисфункции трансплантата печени: возраст более 40 лет, рост, раса, причина смерти (остановка сердца и другие сердечно-сосудистые события), частичная или SPLIT-трансплантация печени, время холодовой ишемии и территориальная удаленность донора от реципиента [1,14]. По результатам наблюдений из оригинальной статьи значение индекса донорского риска 1 и менее ассоциировалось с 87,7% годовой выживаемостью, в то время как при значениях в диапазоне 1,5-1,8 годовая выживаемость составила 79,9%-76,9% [16]. Но все же, несмотря на известные и многократно обсуждаемые риски использования для ТП, выходящей за рамки «идеальной», нарастающая нехватка доноров диктует необходимость расширения критериев пригодности трансплантата [22]. Именно по этой причине появился термин «донор с расширенными критериями» (ДРК) и его

аналог у иностранных авторов – «маргинальный донор». К ДРК следует относить доноров, выходящих за рамки критериев «идеального донора», пересадка печени от которых связана с повышенным риском дисфункции трансплантата [1,14,22]. Тем не менее, при условии рационального подхода на основе оценки всей совокупности факторов при подборе пары донор-реципиент, маргинальные доноры могут считаться приемлемыми для трансплантации и значительно расширить донорский резерв. Возрастной критерий традиционно обсуждается во всех разделах трансплантологии. На сегодняшний день нет исчерпывающих данных о механизмах влияния возраста на функцию печени, изъятой от возрастного донора. Поэтому верхний предел возраста, при котором еще возможно получить донорскую печень с приемлемыми результатами трансплантации, неизвестен. В отношении ограниченной пригодности для трансплантации «возрастной» печени существуют различные гипотезы. Предполагается, что с возрастом паренхима печени теряет способность в должной мере переносить ишемическое и реперфузионное повреждение (ИРП), а также ХИ, в связи со снижением количества функционально активных гепатоцитов и их регенераторной способности. Кроме того, существенный вклад могут вносить сопутствующие заболевания донора. С.В. Готье и соавт. [4] провели сравнительный анализ двух групп пациентов, получивших печень от доноров со средними возрастными показателями 64 года (1 группа) и 48 лет (2 группа). По результатам исследования не было выявлено статистически значимых различий в тяжести ИРП, сосудистых и билиарных осложнениях. Авторы указывают, что на основании их опыта, использование трансплантатов печени от доноров старше 60 лет, при отсутствии других факторов риска, не

влияет на исходы ТП в краткосрочной и долгосрочной перспективе [4].

Широкое распространение метаболических заболеваний среди разных групп населения создает предпосылки для пересмотра еще одного предиктора неблагоприятных исходов трансплантации – стеатоза печени. Под стеатозом печени подразумевают отложение капель липидов в гепатоцитах. Стеатоз печени может быть микровезикулярным и макровезикулярным в зависимости от размера капель жира в цитоплазме гепатоцитов. Микровезикулярный стеатоз, по сравнению с макровезикулярным, практически не оказывает негативного влияния на функцию трансплантата и не расценивается как фактор риска развития его дисфункции. В то же время макровезикулярный стеатоз классифицируется исходя из объема вовлеченной паренхимы печени на легкий (менее 33%), средней степени тяжести (33%-66%) и тяжелый (более 66%) [1,8,16,18,22]. Неблагоприятное прогностическое значение имеет макровезикулярный стеатоз печени более 30%, являясь независимым фактором риска ранней дисфункции трансплантата, а также повышенный риск развития посттрансплантационных билиарных осложнений [1,18,22]. При этом микровезикулярный стеатоз печени не влияет на показатели годовой смертности и частоты послеоперационных осложнений. Среди механизмов, ухудшающих ближайшие и отдаленные результаты ТП со стеатозом, особое внимание уделяется повышенной чувствительности измененных гепатоцитов к воздействию эндотоксинов, дисфункции эндотелия, снижению регенераторного потенциала, более агрессивному течению ИРП, митохондриальному повреждению и нарушению ресинтеза АТФ. Печень с жировой дистрофией крайне чувствительна к холодовой ишемии [14]. При гистологическом исследовании

было выявлено, что капли жира расширяются при снижении температуры, тем самым увеличивая объем гепатоцита и целлюлярный отек, вызывают микроциркуляторные нарушения и застой в печеночных синусоидах. В этих условиях повышается интенсивность и без того текущего ишемического повреждения в лишенной кровотока печени [1,16,18,22]. Золотым стандартом диагностики и оценки степени тяжести стеатоза печени является гистологическое исследование замороженных срезов [18]. Как показывает опыт, ТП с жировой дистрофией менее 30% пригодна для трансплантации и, при отсутствии таких факторов риска, как пролонгированное время холодовой и тепловой ишемии, остановка сердца как причина смерти, дает результаты аналогичные ТП без стеатоза [14,16,18,22].

В поиске возможности расширения донорского пула не остался без внимания классический критерий исключения донорской печени из рамок идеальной. Речь идет о так называемых «donors after cardiac death» (DCD) или доноры, изъятие органов у которых произведено после остановки кровообращения [1,22]. Гемодинамическая нестабильность, предшествующая смерти, и последствия асистолии у DCD неизбежно оказывает негативное воздействие на будущий трансплантат за счет увеличения времени тепловой ишемии, закономерно углубляя повреждающие эффекты реперфузии. DCD достоверно является независимым фактором риска развития ранней дисфункции трансплантата, сосудистых и билиарных осложнений [1,14,16,22]. При использовании DCD риск дисфункции трансплантата возрастает 1,85 раза, а частота варьирует от 5,5% - 10% по данным разных авторов [14]. Согласно Маастрихтской классификации, эксплантация печени от DCD может быть контролируемой и неконтролируемой. Контролируемыми DCD чаще всего становятся доноры с критическим необратимым

повреждением головного мозга без формальных признаков смерти мозга. У таких доноров сердечная деятельность останавливается до изъятия органов и осуществляется запланировано, путем отключения от аппаратов жизнеобеспечения.

