

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ – ВОЗМОЖНЫЙ ПУТЬ К РАСШИРЕНИЮ ДОНОРСКОГО ПУЛА

Цой Д.Л.¹, Мойсюк Я.Г.^{1, 2}

¹ Отделение трансплантации почки и печени (зав. – проф. Я.Г. Мойсюк) ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье), ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

Дефицит донорских органов индуцирует поиск альтернативных путей увеличения донорского пула. Одним из таковых является расширение критериев маргинального донора. Применение трансплантатов печени от доноров данной группы сопряжено с высоким риском развития ранней дисфункции трансплантата, в основе которого лежит ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) печени. В связи с этим в обзоре рассмотрены основные этапы патогенеза ИРП печени, а также современные методы его профилактики и лечения.

Ключевые слова: ишемически-реперфузионное повреждение, доноры с расширенными критериями, ранняя дисфункция трансплантата, трансплантация печени.

PREVENTION AND TREATMENT OF ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY IN LIVER TRANSPLANTATION-POSSIBLE WAY TO EXPAND THE DONOR POOL

Tsoy D.L.¹, Moysyuk Y.G.^{1, 2}

¹ Academician V.I. Shumakov Federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Department of transplantology and artificial organs (Rector – korresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

The shortage of donor organs results in the search for alternative ways to increase the donor pool. One of these is the expansion of marginal donor criteria. The use of liver grafts from donors in this group is associated with a high risk of primary non-functioning graft which lies at the basis of ischemia-reperfusion injury of the liver. In this regard, in this review, we examined the main stages of the pathogenesis of liver disturbances as well as modern methods of prevention and treatment.

Key words: ischemic-reperfusion injury, extended criteria donors, liver transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени столкнулась с глобальной проблемой – дефицитом донорских органов. По данным Organ Procurement and Transplantation Network, в 2011 году в США 16 107 пациентов находились в листе ожидания для трансплантации печени. Из них 6341 были прооперированы, 1589 пациентов умерли, ожидая пересадки, 1349 – были удалены из листа ожидания, т. к. их соматическое состояние было крайне тяжелым. Остальным пациентам трансплантация не была выполнена из-за отсутствия донорских органов [1]. Возникает воп-

рос – каким образом можно нивелировать столь острый дисбаланс?

Трансплантологическое сообщество возлагает большие надежды на применение органов от доноров с расширенными критериями (ДРК). Однако на сегодняшний день известно, что такие органы подвержены деструктивному воздействию ишемически-реперфузионных повреждений (ИРП), что существенно ограничивает возможность использования доноров с расширенными критериями в полной мере.

Таким образом, ИРП играет роль сдерживающего фактора для расширения донорского пула [2, 3].

ПАТОГЕНЕЗ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

ИРП – это сложный мультифакторный процесс, имеющий в своей основе стадийность происходящих взаимодействий между клетками иммунной системы и целым рядом различных молекул. Результатом такого кооперативного воздействия является развитие ранней дисфункции печеночного трансплантата и снижение выживаемости реципиентов.

Патологический каскад начинается с метаболических изменений, присущих ишемической стадии. Дальнейшее повреждение усугубляется на этапе реперфузии оксигенированной кровью.

Первая стадия повреждения печеночного трансплантата – ишемическая.

Прекращение синтеза АТФ вызывает угнетение деятельности энергозависимой Na/K помпы, в результате чего в клетке нарушается баланс жидкости и ионов: происходит внутриклеточное накопление натрия и как следствие развивается отек клеток. Особенно чувствительными к ишемическим повреждениям являются эндотелиальные клетки печеночных синусоидов (или ЕС – endothelial cells).

В зоне ишемии нарастает локальный ацидоз, который приводит к повреждению клеточных органелл, в том числе и лизосом с последующим выходом из них агрессивных лизосомальных ферментов. Нарушение электрохимического потенциала клеток эндотелия и гиперэкспрессия молекул межклеточной адгезии ICAM-1 ведет к нейтрофильной миграции и их последующей экстравазации в паренхиму печени. Данный процесс начинается именно на стадии ишемии, когда Р-селектин моментально экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток печеночных синусоидов, высвобождаясь из телец Вейбеля-Палладе (специализированные гранулы внутри эндотелиальных клеток для хранения Р-селектина) и передает нейтрофилам первичный сигнал к замедлению своего перемещения в потоке

крови. По мнению ряда авторов, Р-селектин играет важную роль в развитии ИРП [4]. Последующие события лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия заключаются в медленном роллинге («прокатывании») нейтрофилов по эндотелию с конечной полной адгезией и экстравазацией в паренхиму печени. Попадая в паренхиму, нейтрофилы осуществляют лизис клеточных мембран за счет высвобождения лизосомальных ферментов. Кульминационное повреждение паренхимы печени посредством нейтрофилов происходит во время реперфузии [5].

Важно отметить, что микроциркуляторное русло является основной мишенью приложения патологических факторов как в стадии ишемии, так и на этапе реперфузионных повреждений.

Вторая стадия повреждения печеночного трансплантата – реперфузионная.

Реперфузию осуществляют при пуске кровотока в трансплантат. На данном этапе выделяют две отдельные фазы:

Ранняя фаза (3–6 часов после реперфузии), основным событием которой является активация купфферовских клеток [4, 5], и поздняя, или подострая фаза, которая достигает своего пика через 18–48 часов и характеризуется массивной нейтрофильной инфильтрацией. Ведущую роль в нарушении микроциркуляторного русла при реперфузии играет **дисбаланс вазоконстрикторов и вазодилататоров** в результате нарушения синтеза NO и эндотелина-1 (endotelin-1 – ET-1).

В раннюю фазу реперфузии в плазме крови и паренхиме печени повышается концентрация ET-1. ET-1 – это мощный вазоконстриктор, его эффект связан с нарушением кровотока в печеночных синусоидах. Пока не до конца ясна роль ET-1 в нарушении функции почек при трансплантации печени [6, 7]. Антагонистом ET-1 является NO (оксид азота), его концентрация резко падает в ранней фазе реперфузии, и таким образом усугубляется констрикция синусоидов. Кроме этого, NO обладает ингибирующим эффектом в отношении синтеза провоспа-

Цой Дмитрий Львович – врач-хирург отделения трансплантации почки и печени (зав. – проф. Я.Г. Мойсюк) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава РФ (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация. *Мойсюк Ян Геннадиевич* – д. м. н., профессор, заведующий отделением трансплантации почки и печени того же центра; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Цой Дмитрий Львович. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Телефон: 8 (495) 190-35-62; сот. 8 915 429 11 59. E-mail: tsoy.transpl@gmail.com

Tsoy Dmitriy Lvovich – surgeon kidney and liver transplantation division (Head – professor Y.G. Moysyuk), Academician V.I. Shumakov federal research center of transplantology and artificial organs (Head – academician, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation. *Moysyuk Yan Gennadievich* – prof. Head of kidney and liver transplantation division at the same center. Professor of chair of transplantology and artificial organs I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – korresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko).

For correspondence: Tsoy Dmitriy Lvovich. Address: 123182, Moscow, Schukinskaya, 1.

Phone: 8 (495) 190-35-62; mob.+7 915 429 11 59. E-mail: tsoy.transpl@gmail.com.

лительных цитокинов, ICAM-1 и белков теплового шока. В экспериментах на животных было показано, что блокирование синтеза NO приводит к значительной активации апоптоза [6, 7], а применение антагонистов ET-1 бозентана и тозесентана положительно влияет на ранний период после трансплантации печени [8, 9].

