

МОРФОЛОГИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПЕЧЕНИ

Шкалова Л.В.¹, Ильинский И.М.², Цирульникова О.М.²

¹ ФГУ «ПОМЦ ФМБА России», Нижний Новгород

² ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

В статье анализируются имеющиеся в современной трансплантологии литературные данные по морфологии ишемического повреждения трансплантата печени. Подробно рассматриваются вопросы патогенеза ишемического повреждения трансплантата печени, гистологические аспекты пригодности донорского органа к трансплантации печени, освещается роль стеатоза и его обратимость в трансплантате. В статье сделана попытка систематизации морфологических изменений в зависимости от тяжести ишемического повреждения, уделено внимание вопросам длительности существования ишемических повреждений в трансплантате печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, ишемические повреждения, морфология.

MORPHOLOGY OF ISCHEMIC INJURY OF LIVER ALLOGRAFT

Shkalova L.V.¹, Iljinsky I.M.², Tsirulnikova O.M.²

¹ Federal State Institution Volga Regional Medical Center of Federal Bio-Medical Agency, Nizhny Novgorod

² Academician V.I. Schumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

The literature data in modern transplantology concerning morphology of ischemic injury of liver allograft are analyzed in the article. Questions of pathogenesis of liver allograft ischemic injury, histological features that indicate the possibility of donor liver transplantation are discussed in detail, as well as the role of steatosis and its reverse is highlighted. We tried to systematize the morphological changes depending on severity of ischemic injury; also we focused on the questions of persistency of the ischemic injury in the liver allograft.

Key words: liver allograft, ischemic injury, morphology.

К повреждающим неиммунологическим воздействиям на трансплантат относятся многие факторы, но одним из основных является ишемическое повреждение донорского органа [20, 35, 37, 71]. С целью снижения риска и степени этой патологии разрабатывают алгоритм отбора потенциальных доноров с оптимальными клинико-лабораторными и инструментальными показателями, а также отбора доноров с расширенными критериями, совершенствуется техника забора органов, предпринимаются меры к сокращению сроков тепловой ишемии и холодовой консервации донорской печени [3, 5, 6, 11, 12, 16, 18, 19, 22–24, 29, 30, 33, 37, 40, 44, 46, 48, 50, 51, 60, 64, 65, 68, 69].

Оценка пригодности донорского органа для трансплантации невозможна без морфологического исследования. Несмотря на то что биопсия входит в стандартный протокол ведения больных после трансплантации печени, пока нет единого мнения о сроках и кратности ее выполнения [15]. Во многих центрах пункционные биопсии аллотрансплантатов печени у потенциальных родственных доноров выполняются в плановом порядке, согласно существующему протоколу обследования. При трупной трансплантации, как правило, биопсию предполагаемой донорской печени получают до включения трансплантата в кровотоки, так как сопоставление морфологических изменений и биохимических

Статья поступила в редакцию 04.04.10 г.

Контакты: Ильинский Игорь Михайлович, профессор, зав. отделением клинической патологии.

Тел. 8-926-811-84-55, e-mail: iljinsky@mail.ru

данных агонального периода донора дают возможность оценивать пригодность печени для пересадки. В дальнейшем показаниями к пункционной биопсии трансплантата являются клинично-лабораторные изменения функционального состояния трансплантационной печени, поскольку правильный выбор лечебной тактики во многом основан на морфологической верификации конкретного состояния [2, 26]. Исследования биопсий аллотрансплантатов печени показали, что для достоверной постановки диагноза необходимо наличие в среднем не менее 10 портальных трактов [27, 34]. Гистология донорской печени включает в себя оценку степени и характера поражения гепатоцитов, клеточной инфильтрации и фиброза.

Фиброз, а также наличие выраженной воспалительной инфильтрации портальных трактов и паренхимы печени (оценку проводят по системам Knodell, 1981; Ishak, 1994; Metavir, 1994; Scheuer, 1991; Batts, 1995) являются противопоказанием к использованию такого органа для пересадки, так как при такой патологии будут неудовлетворительными результаты ортотопической трансплантации печени (ОТП), особенно у HCV-позитивных доноров [6, 58, 60, 64].