К неконтролируемым же DCD относятся случаи, когда донор уже мертв по прибытии в стационар, а также доноры после остановки сердечной деятельности и безуспешного проведения комплекса сердечно-легочной реанимации [1,15]. Однако при соблюдении ряда условий, ТП от контролируемых DCD становится безопасной, а краткосрочные и долгосрочные результаты не отличаются от доноров после смерти мозга. Перечень основных критериев основан на максимальном снижении воздействия ишемии и включает: возраст донора менее 50 лет, степень крупнокапельного стеатоза печени менее 30%, продолжительность ХИ менее 8 часов, реципиент в возрасте моложе 60 лет с низким индексом MELD и длительностью беспеченочного периода не более 60 минут. В то же время частота развития билиарных осложнений в рассматриваемой группе выше и составляет по данным разных авторов от 9,4% до 37%, хотя они чаще всего успешно поддаются коррекции [14,16,22]. При этом к использованию неконтролируемых DCD стоит прибегать только по ургентным показаниям, поскольку риски потери трансплантата значительно выше по сравнению с донорами после смерти мозга [14,16,22]. Анатомические особенности и регенераторный потенциал печени делают доступной трансплантацию от живого донора, который, по существу, должен быть предпочтительней посмертного. Несмотря на имеющиеся этические проблемы, прижизненное донорство фрагмента печени остается наиболее перспективным и доступным в педиатрической практике. Сокращение времени ожидания ТП, снижение смертности в листе ожидания,

показатели послеоперационной выживаемости и смертности, сопоставимые с таковыми при посмертном донорстве, создают предпосылки в существенному увеличению числа потенциальных доноров и повышению доступности ТП [20,21]. Кроме того, печень от живого донора более жизнеспособна, так как требует здорового донора, а забор органа в соседней операционной позволяет максимально сократить время холодной и тепловой ишемии и тем самым снизить риск глубокого ИРП. Но в таком случае возникает специфичная проблема присущая только прижизненному донорству: риски для доноров, заболеваемость и смертность которых после забора фрагмента печени составляют 38% и 0,18% соответственно [1]. Другим ограничительным фактором является техническая сложность как эксплантации, так и имплантации, преодолеть которую могут далеко не все центры трансплантации. Стоит отметить, что в настоящее время активно изучаются возможности прижизненного донорства от маргинальных доноров [20,21].

Цирроз печени вирусной этиологии занимает одну из лидирующих позиций среди причин включения в лист ожидания на ТП. Вместе с тем, среди людей серопозитивных по антигенам вирусов гепатита В и С много потенциальных доноров, исключение которых из донорского пула не всегда оправдано [16]. ТП от anti-HBc позитивных доноров безопасно используется у реципиентов, позитивных в отношении anti-HBc/anti-HBs или HBsAg. Если ТП осуществляется реципиенту негативному по HBsAg, то необходима профилактическая противовирусная терапия, а позитивные по anti-HBc и anti-HBs пациенты не нуждаются в обязательном профилактическом лечении [1]. ТП серопозитивному по HCV реципиенту от серопозитивного по HCV донора вообще является рутинной при условии

отсутствия активного гепатита или цирроза, что обязательно требует гистологического подтверждения [16]. Такие ТП не связаны с риском прогрессирования инфекции или утратой трансплантата, а выживаемость не имеет различий в сравнении ТП от HCV- негативных доноров. Однако нельзя упускать риск возможной суперинфекции при несоответствии генотипов HCV [1]. ТП от позитивных по HCV доноров HCV-негативным пациентам избегают, но все же к ним прибегают по особым показаниям при поддержке противовирусной терапии. В одном из исследований, 26 аналогичных трансплантаций в сочетании с противовирусной терапией имели удовлетворительные результаты [22]. Еще одним элементом в стратегии увеличения количества донорских органов является сплит-трансплантация. Несмотря на сложность технического исполнения и риск разделить «идеальную» печень на два маргинальных трансплантата, сплит-трансплантация имеет огромные перспективы повышения доступности донорских органов и выживаемости в листе ожидания [22]. На сегодняшний день существует 2 вида сплит-трансплантации: при первом, классическом, печень разделяется на расширенную правую долю, включающую I, IV-VIII сегменты, и левую латеральную секцию, второй (full split) заключается в разделении печени по линии Rex-Cantlie на правую и левую анатомические доли (full left – full right). Классический сплит позволяет осуществить ТП ребенку весом до 20 кг и взрослому или подростку [5]. Для ребенка левый латеральный сектор является оптимальным, так как пересадка цельной взрослой печени и даже Full left/full right фрагмента ассоциирована с риском развития синдрома избыточного по размеру трансплантата. Full split метод позволяет обеспечить донорскими органами двух взрослых пациентов, двух детей старшего