Активация свободно радикального окисления также играет важную роль в патогенезе ранней фазы реперфузии ишемизированного трансплантата. Основными радикалами перекисного окисления липидов являются: перекись водорода, супероксид-анион и гидроксил. Свободно радикальное окисление участвует в патогенезе ИРП несколькими путями. К ним относятся прямое окислительное повреждение клеточных компонентов и перекисное окисление липидов мембран [10], активация провоспалительных генов [11], и, возможно, активация врожденного иммунитета через систему Toll-like receptors (TLRs). Более того, окисление белков приводит к активации белков теплового шока, которые впоследствии участвуют в процессе активации TLRs системы врожденного иммунитета. Свободнорадикальное окисление генерирует потенциально вредные соединения, такие как пероксинитриты, которые могут вызвать мощную гибель клеток и повышать иммуногенность трансплантата [12]. Многочисленные современные исследования направлены на ослабление генетического вектора свободно радикального окисления, который должен снизить ИРП. Имеются положительные результаты в опытах на мышах [13]. Другая стратегия направлена на применение уже известных антиоксидантов, таких как: аллопуринол, глутатион путем их добавления в консервирующие растворы.

Провоспалительные цитокины и хемокины активируют нейтрофильную инфильтрацию паренхимы печени в ранней фазе реперфузии. В поздней фазе реперфузии оксидативный стресс запускается самими нейтрофилами. TNF-а и интерлейкин-1 являются важнейшими цитокинами в индуцировании провоспалительного ответа на стадиях ишемии и последующей реперфузии. Экспериментальными работами подтверждено, что блокирование этих двух цитокинов посредством моноклональных антител снижает степень выраженности ИРП [14].

Многочисленные данные показывают, что **активация клеток Купффера, нейтрофилов и эндотелиальных клеток** играет не менее важную роль в патогенезе ИРП, чем молекулярное звено. Оба звена патогенеза тесно связаны между собой, но при этом клеточные реакции более выражены на стадии реперфузии [15, 16]. Окончательным последствием этих взаимосвязанных процессов являются структурные изменения тканей и развитие гепатоцеллюлярной дисфункции. Холодовая ишемия, предше-

ствующая реперфузионному этапу, также вызывает структурные изменения в клетках и паренхиме печени. Возникают клеточный отек, вакуолизация, а также массивная нейтрофильная инфильтрация паренхимы. Установлено, что непаренхиматозные клетки (клетки Купффера, ЕС и клетки Ито) более восприимчивы к холодовой перфузии по сравнению с гепатоцитами. Результатом холодовой перфузии является запуск апоптоза эндотелиальных клеток синусоидов, в результате чего в финальной стадии развивается их коагуляционный некроз [17]. Важно отметить, что повреждение ЕС начинается на этапе ишемии, но своей кульминации достигает после реперфузии. При снижении притока крови к печени снижается доставка кислорода, происходит энергетическое истощение ЕС, нарушение работы мембранной Na/K-АТФ-азы ведет к внутриклеточному накоплению натрия (гипернатриемия значительно выше в группе доноров с расширенными критериями и недостаточной функцией почек) и последующему развитию отека клеток. Макроскопическими признаками повреждения ЕС на стадии ишемической холодовой перфузии являются выраженный отек и нарушение фенестрации (вследствие гипернатриемии); далее происходит повышение экспрессии ICAM-1 с последующей активацией нейтрофилов. Кроме этого, ЕС принимает на себя роль антигенпрезентирующих клеток с соответствующей экспрессией молекул МНС (main histocompatibility complex) [18].

ДОНОРЫ С РАСШИРЕННЫМИ КРИТЕРИЯМИ (ДРК)

На сегодняшний день сформированы критерии идеального донора печени: возраст менее 40 лет, отсутствие стеатоза, травма как причина смерти, гемодинамическая стабильность во время эксплантации.

Современная литература не дает четкого определения ДРК, так как существуют его вариации в различных трансплантационных центрах мира.

За последнее десятилетие можно выделить три наиболее часто цитируемые работы, посвященные проблеме ДРК: Ronald W., Busuttiland K. Tanaka, 2003 г. [19], Результаты исследования Нью-Йоркской группы здравоохранения, 2005 г. [20], а также «Парижское соглашение о донорах с расширенными критериями», 2008 г. [21]. В каждом из этих исследований отводилось особое внимание значению ИРП, как фактору, ограничивающему расширение донорского пула.

В 2003 году Ronald W., Busuttiland K. Tanaka опубликовали обзор, в котором обсуждалась проблема использования маргинальных доноров при трансплантации печени. Были выделены критерии донора, которые оказывают значимое влияние на

формирование ранней дисфункции трансплантата, среди них: возраст донора, время холодовой ишемии печеночного трансплантата, наличие эпизодов гипотензии и длительность инотропной поддержки, стеатоз и степень его выраженности, гендерное несоответствие донора и реципиента, а также донор с остановкой сердца. Были сформированы критерии маргинальной печени: от доноров старше 60 лет, стеатоз 30–60%, интенсивная терапия в течение 5 дней и более, потребность в одном вазопрессоре и более; холоддовая ишемия более 8 часов, натрий больше 160 ммоль/л [19].

Позже в 2005 году были опубликованы результаты исследования рабочей группы из Нью-Йорка по вопросам расширенных критериев донора при трансплантации печени. В своей статье авторы представили собственные рекомендации по отбору ДРК при трансплантации печени. Выводы рабочей группы указывали, что: печеночный трансплантат от ДРК может рассматриваться как приемлемый для трансплантации; в сравнении с «идеальным» донором трансплантат от ДРК обладает повышенным риском ранней дисфункции печеночного трансплантата –10% против 5%; решение о применении печени от ДРК должно рассматриваться с учетом наличия urgentных пациентов в листе ожидания. В заключении рабочей группы из Нью-Йорка такие параметры, как: стеатоз, гипернатриемия более 170 ммоль/л, вирусные гепатиты и онкология рассматриваются как факторы, которые ведут к ускоренной потере трансплантата [20].

В отношении **возраста донора** было установлено, что он сам по себе не может быть предиктором ранней дисфункции трансплантата. Результаты трансплантации печени от доноров, чей возраст не превышал 70 лет, при отсутствии других факторов повреждения трансплантата (продолжительное время холодовой ишемии или стеатоз) сопоставим с результатами трансплантации от молодых доноров [22–24].

Низкие результаты были продемонстрированы в группе пациентов, где старый возраст донора сочетался с холодовой ишемией более 8 часов. Авторы связывают такую взаимосвязь с повышенной степенью восприимчивости эндотелиальных синусоидных клеток к ИРП [25, 26].

В ранних работах Ploeg R. et al. было доказано, что **время холодовой ишемии** при трансплантации печени является независимым фактором повреждения при консервации и гораздо более значимым, чем возраст донора [27]. Время холодовой ишемии более 14 часов характеризуется двукратным увеличением риска развития желчных стриктур и снижением выживаемости печеночного трансплантата [28].

Ожидается, что доля доноров с макростеатозом в донорском пуле будет увеличиваться, и поэтому

проблема стеатоза печени является одной из ключевых в современной трансплантологии. Стеатоз является одним из наиболее важных факторов, влияющих на функцию печеночного трансплантата, так как такие трансплантаты плохо переживают период реперфузии [29].

Гистологически различают следующие виды стеатоза: макровезикулярный, микровезикулярный, а также комбинированный [30, 31]. Морфологически микровезикулярный стеатоз определяется как накопление капель жира в цитоплазме гепатоцитов без вытеснения ядер к периферии. Печеночный трансплантат с микровезикулярным стеатозом может быть с успехом трансплантирован. В противоположность этому макровезикулярный стеатоз характеризуется накоплением больших липидных капель со смещением ядер к периферии гепатоцитов, и такой вид стеатоза является серьезным фактором риска ранней дисфункции трансплантата, а также развития почечной недостаточности [32]. Недавнее крупномасштабное исследование показало, что макровезикулярный стеатоз более 30% гепатоцитов уменьшает 1-летнюю выживаемость после трансплантации [33]. Рядом исследований установлен факт возникновения частичной или полной обструкции печеночных синусоидов увеличенными в размерах гепатоцитами, чья цитоплазма была наполнена жировыми каплями. Паренхиматозные клетки печени, находящиеся в состоянии жировой дистрофии, крайне плохо переносят холодовую ишемию и последующий реперфузионный период, так как их энергетический потенциал резко ограничен [34].

