

Д.А. ФЕДУРУК¹, К.И. ПЕТРЕНКО¹, Л.В. КИРКОВСКИЙ¹,
 Д.Н. САДОВСКИЙ¹, О.А. ЛЕБЕДЬ², А.Ф. ЧИЧВА²,
 Е.В. ФИЛИПЕНКО², Ш.З. ШАРИПОВ¹, А.М. ФЕДУРУК¹, О.О. РУММО¹



ЛАКТАТ ЖЕЛЧИ КАК МАРКЕР БАЛЛОННОЙ ДИСТРОФИИ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ КРИТЕРИЙ ДЛЯ ВЫБОРА МЕТОДА КОНСЕРВАЦИИ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии¹,
 Городское клиническое патологоанатомическое бюро², г. Минск,
 Республика Беларусь

Цель. Определить диагностическую ценность уровня лактата и других компонентов желчи донора как маркеров, позволяющих дать дополнительную оценку и объективизировать состояние трансплантата печени, оценить необходимость динамического кондиционирования, а также прогнозировать течение раннего послеоперационного периода.

Материал и методы. С июля 2017 г. по ноябрь 2019 г. в ходе операции эксплантации выполнялся забор желчи из холедоха и биопсия паренхимы печени. Все трансплантаты были разделены на 2 группы в зависимости от пригодности к трансплантации. Группу 1 составили органы, которые были в дальнейшем трансплантированы, а группу 2 – органы, которые были признаны непригодными к пересадке. Проводился анализ КОС (кислотно-основного состояния) желчи доноров, а также морфологический анализ трансплантатов обеих групп.

Результаты. Была определена достоверная взаимосвязь между уровнем лактата желчи доноров обеих групп ($n=50$) и уровнем баллонной дистрофии гепатоцитов ($R=0,50$, $p=0,001$). В тех случаях, где наблюдалась выраженная баллонная дистрофия, определялись достоверно более высокие уровни лактата в желчи доноров (1,9 [1,2; 2,55]) в сравнении с теми образцами, где она была не выражена (0,6 [0,3; 1,7]) ($p=0,006$). ROC-анализ позволил определить уровень лактата в желчи в 1 ммоль/л в качестве отрезной точки, при которой вероятность наличия выраженной баллонной дистрофии будет наибольшей ($AUC= 0,830$). В группе 1 получена достоверная ассоциация между уровнем лактата желчи доноров и АЛТ в пиковом значении ($R=0,56$, $p=0,004$) и на седьмые сутки после операции ($R=0,53$, $p=0,01$), а также уровнем МНО в пиковом значении ($R=0,63$, $p=0,001$).

Заключение. Лактат желчи достоверно отражает степень баллонной дистрофии гепатоцитов и позволяет объективизировать состояние печени доноров, а также прогнозировать течение раннего послеоперационного периода. Уровень лактата желчи более 1 ммоль/л является потенциальным критерием для проведения оксигенированной машинной перфузии.

Ключевые слова: Лактат желчи, баллонная дистрофия, трансплантация, консервация, машинная перфузия

Objective. To determine the diagnostic value of donor's bile as a marker allowing to give an additional assessment, objectify the state of the liver graft, assess the need for dynamic air conditioning, and predict the course of the early postlesional period.

Methods. From July 2017 to November 2019 the bile intake from choledoch and biopsy from liver parenchyma were performed during the explantation operation. All grafts were divided into 2 groups. The first group consisted of organs intended for further transplantation and the organs of the second group were considered unfit for transplantation. Bile ABS (acid-based state) and morphological analysis of transplants were carried out in both groups.

Results. A reliable relationship between the level of bile lactate of both groups and the level of hepatocellular ballooning ($R=0.50$, $p=0.001$) was determined. In those cases where severe hepatocyte ballooning was observed the higher levels of lactate in the bile of donors 1.9 [1.2; 2.55] were reliably determined in comparison with those specimens where it was not expressed 0.6 [0.3; 1.7] ($p=0.006$). The performed ROC analysis allowed determining the level of bile lactate at 1 mmol/ L as a cut-off point at which the probability of liver hepatocyte ballooning is maximal ($AUC=0.830$). In group 1, a reliable association was obtained between the level of donor bile lactate and ALT at the peak value ($R=0.56$, $p=0.004$) and on the 7th postoperative day ($R=0.53$, $p=0.01$), as well as with the INR level at the peak value ($R=0.63$, $p=0.001$).