возраста или подростков [5]. Хорошие результаты сплит-трансплантации обеспечиваются высоким регенераторным потенциалом печени, паренхима которой в течение ближайшего года увеличивается практически до исходного размера, способного полностью покрыть метаболические потребности [28]. Портальный кровоток, обеспечивающий до 70% общего притока крови к печени, играет исключительно важную роль в функционировании печеночного трансплантата. В условиях частичной ТП возрастает объем портального кровотока на единицу объема печени, что приводит к изменениям в микроциркуляторном русле адаптивного характера [22,28]. В течение первых 6 часов реперфузии увеличивается диаметр синусоидов, расширяются капиллярные фенестры и перикапиллярные пространства Диссе. Увеличение объемного кровотока приводит к увеличению «напряжения сдвига», что, в свою очередь, стимулирует выработку оксида азота эндотелиальными клетками печеночных синусоидов [28]. Оксид азота обладает способностью увеличивать чувствительность гепатоцитов к печеночному фактору роста и стимулирует выработку фактора роста эндотелия, тем самым стимулируя процесс неоангиогенеза [22,28]. Nishii et al. в своей работе продемонстрировали усиление активности генов, ответственных за регенерацию, а также установили взаимосвязь между возрастанием «напряжения сдвига» и активацией клеток предшественниц печени [28]. Сплит-трансплантация несет в себе риск развития специфического осложнения, вызываемого недостаточным размером трансплантата. В литературе оно описывается как синдром недостаточного по размерам трансплантата (small-for-size syndrome) [5,26]. По общепринятому мнению, минимально допустимый объем печеночного трансплантата должен

составлять 0,8% от массы тела реципиента, что ориентировочно соответствует 40% от объема печени реципиента. Хотя, в связи с увеличением числа проводимых сплит-трансплантаций, вопрос о минимально необходимом объеме трансплантата для удовлетворения метаболических потребностей активно обсуждается [26]. Критериями диагностики считаются типичные проявления печеночной недостаточности, включающие резистентный напряженный асцит, геморрагический синдром, гипербилирубинемия, коагулопатию и печеночную энцефалопатию 3-4 степени. Точные механизмы развития до сих пор не установлены и активно изучаются [26]. Предполагается, что описанные выше процессы, индуцирующие регенерацию в трансплантате достаточного размера, могут способствовать дистрофическим и некротическим изменениям в трансплантате критически низкого объема. В попытках уменьшить и компенсировать неадекватный приток крови, увеличивается экспрессия эндотелиальными клетками эндотелина-1, являющегося мощным вазоконстриктором [26]. Опосредованный им вазоспазм приводит к нарушению микроциркуляции и застою в системе синусоидов. Микроциркуляторные нарушения закономерно сопровождаются ишемией гепатоцитов, которая приводит к дистрофическим изменениям. В условиях ишемии нарушаются процессы ресинтеза АТФ и трансмембранного транспорта ионов с развитием целлюлярного отека и индукцией свободнорадикального окисления, замыкающего порочный круг [26]. Застой в системе печеночных синусоидов, по мере прогрессирования дистрофических изменений, вызывает повышение давления в воротной вене, способствуя развитию типичного комплекса портальной гипертензии. На 10-й день в биоптатах обнаруживают

центролобулярную мелкокапельную жировую дистрофию гепатоцитов с протоковой реакцией, явления холестаза с баллонной дистрофией, явления вазоспазма и тромбоза. На 20-й день в биоптатах выявляются признаки узловой регенераторной гиперплазии. Профилактировать развитие small-of-size-syndrome возможно только на основании предварительной оценки достаточности объема сплит-трансплантата, а также тщательной оценки и сложения реципиент-ассоциированных и донорских факторов риска [26].

Сплит-трансплантация занимает особое место в педиатрии, особенно в условиях отсутствия программ детского посмертного донорства [5]. С.В. Готье и соавт. в своем исследовании указывают, что для сплит-трансплантации наиболее благоприятные результаты могут быть обеспечены использованием молодых доноров с констатированной смертью мозга, длительностью пребывания в ОРИТ до эксплантации менее 4 суток, гистологически подтвержденной степенью жировой дистрофии печени менее 30% и нормальной экзогенностью паренхимы печени по результатам УЗИ. При соблюдении вышеперечисленных критериев, сплит-трансплантация обеспечивает показатели выживаемости реципиента и трансплантата, сравнимые с трансплантацией цельного органа от «немаргинального донора» [5].

Либерализация критериев пригодности донорской печени и все большее использование маргинальных доноров помимо положительной стороны имеет и отрицательную. Каким бы прецизионным не был бы подбор пары донор-реципиент, несмотря на всестороннюю предоперационную оценку факторов риска, такие доноры все же отличаются от стандартных и несут за собой достоверное более высокую вероятность развития осложнений. Краеугольным камнем среди проблемы осложнений после ТП является дисфункция трансплантата в раннем

послеоперационном периоде. Дисфункция трансплантата в зависимости от тяжести функциональных и структурных изменений классифицируется как обратимая и необратимая. В большинстве публикаций для обозначения обратимой дисфункции трансплантата используется термин «ранняя дисфункция трансплантата» (РДТ), в то время как необратимое нарушение функции именуется «первично не функционирующий трансплантат» (ПНФТ) [7]. Ключевым различием между этими двумя понятиями является обратимость структурно-функциональных нарушений и, соответственно, исходы. РДТ – это потенциально обратимое осложнение, которое может быть скорректировано лечебными мероприятиями без ретрансплантации, но, в то же время, может прогрессировать до ПНФТ. Суть термина ПНФТ заложена в нем самом и подразумевает под собой полную необратимую несостоятельность трансплантированной печени в функциональном отношении, когда единственным возможным вариантом лечения выступает ретрансплантация. РДТ считается одним из основных клинически и прогностически значимых факторов, риск возникновения и исходы которой складываются из совокупности факторов риска донора и реципиента. Частота РДТ варьирует от 23% до 56,3% у разных авторов и, зачастую, зависит от различий в подходах к классификации и терминологии [7,8].