Интересны данные экспериментальных исследований Selzner M. et al. Авторы сравнивали механизмы клеточной смерти в группах крыс со стеатозом и без него. Результатом стало подтверждение, что в группе со стеатозом преобладал некроз гепатоцитов, тогда как в группе без стеатоза степень некроза гепатоцитов была менее выражена за счет преобладания их апоптотического повреждения [35]. Loinaz C. et al. сообщили, что ингибирование апоптоза в печени без стеатоза является эффективным, но становится безрезультатным при воздействии на стеатозную печень из-за разницы в механизмах клеточной смерти [36].

В отдельных докладах сообщается о возможном применении печеночных трансплантатов со степенью стеатоза более 60%, но только в urgentных ситуациях по жизненным показаниям.

В целом результаты трансплантации печени со степенью стеатоза менее 30% сопоставимы с результатами трансплантации печени без стеатоза, однако среди них более часто наблюдается ранняя дисфункция трансплантата [37]. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости детальной

предоперационной оценки потенциального трансплантата, так как существует слабая корреляция между макроскопической хирургической оценкой и реальной степенью стеатоза, при выраженности последнего больше 35%. В сомнительных случаях рекомендуется проведение предоперационной биопсии печени [38].

Интерес к **донорам с небыющим сердцем** возник из-за нарастающего дисбаланса между потребностями в донорских органах и количеством доноров со смертью мозга.

Ранее в мировой литературе применялся термин NHBD (Non-heart-beatingdonation), тогда как сегодня наиболее известным является термин DCD (donor after cardiac death). Данная группа доноров является менее привлекательной для трансплантации из-за присутствия фактора первичной тепловой ишемии, который ведет к возникновению высокой степени паренхиматозного некроза и развития ишемической холангиопатии. Установлено, что время первичной тепловой ишемии не должно превышать 30 минут [39, 40].

По данным ряда авторов, реальный потенциал использования DCD – повышение донорского пула на 10–20%. Но при этом повышается риск ишемической холангиопатии и частоты развития ранней дисфункции трансплантата [41, 42]. Многочисленные исследования последних лет показали, что выживаемость трансплантатов и реципиентов от DCD значительно уступает таковой при использовании стандартных доноров [43, 44]. При этом риск повреждения печеночного трансплантата при использовании DCD возрастает в 1,85 раза, а частота развития ранней дисфункции варьирует в диапазоне от 0–5,5%. Кроме этого, нерешенным по сей день остается проблема ишемической холангиопатии, которая встречается в 13–37% случаев применения DCD против 1–20% в группе доноров со смертью мозга [45].

КОНЦЕПЦИЯ DRI (DONOR RISK INDEX)

Существующая модель MELD (Model For End-Stage Liver Disease) дает прогноз для пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию печени, однако она не учитывает характеристики донора. Очевидно, что только при системной оценке и донора, и реципиента можно провести более точное прогнозирование результатов после трансплантации печени.

Для этого группа исследователей во главе с S. Feng впервые представила концепцию DRI для трансплантации печени. В своем анализе они использовали результаты проведенных трансплантаций печени в США в период с 1998-го по 2002 г. от трупных доноров [46].

В итоге было выделено семь характеристик донора, которые значимо влияют на развитие ранней дисфункции трансплантата: возраст, рост, частичная или сплит-трансплантация, DCD-доноры, расовая принадлежность, цереброваскулярная болезнь, другие причины смерти мозга.

В окончательную модель также были включены время холодовой ишемии и региональный обмен между центрами. В результате были получены сведения, что такие факторы, как возраст более 60 лет, DCD и частичная или сплит-трансплантация, определяют наиболее высокий риск потери трансплантата [46].

В 2012 г. группа авторов European Liver and Intestine Transplant Association, используя базовую концепцию DRI, модифицировали DRI для региона Евротрансплант. В это исследование были включены данные трансплантаций печени от трупных доноров взрослым реципиентам с января 2003-го по декабрь 2007 г. (всего 5939). В результате были выделены следующие критерии, приводящие к повышенному риску развития ранней дисфункции печеночного трансплантата: возраст донора, DCD, частичная или сплит-трансплантация, наличие стеатоза, уровень гамма-глутаминтранспептидазы. Такие показатели, как рост донора, повышение АЛТ и длительность интенсивной терапии, не были включены в анализ [47].

Критерий стеатоза в обоих исследованиях был наиболее трудным для оценки по причине отсутствия протокольных биопсий донорской печени [46, 47].

СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИРП

Хирургическая стратегия

На сегодняшний день нет единого мнения об **оптимальном методе реперфузии при трансплантации печени**. В различных трансплантационных центрах применяются разные техники: первичная портальная реперфузия, первичная артериальная реперфузия, одновременный пуск крови по печеночной артерии и портальной вене, ретроградная реперфузия – первичный пуск кровотока в нижней полой вене.

Первичная портальная реперфузия является наиболее широко используемым методом реперфузионной техники, так как обеспечивает поступление крови в печень в кратчайшие сроки. Выполнение портального анастомоза сопряжено с меньшими техническими трудностями, чем выполнение анастомоза печеночной артерии, и кроме того снижается степень эндотоксиновой транслокации в связи с декомпрессией венозной системы кишечника [48].

Однако серьезным недостатком данной реперфузионной техники является большой процент билиарных осложнений. Данный феномен объясняется селективным артериальным кровоснабжением билиарных протоков и условиями теплового ишемического повреждения протоков при первичном восстановлении портального кровотока [49, 50].

Методики первичной артериальной реперфузии и одновременной портально-артериальной реперфузии применяются для снижения частоты билиарных осложнений ишемического типа.

Дополнительным преимуществом одновременной артериально-портальной реперфузии является возможность сохранения притока крови к печени при обнаружении технических погрешностей одного из сосудистых анастомозов. Серьезным недостатком этой техники является увеличение времени беспеченочного периода, который пагубно сказывается на послеоперационной функции трансплантата и выживаемости реципиентов [51, 52].

Ретроградная реперфузия характеризуется удалением сосудистого зажима сразу же после завершения анастомоза нижней полой вены, что обеспечивает ретроградный ток крови.

Основным преимуществом является эффективное удаление перфузионной жидкости из трансплантата до антеградного пуска кровотока, а также обеспечение стабильной гемодинамики за счет повышения венозного возврата к сердцу.

При очевидных преимуществах данный метод также связан высоким уровнем билиарных осложнений [53–55].

До сих пор неясно из имеющейся литературы, какой метод реваскуляризации печеночного трансплантата является лучшим с точки зрения профилактики развития осложнений. Для определения оптимального метода реперфузии в феврале 2013 года в журнале *Transplant International* были опубликованы данные европейского мета-анализа.

Было констатировано, что печеночные ферменты были значительно выше в группе с первичной артериальной реперфузией, а гистологический анализ подтвердил высокую степень некроза, кровоизлияний и воспаления по сравнению с другими группами.

В группе одновременной артериально-портальной реперфузии был продемонстрирован положительный эффект желчеобразования по сравнению с другими методиками реперфузии. Авторы, использовавшие эту методику, считают что такой метод реперфузии может предоставить некоторые потенциальные преимущества. Печень получает больший объемный кровоток в начальной и критической фазе реперфузии, уменьшается время тепловой ишемии в желчных протоках, артериальный анастомоз может быть выполнен в технически более простых условиях (без ретроградного крово-

течения и отека трансплантата) [56]. Результаты в группе с ретроградной реперфузией показали высокую частоту билиарных осложнений, хотя при этом меньшая длительность беспеченочного периода и неполноценность притока венозной крови в целом улучшали послеоперационные результаты [57].

Таким образом, вопрос об оптимальном методе реперфузии печеночного трансплантата остается открытым и требует дальнейшего изучения в целях профилактики ИРП.

Для профилактики ИРП возможно применение **ишемического прекондиционирования**. Ишемическое прекондиционирование (ишемическая подготовка) – это создание коротких эпизодов ишемии-реперфузии с целью адаптации клеток печени к продолжительному эпизоду ИРП и выработки толерантности.