Большое внимание при гистологическом исследовании донорской печени уделяется стеатозу [38, 43, 70]. Степень стеатоза оценивается визуально и с помощью полуколичественного вычисления площади жировых вакуолей на срезе материала пункционной биопсии [53]. Ряд авторов сравнивают полуколичественное определение степени стеатоза со стереологическим точечным подсчетом и автоматическим вычислением, доказывая, что полуколичественная оценка стеатоза в биопсиях печени часто является преувеличенной [39, 52]. Выделяют три степени стеатоза печени: легкую – жировые вакуоли выявляются не более чем в 1/3 гепатоцитов (до 33%), умеренную – жировые вакуоли определяются более чем в 1/3 гепатоцитов и не более чем в 2/3 (до 66%) и выраженную – жировые вакуоли определяются более чем в 2/3 гепатоцитов (более 66%) [4, 28]. Известно, что в пораженных стеатозом гепатоцитах усиливаются процессы перекисного окисления липидов и токсического действия свободных радикалов кислорода. Готье с соавт. [4] отмечает, что гепатоциты в состоянии стеатоза при холодовой ишемии повреждаются сильнее в результате затвердевания жировых капель внутри гепатоцитов, а во время реперфузии из стеатозных гепатоцитов могут поступать микрочастицы жира в микроциркуляторное русло с развитием эмболии. Таким образом, печень со стеатозом свыше 30% более предрасположена к воспалительным и деструктивным изменениям. В такой печени возникает высокий риск развития ишемического повреждения и тяже-

лой дисфункции трансплантата вплоть до синдрома «первично нефункционирующего трансплантата» [4, 7, 32, 56]. По данным Никоненко с соавт. [14] и Todd [63], первичная дисфункция донорской печени встречается у 4–10% больных.

Вместе с тем имеются данные об обратимости стеатоза после трансплантации печени. Так, McConak с соавт. [54] продемонстрировал одинаковую частоту летальных исходов через 60 дней (5% и 5%) и выживаемости через 3 года (83% и 84%) у 20 реципиентов со средней степенью стеатоза в донорской печени и у 40 реципиентов, получивших донорскую печень без жировой дистрофии. Авторы показали значительный регресс стеатоза (с 90% до 15%, $p < 0,001$) в посттрансплантационных биоптатах. Экспериментальная работа Маремшаова с соавт. [9] также показала восстановление токсически поврежденной печени крыс (макростеатоз). В этом исследовании авторы описали феномен внутриядерных липидных включений как результат закономерного репаративного, адаптационно-приспособительного процесса, способствующего элиминации избыточного количества липидов из цитоплазмы гепатоцитов вследствие ферментативного гидролиза липидов.

У асистолических кадаверных доноров печень подвергается ИП сразу после остановки сердца (первичная тепловая ишемия). В исследованиях на животных было показано, что если время первичной тепловой ишемии не превышает 30 минут, то дегенеративные изменения гепатоцитов обратимы [49, 59].

На основании данных экспериментальных работ важным условием хорошей реабилитации трансплантата после 24-часовой холодовой ишемии в процессе консервации является изначально достаточное количество гликогена в гепатоцитах донорской печени, поскольку в процессе реперфузии его количество в гепатоцитах значительно уменьшается из-за интенсивного потребления энергии клетками [4].

Через час после включения донорской печени в кровотоки на ультраструктурном уровне наблюдаются изменения, связанные с реперфузией: маргинация хроматина ядер гепатоцитов, перинуклеарный отек, уменьшение содержания гликогена в цитоплазме гепатоцитов и числа рибосом на мембранах шероховатого ретикулула. В отдельных гепатоцитах полностью исчезает гликоген, цитоплазма и матрикс митохондрий просветляются, кристы митохондрий фрагментируются и разрушаются, цистерны шероховатого ретикулула вакуолизируются, могут появляться аутофагические вакуоли с фрагментами органелл. В билиарном полюсе появляются очаги деструкции плазмолеммы с набуханием и слущиванием ворсин желчных капилляров в их

просвет. В эндотелиоцитах синусоидов отмечается отек цитоплазмы, деструкция плазмолеммы и мембран органелл [13].