Первым обосновали прямую связь РДТ с прогнозом для трансплантата и реципиента Olthoff et al., им же принадлежит общепринятая и широко используемая в практике система оценки РДТ. Oldthoff et al. в своем анализе 300 ТП показали, что в группе реципиентов с РДТ смертность в первые 6 месяцев после ТП составила 18,8 % против 1,8% в группе без РДТ. Кроме того, в группе пациентов с РДТ потеря трансплантата наблюдалась с большей частотой (26,1%), по

сравнению с реципиентами без РДТ (3,5%) [27]. Показатели смертности и утраты трансплантата указывают на важность своевременной диагностики, которая может быть обеспечена четкими критериями: уровень печеночных трансаминаз (Аспаратаминотрансфераза (АСТ) и/или аланинаминотрансфераза (АЛТ)) более 2000 ЕД/л в течение первых 7 суток после ТП, уровень общего билирубина 171 мкмоль/л и более на 7-е сутки после ТП, и МНО 1,6 и более на 7-е сутки после ТП [8,27]. Критерии диагностики ПНФТ установлены United Network for Organ Sharing и определяются с 24 часов и до 7 суток после ТП. Диагноз ПНФТ требует значения уровня АСТ более 3000 ммоль/л и, как минимум, одного из следующих показателей: МНО $\geq 2,5$, лабораторно подтвержденный ацидоз (уровень Ph артериальной и/или венозной крови $\leq 7,30$ и $\leq 7,25$ соответственно), уровень лактата ≥ 4 ммоль/л [30].

Мойсюк Я.Г. с соавт. предоставили результаты 213 наблюдений ТП, из которых дисфункция трансплантата, определяемая по критериям Olthoff была диагностирована в 88 случаях (41,3%), из которых на группы с РДТ и ПНФТ приходилось 35,7% и 5,6% соответственно [8]. Операции групп с РДТ и ПНФТ имели наибольшую продолжительность и характеризовались максимальными объемами перелитой крови и ее компонентов, что подтверждает зависимость развития РДТ от течения операции и интраоперационных осложнений. В раннем послеоперационном периоде, ограниченным 42 сутками с момента операции, среди реципиентов с дисфункцией трансплантата зарегистрировано 16 летальных исходов, из которых 11 связаны с ПНФТ, повлекшим за собой развитие тяжелой полиорганной недостаточности. Причем 3 пациентам ПНФТ была выполнена ретрансплантация, исходом которой во

всех случаях стало развитие повторной ПНФТ и полиорганной недостаточности с летальным исходом. Во всех случаях ПНФТ потребовалась искусственная вентиляция легких, проводимая вплоть до момента смерти или ретрансплантации, массивная трансфузия крови и ее компонентов, заместительная почечная терапия и высокодозная вазопрессорная поддержка, а в четырех случаях, из-за продолжающегося кровотечения, выполнена релапаротомия [8]. На развитие РДТ влияют множество факторов, зависящих от характеристик донора, реципиента, течения операции, условий забора, консервации и транспортировки трансплантата. Со стороны донора, несомненно, риск развития РДТ увеличивают его возраст, выраженный макровезикулярный стеатоз, DCD, длительная вазопрессорная и инотропная поддержка, уровни печеночных трансаминаз и билирубина, электролитные нарушения, длительное пребывание в ОРИТ, продолжительность холодной ишемии, а также группа факторов концепции RDI $> 1,45$. Реципиент-обусловленные риски, в основном, складываются исходя тяжести его состояния и сопутствующих заболеваний [7, 8, 11,25].

На сегодняшний день не поддается сомнению главенствующая роль тесной взаимосвязи ишемии и реперфузии в патогенезе развития осложнений после ТП. Влиянию ишемии донорская печень подвергается либо с момента отключения аппаратов искусственного жизнеобеспечения во время эксплантации, либо под воздействием прогрессирующих гемодинамических расстройств после остановки сердца у DCD до забора органов. Ишемическое повреждение подразделяется на 2 периода: тепловая ишемия, воздействующая на донорскую печень в процессе имплантации или еще до забора органа у пациентов с нестабильной гемодинамикой после

остановки сердца, и холодовая, воздействию которой трансплантат подвергается в процессе консервации и транспортировки [11].

Гипоксия – основное звено патогенеза, запускающее каскад изменений на молекулярном и клеточном уровнях [2,11,14]. Самым первым страдает энергетический обмен в гепатоцитах, виной чему становится истощение запасов аденозинтрифосфата (АТФ) и нарушение его ресинтеза в митохондриях, не способных эффективно функционировать в условиях гипоксии. Снижение парциального давления кислорода в ткани печени приводит к переключению на анаэробный гликолиз, активность которого в дальнейшем подавляется избытком ионов водорода. Нарастающий дефицит АТФ и прогрессирующий за счет избытка лактата и ионов водорода ацидоз приводят к дисфункции натрий-калиевого насоса [2,11]. Первыми в процесс вовлекаются калиевые каналы, проницаемость которых регулируется АТФ, оказывающего на них блокирующее влияние. Калий начинает стремительно выходить из клетки, при этом внутриклеточная концентрация ионов натрия, хлора и кальция нарастает, неизбежно снижая мембранный потенциал, увеличивая тем самым проницаемость мембран митохондрий и лизосом. Их агрессивные ферментные системы начинают поступать в цитоплазму гепатоцитов, индуцируя ферментативный аутолиз [11,14]. Избыток кальция приводит к возрастанию активности кальций-зависимых фосфолипаз, разрушающих фосфолипиды клеточных мембран. Рост внутриклеточного осмотического давления, вызванный дисфункцией ионных насосов, приводит к развитию клеточного отека и, как следствие, осмотическому лизису клетки. Нарушение ресинтеза АТФ приводит к накоплению аденозиндифосфата, который деградирует до аденозина и гипоксантина. Реакцию перехода

аденозина в гипоксантин катализирует ксантиноксидаза, обеспечивая образование активных форм кислорода, генерация которых усиливается также за счет избытка ионов кальция [2,11,14]. Прогрессирующий оксидативный стресс обеспечивает запуск других медиаторных каскадов, стимулируя усугубление микроциркуляторных нарушений и альтеративных процессов, приводя к некрозу и апоптозу клеток печени. Кроме того, изменения трансмембранного потенциала эндотелиальных клеток печеночных синусоидов сопровождается гиперэкспрессией молекул адгезии ICAM-1 и высвобождением Р-селектина из телец Вейбелля-Палладе, что приводит к миграции и экстравазации нейтрофилов в межклеточное пространство [14].