Данную методику целесообразно применять в организме донора до эксплантации печени.

Механизм действия ишемического прекондиционирования заключается в снижении степени микроциркуляторных нарушений посредством ингибирования активности Купфферовских клеток, подавления синтеза ICAM-1 и провоспалительных цитокинов. Оптимальным временем ишемии является 5 мин., с последующей реперфузией на протяжении 10 мин. [58].

Ишемическое прекондиционирование также позволяет использовать *Pringle manoeuvre* с менее деструктивными результатами. Это связано с уменьшением лейкоцитарного пропитывания печеночной паренхимы и как следствие – ограничением перекисного окисления липидов [59].

Фармакологическая стратегия

Новым подходом в практике трансплантации органов от ДРК с целью уменьшения степени ИРП является использование фармакологического прекондиционирования донора на этапе подготовки и выполнения операции у донора.

Для фармакологического прекондиционирования с целью уменьшения ИРП были предложены различные фармакологические агенты. В недавнем исследовании Shcherba et al. было показано эффективное применение севофлурана в комплексе с ацетилцистеином у доноров с уровнем стеатоза более 30% [60]. В ряде исследований изучались эффекты **антиоксидантной терапии**.

Механизм их действия направлен на поддержание эндогенного запаса антиоксидантов и ингибирования процессов перекисного окисления липидов. Ярким представителем антиоксидантов является витамин Е. Serwenka et al. в контролируемом исследовании у 47 пациентов показали, что предоперационное введение витамина Е пред-

отвращает дефицит витамина Е в печени после ИРП, снижает степень паренхиматозного повреждения и в целом сокращает время интенсивной терапии [61]. Имеются неоднозначные данные о применении **глюкокортикостероидов** при трансплантации печени. В ряде клинических исследований при резекциях печени был продемонстрирован положительный эффект применения глюкокортикостероидов за счет снижения воспалительного ответа [62]. Применение данной группы препаратов нужно рассматривать только в составе комплексной прекондиционной подготовки донора.

Как известно, **простагландины** оказывают цитопротективное действие при ИРП помимо своего основного эффекта вазодилатации [63, 64]. Показано, что системное болюсное введение препарата еропростенол у донора до изъятия органов улучшает раннюю перфузию печеночных синусоидов, снижает уровень АЛТ/АСТ в результате ингибирования локальных ишемически-реперфузионных реакций [65].

Процесс ИРП на протяжении многих лет рассматривался как антиген-независимый процесс, в котором иммунная система не играет ключевой роли. Многочисленные экспериментальные работы J.W. Kupiec-Weglinski and R.W. Busuttil опровергли бытующее мнение и показали важную роль активации иммунной системы в развитии ИРП [66].

Для снижения степени повреждения микроциркуляторного русла посредством блокирования процессов лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия Busuttil et al. впервые провели серию экспериментальных работ по блокировке Р-селектина посредством rPSGL-Ig (recombinant P-selectin glycoprotein ligand IgG). Были достигнуты положительные результаты снижения степени ИРП, особенно заметный эффект был достигнут в профилактике ранних ИРП [67].

Pratschke et al. привели данные рандомизированного мультицентрового исследования по применению такролимуса для перфузии печеночного трансплантата от ДРК с двумя и более расширенными критериями: такролимус в дозе 20 мг добавляли в 1 л кустодила и проводили стандартную отмывку печени на протяжении 15 минут.

Первичные результаты такого исследования были положительными: в исследуемых группах были снижены выраженность ИРП и паренхиматозное повреждение. Бесспорно, данная методика требует дальнейшего изучения в более крупных многоцентровых исследованиях [68].

Особенности консервации печеночных трансплантатов от ДРК.

При выборе консервирующих растворов из обширного спектра доступных консервирующих составов при трансплантации печени от ДРК должны

преследоваться следующие цели: повышение толерантности к ишемии и повышение энергетического статуса трансплантата. Ряд авторов считают золотым стандартом холодовой консервации раствор University of Wisconsin (UW).

Его преимущество перед другими растворами состоит в том, что UW содержит лактобионат и раффинозу, которые снижают степень клеточного отека и улучшают клеточный метаболизм [69].

При этом UW обладает и отрицательными свойствами, такими как повышенная вязкость и высокое содержание калия. Альтернативой UW является кустодиол (histidine-tryptophan-ketoglutarate – НТК), который в сравнении с UW обладает определенными преимуществами: борьба с ацидозом за счет содержания в нем гистидина; мембранопротекция (триптофан) и улучшение энергетического обмена (кетоглутарат) [70, 71]. В целом кустодиол – вполне приемлемый вариант для обеспечения консервации печени от ДРК. Доказано, что при увеличении времени холодовой ишемии лучшим эффектом обладает UW [69].

ПРИМЕНЕНИЕ АППАРАТНОЙ ПЕРФУЗИИ

Основным сдерживающим фактором более широкого применения DCD является отсутствие действенных методик профилактики тепловой ишемии. Традиционная статическая холодовая консервация не позволяет подготовить печеночные трансплантаты от ДРК. Эта проблема диктует необходимость использования в предтрансплантационном периоде перфузионных технологий, которые способны поддерживать адекватный пульсирующий приток консервирующего раствора с добавлением питательных веществ, цитопротекторов и т. д. [72].

На сегодняшний день по температуре используемого перфузата различают три основных типа технологий: нормотермическая перфузия (37 °С); гипотермическая перфузия (0–4 °С); субнормотермическая (до 20 °С). Сравнительная характеристика этих технологий представлена в таблице.

Идея нормотермической перфузии заключается в доставке адекватного количества O₂ в ишемизированные ткани, при этом не повреждая сосудистый эндотелий и предупреждая развитие инфекции.

С применением аппаратных методик должен решиться основной вопрос – возможность длительного хранения органа на этапе консервации, так как только таким образом возможно решить проблемы логистики.

Butler et al. продемонстрировали возможности нормотермической перфузии печени с помощью аутологичной крови и питательных веществ для адекватного хранения на протяжении 72 часов [73].

Таблица

**Сравнительная характеристика наиболее изученных методик
нормо- и гипотермической аппаратной перфузии [72]**

Параметры сравнения	Нормотермическая перфузия	Гипотермическая перфузия
Механизм протекции	Поддержание энергетического баланса, необходимого для пролонгирования адекватного метаболизма гепатоцитов	Поддержание транспорта электронов дыхательной цепи в митохондриях для поддержания процессов окисления и фосфорилирования
Состав раствора	Кровь + энергетические субстраты	Коллоидные растворы с низким содержанием калия
Режим перфузии	Двойная перфузия: через артерию (давление 90–100 мм рт. ст.) и портальную вену (давление 7–10 мм рт. ст.)	Двойная перфузия: через артерию (давление 20–30 мм рт. ст.) и портальную вену (давление 3–4 мм рт. ст.)
Преимущества	Возможность оценки жизнеспособности печени во время консервации. Более длительное изолированное поддержание жизнеспособности трансплантата. Стабилизация функции эндотелия	Способность восстанавливать функциональное состояние гепатоцитов и ЕС в нефизиологических условиях, до полноценной реперфузии
Недостатки	Трудности применения в мультиорганном донорстве, т. к. необходимо начинать перфузию сразу после остановки сердца	Резкое ограничение в сроках использования

Группа голландских исследователей из Гронингена опубликовали результаты использования аппарата нормотермической перфузии Liver Assist R (Organ Assist, Groningen, The Netherlands) [74].

В исследовании использовалось 4 трансплантата от DCD-доноров. В результате проведенного исследования был сделан важный вывод о возможности поддержания жизнеспособности печеночных трансплантатов от DCD. Применение аппаратной техники позволяет сделать важный вывод о жизнеспособности печени по продукции желчи и ее биохимическому составу [74]. Это исследование стало первым успешным применением нормотермической аппаратной перфузии с 1967 года, когда опыты группы под руководством Т. Starzl увенчались неудачей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ показывает, что ИРП играет роль сдерживающего фактора в расширении донорского пула, а современный арсенал методов профилактики и лечения позволяет в определенной степени нивелировать негативное влияние ИРП.