Патогенез ИП в аллотрансплантате печени сложен и до конца не изучен. Реперфузионное повреждение печени объясняется в литературе воздействием высвобождающихся свободных кислородных радикалов, ксантинооксидазой и супероксиддисмутазой [25]. На этапах холодовой ишемии и реперфузии происходит повреждение эндотелия синусоидов, активизация клеток Купфера, лейкоцитов и тромбоцитов [66]. В экспериментальных работах показано, что угнетение клеток Купфера улучшает выживаемость трансплантатов печени, уменьшая ее повреждение и усиливая регенерацию [62]. Рассматривается роль HMGB1 как раннего медиатора воспаления и органного повреждения [67] и роль Т-клеток как медиаторов ИП [42]. Большинство описанных механизмов повреждения проявляют себя в трансплантате в виде клинических, лабораторных и морфологических изменений в процессе реперфузии [4]. Развивается так называемый постреперфузионный синдром, клинически выраженный в виде временных проявлений сердечно-сосудистой недостаточности со снижением артериального давления, сосудистого тонуса, сократимости миокарда и нарастанием легочной гипертензии. С.В. Готье с соавт. [4] предлагает вместо термина «ишемическое повреждение» использовать «ишемическое консервационно-реперфузионное повреждение» (ИКРП) как термин, включающий в себя постреперфузионный синдром и наиболее объективно характеризующий природу состояния трансплантированной печени.

Известно, что в клинике первых 48 часов посттрансплантационного периода всегда имеет место выраженный цитолиз, связанный с непосредственным поражением гепатоцитов и с нарушением проницаемости цитоплазматических мембран гепатоцитов под воздействием медиаторов воспаления, цитокинов и свободных радикалов. По максимальному уровню АСТ и АЛТ, зафиксированному в первые 48 часов после пересадки, клинически выделяют 3 степени ИП: легкую – АСТ, АЛТ до 1000 Ед/л, умеренную – АСТ, АЛТ от 1000 до 3000 Ед/л и тяжелую – АСТ, АЛТ от 3000 до 9000 Ед/л. Эта шкала отражает количество поврежденных, но еще жизнеспособных гепатоцитов. От степени тяжести ИП зависят возможность и особенности процесса восстановления печеночных функций трансплантата [4]. Морфологические проявления ИП различной степени следующие.

При легкой степени ИП большинство исследователей не находят каких-либо существенных морфологических изменений [7]. Бабенко с соавт. [1] рассматривает легкую степень ИП как транзитор-

ное неиммунологическое клеточное повреждение, подразумевающее так называемый «хирургический гепатит» с очаговыми некрозами гепатоцитов или макровезикулярным стеатозом, обычно слабо выраженным, в единичных гепатоцитах или их небольших группах.

При умеренной степени ИП описывают различную степень расширения синусоидов центра дольки, лейкоцитарную реакцию в синусоидах [7], очаговую баллонную дистрофию гепатоцитов в 3-й зоне ацинусов с различной степенью перестройки гистоархитектоники, каналликулярный и внутриклеточный холестаза [41].

При тяжелой степени ИП отмечают диффузную гидропическую дистрофию гепатоцитов, очаги «баллонной» дистрофии, выраженную реакцию лейкоцитов в синусоидах [7], мелкокапельный стеатоз диффузного характера, очаговые центролобулярные некрозы [7, 13]. Geller и Petrovic [41] обнаружили центролобулярный некроз в 30% аллотрансплантатов печени после ОТП. Neil и Hubscher [55] предложили рассматривать центральный дольковый некроз как проявление феномена отторжения, даже если нет типичных нарушений в портальных трактах, рекомендуя в таких случаях увеличение иммуносупрессии.

Geller и Petrovic [41] выявили геморрагические и сливающиеся некрозы, поражение портальных трактов с пролиферацией в них мелких желчных протоков и инфильтрацией сегментоядерными лейкоцитами разной степени выраженности («ишемический холангит»). Бабенко с соавт. [1] считают, что тяжелая степень ИП в трансплантате уже через 30 дней после пересадки может привести к «артериопатии», то есть ускоренному атеросклерозу сосудов. Морфологически это выражается поражением интимы с преобладанием ксантоматоза, вовлечением в процесс мелких и средних внутриорганных артерий, что отличает его от спонтанного атеросклероза. По данным ведущих трансплантологических центров, тяжелая степень ИП трансплантата сопровождается потерей его функции почти у 50% пациентов [4].