В современных условиях период тепловой ишемии максимально сокращается путем раннего начала охлаждения печени для прерывания каскада ишемических повреждений на самых ранних стадиях его развития. В то же время, продолжительность тепловой ишемии в период имплантации зависит от опыта хирургической бригады и индивидуальных топографоанатомических особенностей брюшной полости реципиента. Процесс охлаждения печени начинается еще в процессе эксплантации путем инфузии холодного консервирующего раствора в нисходящую часть аорты [5]. После изъятия орган помещается в пакет с консервирующим раствором, обложенный льдом, и далее укладывается в изотермический контейнер для транспортировки до места имплантации. С момента начала охлаждения печени начинается этап холодовой ишемии. При снижении температуры ткани на каждые 10 градусов активность ферментных систем снижается в 1,5-2 раза, таким образом, при 4 градусах по Цельсию скорость метаболизма составляет 10-12% от должной, при этом снижается и

потребность тканей в кислороде. Снижение активности ферментов обусловлено уменьшением теплового возбуждения молекул и возрастание Ван-дер-Ваальсовских и водородных сил, противодействующих ему [11]. Опосредованное гипотермией снижение метаболических процессов замедляет течение ишемического повреждения, но все же не прекращает его и имеет свои особенности. Гипотермия снижает интенсивность всех вышеописанных повреждающих факторов, что обеспечивается сохранением, хотя, далеко не бесконечного, запаса АТФ. Значительно замедленные реакции обмена сопровождаются накоплением промежуточных и конечных метаболитов, которые не могут быть выведены из клеток или включены в дальнейшие метаболические цепи ввиду отсутствия активного кровотока [11]. По истощении запасов энергии и накоплению метаболитов, в том числе продуктов анаэробного гликолиза, неизбежно будут запущены механизмы повреждения клеток, и тогда холодовая консервация из протективного фактора превратится в фактор ишемического повреждения. Все описанные выше процессы лимитируют время, в течение которого донорская печень может безопасно находиться вне организма [11,14]. Для максимального его увеличения применяются консервирующие растворы, содержащие в своем составе необходимое количество ионов, антиоксиданты, буферные системы и энергетический субстрат. Наиболее часто используемым раствором для консервации является Кустодиол, где в качестве буфера используется гистидин, стабилизатором клеточных мембран является триптофан, а роль энергетического субстрата выполняет кетоглутарат, при этом его полиионная структура препятствует развитию осмотического отека клеток [2]. С момента имплантации печени и восстановления кровотока начинается вторая волна повреждения –

реперфузионная. На начальном этапе повреждающим фактором становится полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, проницаемость и фильтрационная способность которых увеличивается и способствует экстравазации плазмы и межклеточному отеку. В ответ на резкое повышение объемной скорости кровотока эндотелиальными клетками выбрасывается избыточное количество вазоконстрикторов, таких как эндотелин – 1, что при дефиците оксида азота вызывает дополнительные микроциркуляторные нарушения [11,19]. Как ни странно, в самом начале реперфузии дефицит АТФ сохраняется, что инициирует гипоксическое повреждение гепатоцитов. Дело в том, что в процессе распада АТФ образуется аденозин, для которого мембрана клетки хорошо проницаема, поэтому важнейший субстрат ресинтеза свободно диффундирует через мембрану и «вымывается» из клетки [11,19]. Интересен вклад «кислородного парадокса», который связывают с гипероксией вследствие восстановления оксигенации ранее ишемизированных тканей. При отсутствии кислорода процессы окисления стремительно снижаются до критического уровня, это сопровождается накоплением избытка ионов водорода и, соответственно, накоплением восстановленных форм коферментов, выключенных из аэробных метаболических цепей. Поэтому при возобновлении кровотока и поступлении кислорода в клетки создаются условия для цепной пероксидации и активации свободнорадикального окисления, вызывающего оксидативный стресс клетки и ее альтерацию. Особая роль отводится клеткам Купфера, которые активируются еще во время холодовой ишемии. Во время реперфузии они становятся источником поступления массивного количества медиаторов, таких как IL-1,6, фактор активации тромбоцитов, TNF-а, белки теплового

шока, CXCL1, CXCL2 которые создают хемоаттрактантный градиент и индуцируют хемотаксис нейтрофилов [11,19]. Секретируемые Купферовскими клетками цитокины адсорбируются и на поверхности эндотелия, обеспечивая связь нейтрофила с мембраной эндотелиоцитов посредством хемокин-хемокинового взаимодействия. Фиксируясь посредством интегринов на эндотелии печеночных синусоидов, нейтрофилы активируются продуктами повреждения гепатоцитов, в том числе фрагментами ДНК через Toll-like рецепторы [19]. Активация нейтрофилов сопровождается их дегрануляцией, выделением протеаз, нуклеаз и активных форм кислорода, вызывая новую волну повреждения, и тем самым замыкают порочный круг. Таким образом, ИРП можно считать острым воспалительным процессом с развитием дистрофических и некротических изменений, асептической воспалительной реакцией с экссудативным отеком и нейтрофильной инфильтрацией [11,14,19].