Conclusion. Bile lactate reliably reflects the degree of hepatocyte ballooning and objectifies the state of donor liver, as well as predicts the course of the early postoperative period. Bile lactate level greater than 1 mmol/L is a potential criterion for oxygenated machine perfusion.

Keywords: bile lactate, ballooning, transplantation, preservation, machine perfusion

Bile Lactate as a Marker of Ballooning Degeneration of Hepatocytes and a Potential Criterion for Choosing a Method of Liver Transplant Preservation

D.A. Fedaruk, K.I. Petrenko, L.V. Kirkovsky, D.N. Sadousky, V.A. Lebedz, A.F. Chichva, Ye.V. Filipenko, S.Z. Sharipov, A.M. Fedaruk, O.O. Rummo

**Научная новизна статьи**

Изучена взаимосвязь между кислотно-основным составом желчи и морфологическими характеристиками трансплантатов печени. Впервые установлена взаимосвязь между уровнем лактата желчи доноров на этапе мультиорганного забора и баллонной дистрофией гепатоцитов, а также уровнем лактата желчи и лабораторными показателями реципиентов в раннем послеоперационном периоде. Определена диагностическая ценность лактата желчи как маркера баллонной дистрофии клеток печени.

What this paper adds

The relationship between the acid-base composition of bile and the morphological characteristics of liver grafts has been studied. For the first time, the relationship between bile lactate of donor's liver at the stage of multi-organ intake and ballooning degeneration of hepatocytes, as well as bile lactate and laboratory parameters of recipients in the early postlesional period have been established. The diagnostic value of bile lactate as a marker of liver ballooning degeneration of hepatocytes has been determined.

Введение

В течение уже нескольких десятилетий дефицит донорских органов является одной из основных проблем трансплантологии во всем мире. На сегодняшний день от 5% до 10% пациентов умирает от прогрессирования печеночной недостаточности, не дождавшись трансплантации [1].

В качестве дополнительного источника донорских органов в большинстве трансплантационных центров мира используют трансплантаты, эксплантационные от доноров с расширенными критериями [2].

«Расширенные» критерии потенциальных доноров варьируют в различных странах и трансплантационных объединениях (таблица 1).

Несмотря на то, что риск трансплантации печени от донора с расширенными критериями неразрывно связан с риском возможных послеоперационных осложнений (увеличение частоты

ранней дисфункции трансплантата и билиарных осложнений, снижение однолетней выживаемости трансплантатов), доля таких трансплантаций печени составляет около 42% [2].

С целью прогнозирования результатов трансплантации печени в течение последних 10 лет были разработаны различные модели, шкалы и индексы. Наиболее широко применяемыми индексами на сегодняшний день являются: SOFT (Survival Outcomes Following Liver Transplantation), D-MELD (Donor Model of End-stage Liver Disease), BAR (Balance of Risk score), DRI (Donor Risk Index), ET-DRI (Eurotransplant Donor Risk Index), DRM (Donor-to-Recipient Model). Такие модели основаны на характеристиках доноров, реципиентов, а также комбинации их некоторых параметров. Конечным значением данных индексов преимущественно является выживаемость пациентов и трансплантатов в период от 3 месяцев до 5 лет. При этом их чувствительность и специфичность составляет от 55 до 70% [6].