Недавние исследования, проведенные Kalantari et al. [45], предполагают возможную связь ИП с кальцификацией печеночного аллотрансплантата. В своей работе исследователи рассматривают печеночную кальцификацию трансплантата как следствие осаждения гидроксипатита, выходящего из некротизированных или подвергшихся апоптозу гепатоцитов, совместно с пролиферацией миофибробластов, выделяющих костно-специфические цитоплазматические белки.

В результате ИП повреждаются не только гепатоциты, но и желчные протоки. Повреждения гепатоцитов возникают раньше, чем повреждения

желчных протоков, но повреждения желчных протоков существуют гораздо дольше и проявляются стриктурой в позднем посттрансплантационном периоде [31, 47]. Ишемия печени предрасполагает к билиарным стенозам даже при отсутствии тромбоза печеночной артерии [57, 61]. Ряд авторов считают стеноз желчных протоков первым признаком артериального тромбоза [41]. Некоторые исследователи придают особое значение наличию холестаза в трансплантате, рассматривая его как отражение степени ишемических и реперфузионных повреждений [7].

При сравнительной морфологической оценке выявлена зависимость ИП трансплантата печени от вида пересадки (трупной или родственной), что обусловлено разными исходными условиями в этих группах. При родственных пересадках ИП или минимальные – в виде стаза лейкоцитов в отдельных синусоидах, слабого внутриклеточного холестаза и единичных холестатических тромбов в желчных капиллярах [7, 36], – или отсутствуют [13]. При трансплантации трупной печени более выраженные ИП – в виде крупно- и мелкокапельного ожирения, некроза гепатоцитов – связаны с особенностями агонального периода донора и длительностью консервации органа [8, 13].

В экспериментальных работах отражены стадии развития изменений в структуре печени (от мелкокапельной жировой инфильтрации до обширной инфильтрации гепатоцитов), их векторный характер – от центральных отделов к периферии долек, наличие сохранных, резистентных к токсическому действию участков долек, которые имеют структуру, близкую к нормальной, и которые отделены от поврежденных участков четко выраженными пограничными зонами с достоверным увеличением в них количества двуядерных гепатоцитов [9, 10].

Ишемические повреждения в трансплантате могут сохраняться длительное время. Центролобулярные некрозы и сопутствующие им регенераторные изменения гепатоцитов встречаются даже через 1,5 месяца после пересадки [1]. В среднем в течение первой недели после операции исчезает мелкокапельное ожирение. До одного месяца можно наблюдать крупнокапельное ожирение и холестаз при родственной трансплантации. До двух месяцев сохраняются проявления внутриканаликулярного и внутриклеточного холестаза [7]. При благоприятном течении послеоперационного периода в среднем к 8–10-м суткам явления ИП регрессируют, и благодаря известным механизмам репаративной регенерации постепенно происходит восстановление нормальной структуры печени [21]. При неблагоприятном течении послеоперационного периода на фоне тяжелых исходных морфологических измене-