Результаты трансплантаций печени от ДРК остаются неудовлетворительными, и это свидетельствует о необходимости применения многоуровневой стратегии в профилактике и лечении ИРП, включающей в себя: хирургические методики реперфузии, фармакологическую защиту и перспективное направление – аппаратную нормотермическую перфузию.

Говоря о последнем методе, необходимо отметить, что на сегодняшний день требуются рандо-

минированные клинические исследования. Особое внимание следует уделить актуальности концепции DRI, так как она во многом является основополагающей моделью прогнозирования успеха трансплантации печени от ДРК. Существующие на сегодняшний день концепции DRI Fengetal и Евротрансплант должны стать основой для формирования отечественной модели оценки ДРК с последующим созданием руководящих принципов по ведению доноров с расширенными критериями при трансплантации печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. US Department of Health and Human Services. Organ Procurement and Transplantation Network, <http://optn.transplant.hrsa.gov/data/>(2012).
2. Farmer D.G., Amersi F., Kupiec-Weglinski J.W. Current status of ischemia and reperfusion injury in the liver. *Transplant Review*. 2000; 14: 106.
3. Fondevila C., Busuttil R.W., Kupiec-Weglinski J.W. Hepatic ischemia/reperfusion injury – a fresh look. *Experimental Molecular Pathology*. 2003; 74: 86.
4. Gao W., Bentley R.C., Madden J.F. Apoptosis of sinusoidal endothelial cells is a critical mechanism of preservation injury in rat liver transplantation. *Hepatology*. 1998; 27: 1652.
5. Lentsch A. B., Kato A., Yoshidome H., McMasters K.M. & Edwards M.J. Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology*. 2000; 32: 169–173.
6. Pannen B.H. New insights into the regulation of hepatic blood flow after ischemia and reperfusion. *Anesthesia and Analgesia*. 2002; 94: 1448–1457.
7. Serracino-Inglott F., Virlos I.T., Habib N.A. Differential nitric oxide synthase expression during hepatic ische-

- mia-reperfusion. *American Journal of Surgery*. 2003; 185: 589–595.
8. *Scommotau S., Uhlmann D., Loffler B.M.* Involvement of endothelin/nitric oxide balance in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Langenbecks Archive Surgery*. 1999; 384: 65–70.
 9. *Uhlmann D., Armann B., Gaebel G.* Endothelin A receptor blockade reduces hepatic ischemia/reperfusion injury after warm ischemia in a pig model. *Journal Gastrointestinal Surgery*. 2003; 7: 331–339.
 10. *Jaeschke H.* Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury. *Journal Gastroenterology and Hepatology*. 2000; 15: 718–724.
 11. *Zwacka R.M., Zhou W., Zhang Y.* Redox gene therapy for ischemia/reperfusion injury of the liver reduces AP1 and NF-kappaB activation. *Nature Medicine*. 1998; 4: 698–704.
 12. *Zhou W., Zhang Y., Hosch M.S.* Subcellular site of superoxide dismutase expression differentially controls AP-1 activity and injury in mouse liver following ischemia/reperfusion. *Hepatology*. 2001; 33: 902–914.
 13. *Upadhyia A.G., Harvey R.P., Howard T.K.* Evidence of a role for matrix metalloproteinases in cold preservation injury of the liver in humans and in the rat. *Hepatology*. 1997; 26: 922–928.
 14. *Jaeschke H.* Molecular mechanisms of hepatic ischemiareperfusion injury and preconditioning. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2003; 284: 15–26.
 15. *Fan C., Zwacka R.M., Engelhardt J.F.* Therapeutic approaches for ischemia/reperfusion injury in the liver *Journal of Molecular Medicine*. 1999; 77: 577–592.
 16. *Pober J.S.* Activation and injury of endothelial cells by cytokines. *PathologieBiologie*. 1998; 46: 159–163.
 17. *Shibuya H., Ohkohchi N., Tsukamoto S., Satomi S.* Tumor necrosis factor-induced, superoxide-mediated neutrophil accumulation in cold ischemic/reperfused rat liver. *Hepatology*. 1997; 26: 113–120.
 18. *Shito M., Wakabayashi G., Ueda M.* Interleukin 1 receptor blockade reduces tumor necrosis factor production, tissue injury, and mortality after hepatic ischemia-reperfusion in the rat. *Transplantation*. 1997; 63: 143–148.
 19. *Ronald W. Busuttil and Koichi Tanaka.* The Utility of Marginal Donors in Liver Transplantation. *Liver Transplantation*. 2003; 9: 651–663.
 20. Workgroup on Expanded Criteria Organs for Liver Transplantation, New York State Department of Health Workgroup, 2005.
 21. *Francçois Durand, John F. Renz, Barbara Alkofer, Patrizia Burra, Pierre-Alain Clavien, Robert J. Porte, Richard B. Freeman and Jacques Belghiti.* Report of the Paris Consensus Meeting on Expanded Criteria Donors in Liver Transplantation, 2008.
 22. *Busquets J., Xiol X., Figueras J., Jaurrieta E., Torras J., Ramos E.* The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation*. 2001; 71: 1765–1771.
 23. *Popper H.* Aging and the liver. *Progress in Liver Diseases*. 1986; 8: 659–683.
 24. *Jimenez R.C., Moreno G.E., Colina R.F., Palma C.F., Loinaz S.C., Rodriguez G.F.* Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation*. 1999; 68: 572–575.
 25. *Yersiz H., Shaked A., Olthoff K., Imagawa D., Shackleton C., Martin P., Busuttil R.W.* Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. *Transplantation*. 1995; 60: 790–794.
 26. *Adam R., Astarcioglu I., Azoulay D., Chiche L., Bao Y.M., Castaing D., Bismuth H.* Liver transplantation from elderly donors. *Transplant Procurement*. 1993; 25: 1556–1557.
 27. *Ploeg R.J., D'Alessandro A.M., Knechtle S.J., Stegall M.D., Pirsch J.D., Hoffmann R.M.* Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation – a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993; 55: 807–813.
 28. *Piratvisuth T., Tredger J.M., Hayllar K.A., Williams R.* Contribution of true cold and rewarming ischemia times to factors determining outcome after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant Surgery*. 1995; 1: 296–301.
 29. *Verran D., Kusyk T., Painter D., Fisher J., Koorey D., Strasser S.* Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2003; 9: 500–505.
 30. *Urena M.A., Ruiz-Delgado F.C., Gonzalez E.M., Seguro C.L., Romero C.J., Garcia I.G.* Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program. *Transplant Procurement*. 1998; 30: 3288–3291.
 31. *Fishbein T.M., Fiel M.I., Emre S., Cubukcu O., Guy S.R., Schwartz M.E.* Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation*. 1997; 64: 248–251.
 32. *McCormack L., Petrowsky H., Jochum W., Mullhaupt B., Weber M., Clavien P.A.* Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study. *Annals of Surgery*. 2007; 246: 940–946; 946–948.
 33. *Spitzer A.L., Lao O.B., Dick A.A.* The biopsied donor liver: Incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transplantation*. 2010; 16: 874–884.
 34. *Takeda Y., Arii S., Kaido T., Niwano M., Moriga T., Mori A.* Morphologic alteration of hepatocytes and sinusoidal endothelial cells in rat fatty liver during cold preservation and the protective effect of hepatocyte growth factor. *Transplantation*. 1999; 67: 820–828.
 35. *Selzner M., Rüdiger H.A., Sindram D., Madden J., Clavien P-A.* Mechanisms of ischemic injury are different in the steatotic and normal rat liver. *Hepatology*. 2000; 32: 1280–1288.
 36. *Loinaz C., Gonzalez E.M.* Marginal donors in liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2000; 47: 256–263.
 37. *Canelo R., Braun F., Sattler B., Klinge B., Lorf T., Ramadori G.* Is a fatty liver dangerous for transplantation? *Transplant Procurement*. 1999; 31: 414–415.
 38. *Хубутия М.Ш., Гуляев В.А., Зимица Л.Н., Новрузбеков М.С., Минина М.Г.* Комплексная оценка состояния печени после выполнения лапаротомии у мультиорганных доноров. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012; 12 (1): 41–49.