Выраженность ИРП печени по данным гистологического исследования биоптатов печени после трансплантации существенно различается и коррелирует с временем консервации, продолжительностью тепловой ишемии и временем беспеченочного периода. Шкалова Л.В. с соавт. представили результаты изучения морфологических изменений вследствие ИРП после ТП и ранжировали результаты биопсии на изменения легкой (18,75%), умеренной (25%) и тяжелой степени (56,25%) [10]. В группе с легкой степенью ИРП время холодовой консервации трансплантата составило в среднем $416 \pm 43,72$ минуты, продолжительность тепловой ишемии – $45 \pm 6,24$ минуты, беспеченочного периода $53,33 \pm 8,82$ минуты, а послеоперационный период протекал гладко с восстановлением уровня печеночных трансаминаз к 10-14-м суткам [10]. При микроскопии балочное строение печени было сохранено, отмечалась умеренно выраженная

диффузная белковая дистрофия гепатоцитов и фокусы макростеатоза, полнокровные синусоиды со скоплением групп нейтрофилов, пространства Диссе были расширены, а порталы умеренно инфильтрированы нейтрофильными лейкоцитами [10].

Группа биоптатов с умеренными изменениями была получена от трансплантатов, находящихся в состоянии холодовой консервации в среднем на протяжении $504 \pm 121,92$ минуты, тепловой ишемии – $42,5 \pm 1,89$ минут, а продолжительность беспеченочного периода – $57,75 \pm 1,03$ минуты [10].

Послеоперационный период в этой группе протекал с развитием РДТ и коррекцией возникающих метаболических нарушений, а одному пациенту выполнена ретрансплантация вследствие ПНФТ. Нормализация цитолитических ферментов отмечалась к 15-20-м суткам [10].

Морфологически биоптаты характеризовались дискомплексацией балок печеночных долек, диффузной гидропической дистрофией гепатоцитов, очаговым макровезикулярным стеатозом во всех зонах ацинуса, отеком паренхимы с мелкоочаговыми кровоизлияниями, расширением перисинусоидальных пространств Диссе, полнокровием и нейтрофильной инфильтрацией синусоидов, а также диффузной нейтрофильной инфильтрацией паренхимы печени и порталов [10].

Биоптаты с тяжелыми ИРП были получены от трансплантатов, находившихся в состоянии холодовой консервации $439,44 \pm 18,3$ минуты, с периодом тепловой ишемии $50 \pm 2,04$ минуты и продолжительностью беспеченочного периода в $82,56 \pm 6,0$ минут [10].

Послеоперационный период протекал с осложнениями и развитием РДТ с первого дня. Цитолитические ферменты достигли нормальных значений к 15-34-м суткам [10]. Морфологические изменения были представлены дискомплексацией

печеночных балок, отеком и множественными кровоизлияниями в паренхиму печени, выраженной диффузной гидропической дистрофией, некрозом гепатоцитов, фокальным макровезикулярным стеатозом всех зон ацинусов, расширением перисинусоидальных пространств Диссе, полнокроем и нейтрофильной инфильтрацией синусоидов, а также выраженной нейтрофильной инфильтрацией паренхимы печени и портальных трактов. Уровень печеночных трансаминаз был прямо пропорционален выраженности структурных изменений и повышен в 1,5, 5 и 10 раз для легкого, умеренно и тяжелого ИРП соответственно [10]. В другом исследовании была показана зависимость между использованием для ТП от маргинального донора и тяжестью ИРП. В группе реципиентов, получивших печень от маргинального донора, частота тяжелых критических ИРП в биоптатах составила 17,1%, против 13,7% у реципиентов, получивших печень от оптимальных доноров [6].

Последнее время все больше обсуждаются вопросы ишемического прекондиционирования, эффекты которого изначально были доказаны опытным путем при изучении нарушения коронарного кровотока. Равно также, как и повторные эпизоды приходящего нарушения коронарного кровотока увеличивают резистентность миокарда к ишемии, начались исследования влияния кратковременной ишемии на паренхиму печени. Некоторые авторы указывают, что при кратковременном пережатии печеночной артерии происходит каскад изменений, связанный с мобилизацией и перестройкой клеточного метаболизма, который, возможно, позволит снизить чувствительность клеток печени к гипоксии. Предполагается, что в данном случае большую роль играет снижение выраженности микроциркуляторных нарушений, а именно снижение активности Купферовских клеток,

цитокинов и экспрессии молекул адгезии ICAM-1. Очевидно, что такой эффект существенно снижал бы выраженность ИРП, но все же в отношении печени данная теория не нашла своего доказательства [14]. Gurusamy K.S. et al. провели крупное рандомизированное исследование, посвященное влиянию ишемического прекондиционирования на исходы ТП. Объектами анализа и сравнения стали две группы пациентов: с предшествующим трансплантации ишемическим прекондиционированием и без него. В результате не было выявлено статистически значимых различий среди групп сравнения в смертности, частоте развития РДТ и ПНФТ, выживаемости и потери трансплантата, частоты ретрансплантации, времени пребывания в ОРИТ [23].

Вторым возможным путем эффективного снижения тяжести ИРП и его влияния на функцию трансплантата, является перфузионное кондиционирование. Речь идет об использовании аппаратов машинной перфузии, способных обеспечить подходящий температурный режим, доставку необходимых субстратов и удаление продуктов их метаболизма, оксигенацию тканей. Такие аппараты могут работать в различных температурных режимах, с разными перфузионными растворами и имеют контролируемые параметры перфузии. Самым перспективным направлением по праву считается создание идеального аппарата машинной нормотермической перфузии, способного создать практически физиологические условия работы печени *ex vivo* [2]. Резник О.Н. с соавт. разработали аппарат нормотермической перфузии донорской печени, который находится на стадии апробации экспериментальной модели. В эксперименте использовалась свиная печень, которая после 30 минут первичной тепловой ишемии была подключена к аппарату [9]. В процессе перфузии наблюдалось спонтанное

выделение желчи, печень имела физиологичный цвет, биохимические показатели (рН, Na, K, АЛТ и АСТ) стабилизировались в течение 40 минут. В состав перфузионного раствора входили: донорская кровь, кустодиол, гепарин, стрептокиназа, перфторан, метилпреднизолон, нитроглицерин, верапамил, цефазолин и альбумин [9].