ний трансплантата усугубляются дистрофические процессы, ослабляются регенераторные механизмы, что отражается на функции печени [17].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бабенко Н.Н., Богорад И.В., Вабищевич А.В. и др.* Клиническая трансплантология // Под ред. Константинова Б.А. М.: Аир-Арт, 2004. 304 с.
2. *Готье С.В., Морозова М.М., Скипенко О.Г. и др.* Клинико-морфологическая трактовка нарушений функции трансплантированной печени // Итоги. Науч. центр хирургии РАМН. 1996. № 2. С. 49–57.
3. *Готье С.В., Цирульникова О.М., Филин А.В. и др.* Родственная трансплантация печени: Опыт РНЦХ РАМН // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002. № 3. С. 81–82.
4. *Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М.* Трансплантация печени: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 248 с.
5. *Ермолов А.С., Чжао А.В., Мусселиус С.Г. и др.* Первый опыт трансплантации печени в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2002. № 1. С. 38–46.
6. *Ермолов А.С., Чжао А.В., Гуляев В.А. и др.* Возможности использования инфицированных трупных доноров для выполнения трансплантаций печени // Хирургия. 2006. № 3. С. 72–77.
7. *Константинов Б.А., Ерамишанцев А.К., Готье С.В. и др.* Клинико-морфологическая трактовка нарушений функции трансплантированной печени // Трансплантология и искусственные органы. 1996. № 4. С. 3, 88–95.
8. *Константинов Б.А., Готье С.В., Цирульникова О.М. и др.* Опыт трансплантации печени Российского научного центра хирургии. Родственная трансплантация печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2005. № 3. С. 23–24.
9. *Маремшаов А.М., Блюмкин В.Н., Северин В.В. и др.* Регенерация токсически поврежденной печени крыс в условиях моделирования иммунодефицитного состояния и введения спленопада // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2001. № 2. С. 39–43.
10. *Маремшаов А.М., Блюмкин В.Н., Северин В.В., Онищенко Р.А.* Последовательные изменения гистологического строения печени крыс при курсовой загрузке четыреххлористым углеродом // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002. № 1. С. 39–42.
11. *Мойсюк Я.Г.* Мультиорганное донорство в клинической трансплантологии (организация, методология, тактика, результаты и перспективы): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1992. С. 212–228.
12. *Мойсюк Я.Г., Тарабарко Н.В., Долбин А.Г. и др.* Организация и развитие программы мультиорганного донорства // Клиническая хирургия. 1992. № 1. С. 15–19.