39. Casavilla A., Ramirez C., Shapiro R., Nghiem D., Miracle K., Bronsther O. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation*. 1995; 59: 197–203.
40. Suarez F., Otero A., Solla M., Arnal F., Lorenzo M.J., Marini M. Biliary complications after liver transplantation from Maastricht category-2 non-heart-beating donors. *Transplantation*. 2008; 85: 9–14.
41. Deshpande R., Heaton N. Can non-heart-beating donors replace cadaveric heart-beating liver donors? *Journal of Hepatology*. 2006; 45: 499–503.
42. Muiesan P., Girlanda R., Jassem W., Melendez H.V., O'Grady J., Bowles M. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heart beating donors: a viable source of grafts. *Annals of Surgery*. 2005; 242: 732–738.
43. Mateo R., Cho Y., Stapfer M. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: An analysis of OPTN/UNOS data. *American Journal of Transplantation*. 2006; 6: 791–796.
44. Fujita S., Mizuno S., Fujikawa T. Liver transplantation from donation after cardiac death: A single center experience. *Transplantation*. 2007; 84: 46–49.
45. Seehofer D., Euricha D., Veltzke-Schliekera W., Neuhaus P. Biliary Complications After Liver Transplantation: Old Problems and New Challenges. *The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013: 253–254.
46. Feng S., Goodrich N.P., Bragg-Gresham J.L. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. *American Journal of Transplantation*. 2006; 6: 783–790.
47. Braata A.E., Bloka J. J., Putterb H., Adamc R., Burroughsd A. K., Rahmele A. O., Portef R. J., Rogiersg X., Ringersa J. The European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA) and Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC). The Eurotransplant Donor Risk Index in Liver Transplantation: ET-DRI: *The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2012.
48. Moreno C., Sabate A., Figueras J. Hemodynamic profile and tissular oxygenation in orthotopic liver transplantation: influence of hepatic artery or portal vein revascularization of the graft. *Liver Transplantation*. 2006; 12: 1607.
49. Sankary H.N., McChesney L., Frye E., Cohn S., Foster P., Williams J. A simple modification in operative technique can reduce the incidence of nonanastomotic biliary strictures after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1995; 21: 63.
50. Massarollo P.C., Mies S., Raia S. Simultaneous arterial and portal revascularization in liver transplantation. *Transplant Procurement*. 1998; 30: 2883.
51. Piratvisuth T., Tredger J.M., Hayllar K.A., Williams R. Contribution of true cold and rewarming ischemia times to factors determining outcome after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant Surgery*. 1995; 1: 296.
52. Platz K.P., Mueller A.R., Schafer C., Jahns S., Guckelberger O., Neuhaus P. Influence of warm ischemia time on initial graft function in human liver transplantation. *Transplant Procurement*. 1997; 29: 3458.
53. Kniepeiss D., Iberer F., Grasser B., Schaffellner S., Stadlbauer V., Tscheliessnigg K.H. A single-center experience with retrograde reperfusion in liver transplantation. *Transplant International*. 2003; 16: 730.
54. Daniela K., Michael Z., Florian I. Influence of retrograde flushing via the caval vein on the post-reperfusion syndrome in liver transplantation. *Clinical Transplantation*. 2004; 18: 638.
55. Heidenhain C., Heise M., Jonas S. Retrograde reperfusion via vena cava lowers the risk of initial nonfunction but increases the risk of ischemic-type biliary lesions in liver transplantation – a randomized clinical trial. *Transplant International*. 2006; 19: 738.
56. Brockmann J.G., August C., Wolters H.H. Sequence of reperfusion influences ischemia/reperfusion injury and primary graft function following porcine liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2005; 11: 1214.
57. Schemmer P., Nickkholgh A., Hinz U. Extended donor criteria have no negative impact on early outcome after liver transplantation: a single-center multivariate analysis. *Transplant Procurement*. 2007; 39: 529.
58. Prats N., Sans M., Piquete J.M. Preconditioning protects against systemic disorders associated with hepatic ischemia-reperfusion through blockade of tumor necrosis factor-induced P-selectin up-regulation in the rat. *Hepatology*. 2001; 33: 100–113.
59. Hardy K.J., McClure D.N., Subwongcharoen S. Ischemic preconditioning of the liver: a preliminary study. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 1996; 66: 707–710.
60. Щерба А.Е., Коротков С.В., Минов А.Ф., Слободин Ю.В., Савчук М.М., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Влияние севофлюрана и ацетилцистеина на ишемически-реперфузионное повреждение печени донора со смертью мозга. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 13 (1): 39–44.
61. Cerwenka H., Bacher H., Werkgartner G., El-Shabrawi A., Quehenberger F., Hauser H. Antioxidant treatment during liver resection for alleviation of ischemia – reperfusion injury. *Hepatogastroenterology*. 1998; 45: 777–782.
62. Kim Y.I., Fujita S., Hwang Y.J., Chun J.M., Song K.E., Chun B.Y. Successful intermittent application of the Pringle maneuver for 30 minutes during human hepatectomy: a clinical randomized study with use of a protease inhibitor. *Hepatogastroenterology*. 2007; 54: 2055–2060.
63. Sugawara Y., Kubota K., Ogura T., Esumi H., Inoue K., Takayama T. Protective effect of prostaglandin E1 against ischemia/reperfusion-induced liver injury: results of a prospective, randomized study in cirrhotic patients undergoing subsegmentectomy. *Journal of Hepatology*. 1998; 29: 969–976.
64. Orii R., Sugawara Y., Hayashida M., Yamada Y., Chang K., Takayama T. Effects of amrinone on ischemia-reperfusion injury in cirrhotic patients undergoing hepatectomy: a comparative study with prostaglandin E1. *British Journal of Anaesthesia*. 2000; 85: 389–395.