Но вернувшись к реалиям, стоит отметить, что в настоящее время широко применяется методика гипотермической машинной перфузии, одним из преимуществ которой, можно считать отсутствие потребности в переносчиках кислорода, так как в условиях замедленного метаболизма потребности в кислороде могут быть обеспечены его диффузией из жидкости [9].

Среди новых подходов в трансплантологии, особенно от маргинальных доноров, активно внедряется фармакологическое прекондиционирование донора. Shcherba et al. в своем недавнем исследовании показали эффективность прекондиционирующего эффекта севофлурана, вопрос о механизме действия которого, по сей день остается открытым. Помимо севофлурана, используются антиоксиданты с целью снижения интенсивности

свободнорадикального окисления, глюкокортикостероиды, как эффективные стабилизаторы мембран, и простагландины, обеспечивающие цитопротекцию и вазодилатацию [14].

Заключение

В рамках существующей проблемы дефицита донорских органов активно исследуются возможности расширения круга потенциальных доноров. Ключевыми аспектами в этом вопросе являются расширение критериев пригодности трансплантата и допустимых рамок применения маргинальных доноров, а также оптимизация прижизненного донорства. Поэтому на данном этапе существует ряд вопросов, которые требуют дальнейшего детального изучения. Во-первых, это допустимые возможности расширения донорских критериев для эффективного использования маргинальных доноров. Во-вторых, поиск идеального метода консервации и транспортировки трансплантата, который сможет свести тяжесть ишемического и реперфузионного повреждения до минимума. В-третьих, изучение роли и внедрение в практику нормотермического перфузионного кондиционирования.

[o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/00/057/001/original/Отчет_за_2020_год_Готье.pdf?1625044703](https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/00/057/001/original/Отчет_за_2020_год_Готье.pdf?1625044703). Russian (Готье С.В. Отчет главного внештатного специалиста трансплантолога Минздрава России Готье С.В. об итогах работы в 2020 году [Интернет]. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020. Доступен по: https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/00/057/001/original/Отчет_за_2020_год_Готье.pdf?1625044703)

4. Gautier S.V., Kornilov M.N., Miloserdov I.A. et al. Liver transplantation from sexagenarian and older. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2018;20(1):6-12. Russian (Готье С.В., Корнилов М.Н., Милосердов И.А., и соавт. Трансплантация печени от доноров старше 60 лет. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018;20(1):6-12). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-1-6-12>

5. Gautier S.V., Monahov A.R., Cirul'nikova O.M. et al. Split liver transplant: one center experience. Al'manah klinicheskoy mediciny. 2022;

ЛИТЕРАТУРА

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Guidelines: Liver Transplantation. Journal of hepatology. Russian edition. 2016; 2(2):90-151. Russian (Европейская ассоциация по изучению печени. Клинические рекомендации. EASL: трансплантация печени. Journal of hepatology. Русское издание. 2016; 2(2):90-151).
2. Fedoruk A.M. Perfusion conditioning of the liver and kidney allografts. Novosti hirurgii. 2018; 26(2):215-225. Russian (Федорук, А. М. Перфузионное кондиционирование аллографтов печени и почек. Новости хирургии. 2018; 26(2):215-225). DOI 10.18484/2305-0047.2018.2.215.
3. Gautier S.V. Report of the Chief Freelance Specialist Transplantologist of the Ministry of Health of Russia Gotye S.V. about the results of work in 2020 [Internet]. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. Available for: [https://static-](https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/00/057/001/original/Отчет_за_2020_год_Готье.pdf?1625044703)