13. Морозова М.М., Шереметьева Г.Ф., Цирульникова О.М. Морфологический контроль в трансплантированной печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2005. № 3. С. 34.
14. Никоненко А.С., Ковалев А.А., Гриценко С.Н., Никоненко Т.Н. Трансплантация печени: Руководство. Запорожье, 2000. С. 81.
15. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: Методология и практика сегодня // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2006. № 4. С. 65–78.
16. Семенов А.В., Цирульникова О.М., Долбин А.Г. и др. Отбор доноров для родственной трансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002. № 3. С. 83–84.
17. Скипенко О.Г., Ерамишанцев А.К. Донорский этап ортотопической трансплантации печени // Хирургия. 1996. № 6. С. 38–44.
18. Тарабарко Н.В. Обеспечение донорскими органами при клинической трансплантации: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1997. С. 93–110.
19. Цирульникова О.М., Филин А.В., Вабищевич А.В. и др. Длительное выживание реципиентов донорской печени: особенности позднего посттрансплантационного периода, качество жизни // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002. № 3. С. 82–83.
20. Чжао А.В., Журавель С.В., Кузнецова Н.К. и др. Изменение показателей гемодинамики при ортотопической аллотрансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002. № 3. С. 81.
21. Шереметьева Г.Ф., Морозова М.М., Готье С.В. и др. Репаративная регенерация печени человека, трансплантированная от трупа и родственного донора // Вестник РАМН. 2002. № 5. С. 33–36.
22. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Арзуманов В.С. и др. Вопросы хирургической техники и тактики при ортотопической трансплантации печени // Клиническая хирургия. 1992. № 2. С. 12–17.
23. Шумаков В.И. Трансплантология (руководство). М., 1995. С. 36–47.
24. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Шагидулин М.Ю. и др. Техника забора печени для трансплантации // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2006. № 4. С. 15–19.
25. Adkinson D., Hollworth M.E., Beauvoit J.N. et al. Role of free radicals in ischemia reperfusion injury to the liver // Acta. Physiol. Scand. 1986 (suppl.). Vol. 548. P. 101–107.
26. Banff Working Group. Liver Biopsy Interpretation for Causes of Late Liver Allograft Dysfunction // Hepatology. 2006. Vol. 44. P. 489–501.
27. Blakolmer K., Seaberg E.C., Batts K et al. Analysis of the reversibility of chronic liver allograft rejection – implications for a staging schema // Am. J. Surg. Pathol. 1999. Vol. 23. P. 1328–1339.
28. Brunt E.M., Janney C.G., Di Bisceglie A.M. et al. Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions // Am. J. Gastroenterol. 1999. Vol. 94. P. 2468–2474.
29. Cameron A.M., Ghobrial R.M., Yersiz H. et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria // Ann. Surg. 2006. Vol. 243. P. 748.
30. Chang A.J., Geevarghese S.K., Anselmo D.M. et al. Outcomes of hepatitis C- and hepatitis B core antibody-positive grafts in orthotopic liver transplantation // Liver Transplantation. 2003. Vol. 9. P. 1053–1061.
31. Cutniss J.C., Cantino D., Biasi F. et al. Reperfusion damage to the bile canaliculi in transplanted human liver // Hepatology. 1996. Vol. 24. P. 1053.
32. D'Alessandro A.M., Kalayoglu M., Sollinger H.W. et al. The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation // Transplantation. 1991. Vol. 51 (2). P. 157–163.
33. D'Alessandro A.M., Hoffmann R.M., Belzer F.O. Non-heart-beating donors: one response to the organ shortage // Transplant. Rev. 1995. Vol. 9. P. 168.
34. Demetris A.J., Seaberg E.C., Batts K.P. et al. Chronic liver allograft rejection: a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases interinstitutional study analyzing the reliability of current criteria and proposal of an expanded definition. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database // Am. J. Surg. Pathol. 1998. Vol. 22. P. 28–39.
35. Deschenes M., Belle S., Krom R. et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation // Transplantation. 1998. Vol. 66 (3). P. 302–310.
36. Farmer D., Yersiz H., Ghobrial M. et al. Early graft function after pediatric liver transplantation // Transplantation. 2001. Vol. 72 (11). P. 1795–1802.
37. Feng S., Goodrich K.P., Bragg-Gresham L. et al. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index // Am. J. Transplant. 2006. Vol. 6. P. 783.
38. Fernandez-Merino F.J., Nuno-Garza J., Lopez-Hervas P. et al. Impact of donor, recipient, and graft features on the development of primary dysfunction in liver transplants // Transplant. Proc. 2003. Vol. 35. P. 1793–1794.
39. Franzen L.E., Ekstedt M., Kechagias S., Bodin L. Semi-quantitative evaluation overestimates the degree of steatosis in liver biopsies: a comparison to stereological point counting // Modern Pathology. 2005. Vol. 18. P. 912–916.
40. Fukumori T., Kato T., Levi D. et al. Use of older controlled non-heartbeating donors for liver transplantation // Transplantation. 2003. Vol. 75 (8). P. 1171.
41. Geller S.A., Petrovic L.M. Biopsy interpretation of the liver // Lippincott Williams & Wilkins. 2004. P. 335–357.
42. Huang Y., Rabb H., Womer K.L. Ischemia-reperfusion and immediate T cell responses // Cell Immunol. 2007. Vol. 248 (1). P. 4–11.
43. Ijaz S., Yang W., Winslet M.C. et al. Impairment of hepatic microcirculation in fatty liver // Microcirculation. 2003. Vol. 10. P. 447–456.
44. Jeon H., Ortiz J.A., Manzarbeitia C.Y. et al. Combined liver and pancreas procurement from a controlled non-heart-beating donor with aberrant hepatic arterial anatomy // Transplantation. 2002. Vol. 74 (11). P. 1636.