65. Shirabe K., Takenaka K., Yamamoto K., Kitamura M., Itasaka H., Matsumata T. The role of prostanoid in hepatic damage during hepatectomy. *Hepatology*. 1996; 43: 596–601.
66. Zhai Y., Busuttil R.W., Kupiec-Weglinski J.W. Liver Ischemia and Reperfusion Injury: New Insights into Mechanisms of Innate – Adaptive Immune-Mediated Tissue Inflammation. *American Journal of Transplantation*. 2011; 11: 1563–1569.
67. Busuttil R.W., Lipshutz G.S., Kupiec-Weglinski J.W., Ponthieux S., Gjertson D.W., Cheadle C., Watkins T., Ehrlich E., Katz E., Squiers E.C., Rabb H., Hemmerliche S. rPSGL-Ig for Improvement of Early Liver Allograft Function: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Center Phase II Study. *American Journal of Transplantation*. 2011; 11: 786–797.
68. Sebastian Pratschke. Protocol TOP-Study (tacrolimus organ perfusion): a prospective randomized multicenter trial to reduce ischemia reperfusion injury in transplantation of marginal liver grafts with an ex vivo tacrolimus perfusion. *Transplantation Research*. 2013, 2: 3.
69. Straatsburg I.H., Abrahamse S.L., Song S.W., Hartman R.J., Van Gulik T.M. Evaluation of rat liver apoptotic and necrotic cell death after cold storage using UW, HTK, and Celsior. *Transplantation*. 2002; 74: 458–464.
70. Chazouilleres O., Calmus Y., Vaubourdolle M., Ballet F. Preservation induced liver injury. Clinical aspects, mechanisms and therapeutic approaches. *Journal of Hepatology*. 1993; 18: 123–134.
71. Upadhy G.A., Strasberg S.M. Glutathione, lactobionate, and histidine: Cryptic inhibitors of matrix metalloproteinases contained in University of Wisconsin and histidine/tryptophan/ ketoglutarate liver preservation solutions. *Hepatology*. 2000; 31: 1115–1122.
72. Monbaliu D., Brassil J. Machine perfusion of the liver: Past, present and future. *Current Opinion Organ Transplantation*. 2010; 15: 160–166.
73. Butler A.J., Rees M.A., Wight D.G. Successful extracorporeal porcine liver perfusion for 72 hr. *Transplantation*. 2002; 77: 1212–1218.
74. S. op den Dries. Ex vivo Normothermic Machine Perfusion and Viability Testing of Discarded Human Donor Livers. *The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2013.
5. Lentsch A. B., Kato A., Yoshidome H., McMasters K.M. & Edwards M.J. Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology*. 2000; 32: 169–173.
6. Pannen B.H. New insights into the regulation of hepatic blood flow after ischemia and reperfusion. *Anesthesia and Analgesia*. 2002; 94: 1448–1457.
7. Serracino-Inglott F., Virlos I.T., Habib N.A. Differential nitric oxide synthase expression during hepatic ischemia-reperfusion. *American Journal of Surgery*. 2003; 185: 589–595.
8. Scottomotau S., Uhlmann D., Loffler B.M. Involvement of endothelin/nitric oxide balance in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Langenbecks Archive Surgery*. 1999; 384: 65–70.
9. Uhlmann D., Armann B., Gaebel G. Endothelin A receptor blockade reduces hepatic ischemia/reperfusion injury after warm ischemia in a pig model. *Journal Gastrointestinal Surgery*. 2003; 7: 331–339.
10. Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury. *Journal Gastroenterology and Hepatology*. 2000; 15: 718–724.
11. Zwacka R.M., Zhou W., Zhang Y. Redox gene therapy for ischemia/reperfusion injury of the liver reduces AP1 and NF-kappaB activation. *Nature Medicine*. 1998; 4: 698–704.
12. Zhou W., Zhang Y., Hosch M.S. Subcellular site of superoxide dismutase expression differentially controls AP-1 activity and injury in mouse liver following ischemia/reperfusion. *Hepatology*. 2001; 33: 902–914.
13. Upadhy A.G., Harvey R.P., Howard T.K. Evidence of a role for matrix metalloproteinases in cold preservation injury of the liver in humans and in the rat. *Hepatology*. 1997; 26: 922–928.
14. Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemiareperfusion injury and preconditioning. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2003; 284: 15–26.
15. Fan C., Zwacka R.M., Engelhardt J.F. Therapeutic approaches for ischemia/reperfusion injury in the liver *Journal of Molecular Medicine*. 1999; 77: 577–592.
16. Pober J.S. Activation and injury of endothelial cells by cytokines. *PathologieBiologie*. 1998; 46: 159–163.
17. Shibuya H., Ohkohchi N., Tsukamoto S., Satomi S. Tumor necrosis factor-induced, superoxide-mediated neutrophil accumulation in cold ischemic/reperfused rat liver. *Hepatology*. 1997; 26: 113–120.
18. Shito M., Wakabayashi G., Ueda M. Interleukin 1 receptor blockade reduces tumor necrosis factor production, tissue injury, and mortality after hepatic ischemia-reperfusion in the rat. *Transplantation*. 1997; 63: 143–148.
19. Ronald W. Busuttil and Koichi Tanaka. The Utility of Marginal Donors in Liver Transplantation. *Liver Transplantation*. 2003; 9: 651–663.
20. Workgroup on Expanded Criteria Organs for Liver Transplantation, New York State Department of Health Workgroup, 2005.

REFERENCES

1. US Department of Health and Human Services. Organ Procurement and Transplantation Network, <http://optn.transplant.hrsa.gov/data/>(2012).
2. Farmer D.G., Amersi F., Kupiec-Weglinski J.W. Current status of ischemia and reperfusion injury in the liver. *Transplant Review*. 2000; 14: 106.
3. Fondevila C., Busuttil R.W., Kupiec-Weglinski J.W. Hepatic ischemia/reperfusion injury – a fresh look. *Experimental and Molecular Pathology*. 2003; 74: 86.
4. Gao W., Bentley R.C., Madden J.F. Apoptosis of sinusoidal endothelial cells is a critical mechanism of preservation injury in rat liver transplantation. *Hepatology*. 1998; 27: 1652.

21. Franc ois Durand, John F. Renz, Barbara Alkofer, Patrizia Burra, Pierre-Alain Clavien, Robert J. Porte, Richard B. Freeman and Jacques Belghiti. Report of the Paris Consensus Meeting on Expanded Criteria Donors in Liver Transplantation, 2008.
22. Busquets J., Xiol X., Figueras J., Jaurrieta E., Torras J., Ramos E. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation*. 2001; 71: 1765–1771.
23. Popper H. Aging and the liver. *Progress in Liver Diseases*. 1986; 8: 659–683.
24. Jimenez R.C., Moreno G.E., Colina R.F., Palma C.F., Loinaz S.C., Rodriguez G.F. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation*. 1999; 68: 572–575.
25. Yersiz H., Shaked A., Olthoff K., Imagawa D., Shackleton C., Martin P., Busuttil R.W. Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. *Transplantation*. 1995; 60: 790–794.
26. Adam R., Astarcioglu I., Azoulay D., Chiche L., Bao Y.M., Castaing D., Bismuth H. Liver transplantation from elderly donors. *Transplant Procurement*. 1993; 25: 1556–1557.
27. Ploeg R.J., D'Alessandro A.M., Knechtle S.J., Stegall M.D., Pirsch J.D., Hoffmann R.M. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation – a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993; 55: 807–813.
28. Piratvisuth T., Tredger J.M., Hayllar K.A., Williams R. Contribution of true cold and rewarming ischemia times to factors determining outcome after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant Surgery*. 1995; 1: 296–301.
29. Verran D., Kusyk T., Painter D., Fisher J., Koorey D., Strasser S. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2003; 9: 500–505.
30. Urena M.A., Ruiz-Delgado F.C., Gonzalez E.M., Seguro C.L., Romero C.J., Garcia I.G. Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program. *Transplant Procurement*. 1998; 30: 3288–3291.
31. Fishbein T.M., Fiel M.I., Emre S., Cubukcu O., Guy S.R., Schwartz M.E. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation*. 1997; 64: 248–251.
32. McCormack L., Petrowsky H., Jochum W., Mullhaupt B., Weber M., Clavien P.A. Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study. *Annals of Surgery*. 2007; 246: 940–946; 946–948.
33. Spitzer A.L., Lao O.B., Dick A.A. The biopsied donor liver: Incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transplantation*. 2010; 16: 874–884.
34. Takeda Y., Arai S., Kaido T., Niwano M., Moriga T., Mori A. Morphologic alteration of hepatocytes and sinusoidal endothelial cells in rat fatty liver during cold preservation and the protective effect of hepatocyte growth factor. *Transplantation*. 1999; 67: 820–828.
35. Selzner M., R udiger H.A., Sindram D., Madden J., Clavien P-A. Mechanisms of ischemic injury are different in the steatotic and normal rat liver. *Hepatology*. 2000; 32: 1280–1288.
36. Loinaz C., Gonzalez E.M. Marginal donors in liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2000; 47: 256–263.
37. Canelo R., Braun F., Sattler B., Klinge B., Lorf T., Ramadori G. Is a fatty liver dangerous for transplantation? *Transplant Procurement*. 1999; 31: 414–415.
38. Hubutia M.S., Gulyaev V.A., Zimina L.N., Novrusbekov M.S., Minina M.G. Comprehensive assessment of the liver after laparotomy in multiorgan donor. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2012; 12 (1): 41–49 (in rus).
39. Casavilla A., Ramirez C., Shapiro R., Nghiem D., Miracle K., Bronsther O. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation*. 1995; 59: 197–203.
40. Suarez F., Otero A., Solla M., Arnal F., Lorenzo M.J., Marini M. Biliary complications after liver transplantation from Maastricht category-2 non-heart-beating donors. *Transplantation*. 2008; 85: 9–14.
41. Deshpande R., Heaton N. Can non-heart-beating donors replace cadaveric heart-beating liver donors? *Journal of Hepatology*. 2006; 45: 499–503.
42. Muiesan P., Girlanda R., Jassem W., Melendez H.V., O'Grady J., Bowles M. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heart beating donors: a viable source of grafts. *Annals of Surgery*. 2005; 242: 732–738.
43. Mateo R., Cho Y., Stapfer M. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: An analysis of OPTN/UNOS data. *American Journal of Transplantation*. 2006; 6: 791–796.
44. Fujita S., Mizuno S., Fujikawa T. Liver transplantation from donation after cardiac death: A single center experience. *Transplantation*. 2007; 84: 46–49.
45. Seehofer D., Euricha D., Veltzke-Schliekera W., Neuhaus P. Biliary Complications After Liver Transplantation: Old Problems and New Challenges. *The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013: 253–254.
46. Feng S., Goodrich N.P., Bragg-Gresham J.L. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. *American Journal of Transplantation*. 2006; 6: 783–790.
47. Braata A.E., Bloka J. J., Putterb H., Adamc R., Burroughsd A. K., Rahmele A. O., Portef R. J., Rogiersg X., Ringersa J. The European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA) and Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC). The Eurotransplant Donor Risk Index in Liver Transplantation: ET-DRI: *The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2012.
48. Moreno C., Sabate A., Figueras J. Hemodynamic profile and tissular oxygenation in orthotopic liver transplantation: influence of hepatic artery or portal vein revascularization of the graft. *Liver Transplantation*. 2006; 12: 1607.
49. Sankary H.N., McChesney L., Frye E., Cohn S., Foster P., Williams J. A simple modification in operative technique can reduce the incidence of nonanastomotic