- 48(3):162-170. Russian (Готье С.В., Монахов А.Р., Цирульникова О.М. и соавт. Сплит-трансплантация печени: опыт одного центра. Альманах клинической медицины. 2022; 48(3):162-170.) doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-031
6. Khubutiya M.S., Zimina L.N., Galankina I.E. et al. Morphofunctional evaluation of liver grafts obtained from standard donors and expanded criteria donors. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2018;10(2):87-97. Russian (Хубутия М.Ш., Зимица Л.Н., Галанкина И.Е., и соавт. Морфофункциональная оценка трансплантатов печени, полученных от стандартных доноров и доноров с расширенными критериями оценки. *Трансплантология.* 2018;10(2):87-97). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2018-10-2-87-97>
7. Moysyuk L.Y., Poptsov V.N., Moysyuk Y.G. Early allograft dysfunction and acute kidney injury after liver transplantation: definitions, risk factors and clinical significance. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2012;14(4):93-102. Russian (Мойсюк Л.Я., Попцов В.Н., Мойсюк Я.Г. Ранняя дисфункция трансплантата и острое повреждение почек после трансплантации печени: определения, факторы риска и клиническое значение. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2012;14(4):93-102). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2012-4-93-102>
8. Moysyuk Y.G., Poptsov V.N., Sushkov A.I., et al. Early liver allograft dysfunction: risk factors, clinical course and outcomes. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2016;(2):16-28. Russian (Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н., Сушков А.И., и соавт. Ранняя дисфункция трансплантата печени: факторы риска, клиническое течение и исходы. *Трансплантология.* 2016;(2):16-28).
9. Reznik O.N., Skvortsov A.E., Lopota A.V. et al. Perfusion device for liver preservation ex vivo before transplantation: first experimental study. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2017;19(1):35-40. Russian (Резник О.Н., Скворцов А.Е., Лопота А.В. и соавт. Перфузионный комплекс для восстановления и поддержания жизнеспособности донорской печени ex vivo: первое экспериментальное исследование. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2017;19(1):35-40). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2017-1-35-40>
10. Shkalova L.V., Minina M.G., Mogeiko N.P. et al. Morphology of ischemic injury of liver allograft according to biopsies research. *vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov.* 2010; 12(3):16-23. Russian (Шкалова Л.В., Минина М.Г., Можейко Н.П. и соавт. Морфология ишемического повреждения аллотрансплантированной печени по данным исследования пункционных биоптатов. *вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2010; 12(3):16-23).
11. Sokharev A. S., Krasnov K. A., Budaev A. V. et al. Ischemic reperfusion injury of hepatocytes in the preservation of the liver transplant. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2015; 3(115):66-73. Russian (Сохарев А.С., Краснов К.А., Будаев А.В. и соавт. Ишемическое реперфузионное повреждение гепатоцитов при консервации печеночного трансплантата. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015; 3(115):66-73).
12. Sushkov A.I., Gubarev K.K., Vinogradov V.L., et al. Impact of long-distance (up to 3,500 km) deceased donor liver transportation on cold ischemia time, initial graft function and transplant outcomes. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2021;13(1):10-24. Russian (Сушков А.И., Губарев К.К., Виноградов В.Л. и соавт. Транспортировка печени посмертного донора на расстояния до 3500 км: влияние на длительность холодовой ишемии, начальную функцию и результаты трансплантаций. *Трансплантология.* 2021;13(1):10-24). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-1-10-24>
13. Sushkov A.I., Voskanyan S.E., Rudakov V.S. et al. Interstitial glucose metabolism monitoring as an additional method for objective assessment of donor liver, prediction and immediate diagnosis of early graft dysfunction. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2022; 14(3): 28-44. Russian (Сушков А.И., Восканян С.Э., Рудаков В.С. и соавт. Мониторинг параметров внутритканевого метаболизма глюкозы как дополнительный метод объективной оценки донорской печени, прогнозирования и немедленной диагностики ранней дисфункции трансплантата. *Современные технологии в медицине.* 2022;14(3):28-41). <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.3.04>
14. Tsoy D.L., Moysyuk Y.G. Prevention and treatment of ischemia-reperfusion injury in liver transplantation-possible way to expand the donor POOL. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2013;15(3):102-114. Russian (Цой Д.Л., Мойсюк Я.Г. Профилактика и лечение ишемически-реперфузионных повреждений при трансплантации печени – возможный путь к расширению донорского пула. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2013;15(3):102-114). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2013-3-102-114>
15. Vinogradov V.L. Actual issues of organ donation. Introduction. The lecture. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2013;(4):15-23. Russian (Виноградов В.Л. Актуальные вопросы органного донорства. Введение. Лекция. *Трансплантология.* 2013;(4):15-23).
16. Attia M, Silva MA, Mirza DF. The marginal liver donor--an update. *Transpl Int.* 2008;21(8):713-24. doi: 10.1111/j.1432-2277.2008.00696.x.

17. Barrueco-Francioni JE, Seller-Pérez G, Lozano-Saéz R et al. Early graft dysfunction after liver transplant: Comparison of different diagnostic criteria in a single-center prospective cohort. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020;44(3):150-159. doi: 10.1016/j.medin.2018.09.004.
18. Cesaretti M, Addeo P, Schiavo L et al. Assessment of Liver Graft Steatosis: Where Do We Stand? *Liver Transpl*. 2019;25(3):500-509. doi: 10.1002/lt.25379.
19. Dar WA, Sullivan E, Bynon JS et al. Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: Cellular and molecular mechanisms. *Liver Int*. 2019;39(5):788-801. doi: 10.1111/liv.14091.
20. Florman S, Miller CM. Live donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006 Apr;12(4):499-510. doi: 10.1002/lt.20754
21. Goldaracena N, Barbas AS. Living donor liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Apr;24(2):131-137. doi: 10.1097/MOT.0000000000000610.
22. Goldaracena N, Cullen JM, Kim DS et al. Expanding the donor pool for liver transplantation with marginal donors. *Int J Surg*. 2020;82S:30-35. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.05.024.
23. Gurusamy KS, Kumar Y, Sharma D, Davidson BR. Ischaemic preconditioning for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(1):CD006315. doi: 10.1002/14651858.CD006315.pub2.
24. Kok B, Dong V, Karvellas CJ. Graft Dysfunction and Management in Liver Transplantation. *Crit Care Clin*. 2019;35(1):117-133. doi: 10.1016/j.ccc.2018.08.002.
25. Lee DD, Croome KP, Shalev JA et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation: an intermediate outcome measure for targeted improvements. *Ann Hepatol*. 2016;15(1):53-60. doi: 10.5604/16652681.1184212.
26. Masuda Y, Yoshizawa K, Ohno Y et al. Small-for-size syndrome in liver transplantation: Definition, pathophysiology and management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020; 19(4):334-341. doi: 10.1016/j.hbpd.2020.06.015
27. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010; 16(8):943-9. doi: 10.1002/lt.22091.
28. Ozaki M. Cellular and molecular mechanisms of liver regeneration: Proliferation, growth, death and protection of hepatocytes. *Semin Cell Dev Biol*. 2020 Apr;100:62-73. doi:10.1016/j.semcdb.2019.10.007.
29. Robertson FP, Fuller BJ, Davidson BR. An Evaluation of Ischaemic Preconditioning as a Method of Reducing Ischaemia Reperfusion Injury in Liver Surgery and Transplantation. *J Clin Med*. 2017; 14;6(7):69. doi: 10.3390/jcm6070069.
30. United Network For Organ Sharing. United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. 2014. Available at: www.unos.org.