45. Kalantari F., Miao D., Emadali A., Tzimas G.N. et al. Cellular and molecular mechanisms of abnormal calcification following ischemia-reperfusion injury in human liver transplantation // *Modern Pathology*. 2007. Vol. 20. P. 357–366.
46. Kootstra G., Kievit J., Nederstigt A. Organ donors: heartbeating and non-heartbeating // *World Surg*. 2002. Vol. 26. P. 181.
47. Kukan M., Haddad P.S. Role of hepatocytes and bile duct cells in preservation-reperfusion injury of liver grafts // *Liver Transpl*. 2001. Vol. 7 (5). P. 381.
48. Lerut J.P. Multiorgananprelevatie // *Arch. Chir. Belg*. 1987. P. 177–183.
49. Ma Y., Wang G.D., Wu L.W., Hu R.D. Dynamical changing patterns of histological structure and ultrastructure of liver graft undergoing warm ischemia injury from non-heart-beating donor in rats // *World J. Gastroenterol*. 2006. Vol. 12 (30). P. 4902–4905.
50. Makowka L., Gordon R.D., Todo S. et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical transplantation // *Transplant. Proc*. 1987. Vol. 19. P. 2378.
51. Marroquin C.E., Marino G., Kuo P.C. et al. Transplantation of hepatitis C-positive livers in hepatitis C-positive patients is equivalent to transplanting hepatitis C-negative livers // *Transplant*. 2001. Vol. 7. P. 762–768.
52. Marsman H., Matsushita T., Dierkhising R. et al. Assessment of donor liver steatosis: pathologist or automated software? // *Hum. Pathol*. 2004. Vol. 35. P. 430–435.
53. Mathiesen U.L., Franzen L.E., Aselius H. et al. Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases // *Digest. Liver Dis*. 2002. Vol. 34. P. 516–522.
54. McCormack L., Petrowsky H., Jochum W. et al. Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study // *Ann Surg*. 2007. Vol. 246 (6). P. 940–946.
55. Neil D., Hubscher S. Are parenchymal changes in early post-transplant biopsies related to preservation-reperfusion injury or rejection? // *Transplantation*. 2001. Vol. 71 (11). P. 156–157.
56. Nocito A., El-Badry A.M., Clavien P.A. When is steatosis too much for transplantation? // *Hepatology*. 2006. Vol. 45. P. 494.
57. Otto G., Roeren T., Colling M. et al. Ischemic type lesions of the bile ducts after liver transplantation: 2 years results // *Zentralbl. Chir*. 1995. Vol. 120. P. 450.
58. Pereira B.J., Wright T.L., Schmid C.H., Levey A.S. A controlled study of hepatitis C transmission by organ transplantation. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group // *Lancet*. 1995. Vol. 345 (8948). P. 484–487.
59. Qink D.K. Prolonging warm ischemia reduces the cold preservation limits of liver grafts in swine // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006. Vol. 5 (4). P. 515–20.
60. Saab S., Ghobrial R.M., Ibrahim A.B., Kunder G. et al. Hepatitis C Positive Grafts may Be Used in Orthotopic Liver Transplantation: A Matched Analysis // *Am. J. Transplant*. 2003. Vol. 3 (9). P. 1167–1172.
61. Snover D.C. Acute and chronic graft-versus-host disease: histopathological evidence for two pathogenetic mechanisms // *Hum. Pathol*. 1984. Vol. 15. P. 202–205.
62. Tian Y., Jochum W., Georgiev P. et al. Kupffer cell-dependent TNF-alpha signaling mediates injury in the arterialized small-for-size liver transplantation in the mouse // *Proceedings of National Academy of Science of USA*. 2006. Vol. 103 (12). P. 4598–4603.
63. Todd K.H. Postoperative intensive care. Management of adult // Busutti R.W., Clintmaln G.B. (eds): *Transplantation of the liver*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1996. P. 551–564.
64. Torres M., Wepler D., Reddy K.R. et al. Use of hepatitis C-infected donors for hepatitis C-positive OLT recipients // *Gastroenterology*. 1999. Vol. 117. P. 1253–1257.
65. Trotter J.F. Expanding the donor pool for liver transplantation // *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2000. Vol. 2 (1). P. 46.
66. Tsung A., Hoffman R.A., Izuishi K. et al. Hepatic ischemia/reperfusion injury involves functional TLR4 signaling in nonparenchymal cells // *J. Immunol*. 2005. Vol. 175 (11). P. 7661–7668.
67. Tsung A., Sahai R., Tanaka H. et al. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion // *J. Exp. Med*. 2005. Vol. 201 (7). P. 1135–1143.
68. Tuilius S.G., Volk H.-D., Neuhaus F. Transplantation of organs from marginal donors // *Transplantation*. 2001. Vol. 72. P. 1341.
69. Reich D.J., Munoz S.J., Rothstein K.D. et al. Controlled non-heart-beating donor liver transplantation: a successful single center experience, with topic update // *Transplantation*. 2000. Vol. 70 (8). P. 1159.
70. Verran D., Kusyk T., Painter D. et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation // *Liver Transpl*. 2003. Vol. 9. P. 500–505.
71. von Glinski K.S., Krettek C., Blauth M. et al. Hepatic ischemia as a complication after correction of post-traumatic gibbus at the thoracolumbar junction // *Spine*. 2000. Vol. 25 (8). P. 1040.