- biliary strictures after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1995; 21: 63.
50. Massarollo P.C., Mies S., Raia S. Simultaneous arterial and portal revascularization in liver transplantation. *Transplant Procurement*. 1998; 30: 2883.
51. Piratvisuth T., Tredger J.M., Hayllar K.A., Williams R. Contribution of true cold and rewarming ischemia times to factors determining outcome after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant Surgery*. 1995; 1: 296.
52. Platz K.P., Mueller A.R., Schafer C., Jahns S., Guckelberger O., Neuhaus P. Influence of warm ischemia time on initial graft function in human liver transplantation. *Transplant Procurement*. 1997; 29: 3458.
53. Kniepeiss D., Iberer F., Grasser B., Schaffellner S., Stadlbauer V., Tscheliessnigg K.H. A single-center experience with retrograde reperfusion in liver transplantation. *Transplant International*. 2003; 16: 730.
54. Daniela K., Michael Z., Florian I. Influence of retrograde flushing via the caval vein on the post-reperfusion syndrome in liver transplantation. *Clinical Transplantation*. 2004; 18: 638.
55. Heidenhain C., Heise M., Jonas S. Retrograde reperfusion via vena cava lowers the risk of initial nonfunction but increases the risk of ischemic-type biliary lesions in liver transplantation – a randomized clinical trial. *Transplant International*. 2006; 19: 738.
56. Brockmann J.G., August C., Wolters H.H. Sequence of reperfusion influences ischemia/reperfusion injury and primary graft function following porcine liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2005; 11: 1214.
57. Schemmer P., Nickkholgh A., Hinz U. Extended donor criteria have no negative impact on early outcome after liver transplantation: a single-center multivariate analysis. *Transplant Procurement*. 2007; 39: 529.
58. Prats N., Sans M., Piqure J.M. Preconditioning protects against systemic disorders associated with hepatic ischemia-reperfusion through blockade of tumor necrosis factor-induced P-selectin up-regulation in the rat. *Hepatology*. 2001; 33: 100–113.
59. Hardy K.J., McClure D.N., Subwongcharoen S. Ischemic preconditioning of the liver: a preliminary study. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 1996; 66: 707–710.
60. Shcherba A.E., Korotkov S.V., Minov A.F., Slobodin Y.V., Savchuk M.M., Dzyadzko A.M., Rummo O.O. Impact of sevoflurane and acetylcysteine on ischemia-reperfusion injury of the liver from brain-dead donor. *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2013; 13 (1): 39–44 (in rus).
61. Cerwenka H., Bacher H., Werkgartner G., El-Shabrawi A., Quehenberger F., Hauser H. Antioxidant treatment during liver resection for alleviation of ischemia – reperfusion injury. *Hepatogastroenterology*. 1998; 45: 777–782.
62. Kim Y.I., Fujita S., Hwang Y.J., Chun J.M., Song K.E., Chun B.Y. Successful intermittent application of the Pringle maneuver for 30 minutes during human hepatectomy: a clinical randomized study with use of a protease inhibitor. *Hepatogastroenterology*. 2007; 54: 2055–2060.
63. Sugawara Y., Kubota K., Ogura T., Esumi H., Inoue K., Takayama T. Protective effect of prostaglandin E1 against ischemia/reperfusion-induced liver injury: results of a prospective, randomized study in cirrhotic patients undergoing subsegmentectomy. *Journal of Hepatology*. 1998; 29: 969–976.
64. Orie R., Sugawara Y., Hayashida M., Yamada Y., Chang K., Takayama T. Effects of amrinone on ischemia-reperfusion injury in cirrhotic patients undergoing hepatectomy: a comparative study with prostaglandin E1. *British Journal of Anaesthesia*. 2000; 85: 389–395.
65. Shirabe K., Takenaka K., Yamamoto K., Kitamura M., Itasaka H., Matsumata T. The role of prostanoic acid in hepatic damage during hepatectomy. *Hepatogastroenterology*. 1996; 43: 596–601.
66. Zhai Y., Busuttil R.W., Kupiec-Weglinski J.W. Liver Ischemia and Reperfusion Injury: New Insights into Mechanisms of Innate – Adaptive Immune-Mediated Tissue Inflammation. *American Journal of Transplantation*. 2011; 11: 1563–1569.
67. Busuttil R.W., Lipshutz G.S., Kupiec-Weglinski J.W., Ponthieux S., Gjertson D.W., Cheadle C., Watkins T., Ehrlich E., Katz E., Squiers E.C., Rabb H., Hemmeriche S. rPSGL-Ig for Improvement of Early Liver Allograft Function: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Center Phase II Study. *American Journal of Transplantation*. 2011; 11: 786–797.
68. Sebastian Pratschke. Protocol TOP-Study (tacrolimus organ perfusion): a prospective randomized multicenter trial to reduce ischemia reperfusion injury in transplantation of marginal liver grafts with an ex vivo tacrolimus perfusion. *Transplantation Research*. 2013; 2: 3.
69. Straatsburg I.H., Abrahamse S.L., Song S.W., Hartman R.J., Van Gulik T.M. Evaluation of rat liver apoptotic and necrotic cell death after cold storage using UW, HTK, and Celsior. *Transplantation*. 2002; 74: 458–464.
70. Chazouilleres O., Calmus Y., Vaubourdolle M., Ballet F. Preservation induced liver injury. Clinical aspects, mechanisms and therapeutic approaches. *Journal of Hepatology*. 1993; 18: 123–134.
71. Upadhyaya G.A., Strasberg S.M. Glutathione, lactobionate, and histidine: Cryptic inhibitors of matrix metalloproteinases contained in University of Wisconsin and histidine/tryptophan/ ketoglutarate liver preservation solutions. *Hepatology*. 2000; 31: 1115–1122.
72. Monbaliu D., Brassil J. Machine perfusion of the liver: Past, present and future. *Current Opinion Organ Transplantation*. 2010; 15: 160–166.
73. Butler A.J., Rees M.A., Wight D.G. Successful extracorporeal porcine liver perfusion for 72 hr. *Transplantation*. 2002; 77: 1212–1218.
74. S. op den Dries. Ex vivo Normothermic Machine Perfusion and Viability Testing of Discarded Human Donor Livers. *The American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2013.