Таблица 1

Расширенные критерии доноров печени в различных трансплантационных

Признак	Eurotransplant [3]	UNOS/OTPN [4]	T.Bacchella et al [5]
Возраст донора	> 65 лет	> 65 лет	> 60 лет
Длительность ИВЛ	> 7 дней	> 7 дней	> 4 дня
ИМТ	> 30 кг/м ²	—	—
Степень стеатоза печени	> 40%	> 30 %	> 30 %
Сывороточный уровень натрия, ммоль/л	> 165	> 170	> 155
Активность аминотрансфераз, Ед./л	АЛТ > 105 АСТ > 90	АЛТ > 170 АСТ > 140	АЛТ > 170 АСТ > 140
Сывороточный билирубин, мкмоль/л	> 51,3	> 51,3	> 34,2
Применение вазопрессоров	—	Допамин > 10 мкг/кг/мин; Норадреналин > 0,05 мкг/кг/мин; Добутамин — любые дозы	Допамин > 10 мкг/кг/мин; Норадреналин > 0,05 мкг/кг/мин; Добутамин — любые дозы
Длительность холодовой ишемии	—	> 12 часов	> 13 часов

Примечание: UNOS — United Network for Organ Sharing; OTPN — Organ Procurement and Transplantation Network.

В большинстве стран мира оценка пригодности печени к пересадке основывается на клинических и лабораторных параметрах донора, а также субъективной оценке органа во время операции эксплантации по таким критериям, как размер органа, цвет, плотность и острота края [7] (таблица 2).

Степень жировой дистрофии гепатоцитов является одним из основных критериев в оценке пригодности печени к трансплантации, а также предиктором развития ранней дисфункции трансплантатов [8]. События раннего послеоперационного периода во многом определяют течение отдаленных этапов после трансплантации. Известно, что развитие ранней дисфункции либо первичное нефункционирование печени в первые 7 суток после операции достоверно приводят к снижению одно-, трех- и пятилетней выживаемости как трансплантатов, так и пациентов [9].

Однако кроме жировой дистрофии в трансплантате печени могут протекать и другие типовые патологические процессы: дистрофии, воспаление, фиброз.

Из них наибольший интерес представляет гидропическая (баллонная) дистрофия, которая является одним из наиболее часто встречаемых элементов морфологической картины трансплантатов печени. В основе развития данного вида дистрофии лежит ишемия, которая приводит к нарушению работы $Na^+ - K^+ - АТФ$ -азы и, как следствие, к отеку, а затем и к гибели клетки. Главной особенностью данного вида дистрофии является потенциальная обратимость при исключении повреждающего фактора и восстановлении функции клетки [10].

При исходном наличии гидропической (баллонной) дистрофии в трансплантате печени, воздействие холодовой ишемии, тепловой ишемии и реперфузии приводит к значительно большим масштабам некроза клеток печени, что фактически может и определять функцию трансплантата в послеоперационном периоде [11].

Известно, что в условиях гипоксии и ишемии клетки печени переходят в режим анаэробного метаболизма, при этом основным, накапливающимся в клетках продуктом становится молочная кислота (лактат).

Уровень лактата крови является неспецифичным маркером, так как отражает развитие ишемических изменений в любых тканях организма, в то время как источником для его появления в желчи может являться лишь печень.









Известно, что секреция желчи является важной физиологической функцией печени и может использоваться как маркер функции трансплантата [12]. Желчь представляет собой сложный комплексный продукт секреции гепатоцитов, состав которого подвергается модификации посредством абсорбционных и секреторных транспортных систем эпителия желчных протоков [13].

В настоящее время отсутствуют лабораторные методы экспресс-диагностики гидропической (баллонной) дистрофии потенциального трансплантата.

Цель. Определить диагностическую ценность уровня лактата и других компонентов желчи донора как маркеров, позволяющих дать дополнительную оценку и объективизировать состояние трансплантата печени, оценить не-

Таблица 1

Клинические критерии оценки и возможные варианты потенциальных трансплантатов печени

	Норма	Легкая степень стеатоза	Умеренная степень стеатоза	Выраженная степень стеатоза
Цвет				
Край	Острый	Сглажен	Закруглен правой/левой доли	Закруглен
Консистенция	Мягкая	Незначительно уплотнена	Плотная	Плотная
Внешний вид				

обходимость динамического кондиционирования, а также прогнозировать течение раннего послеоперационного периода.

Материал и методы

В период с июля 2017 г. по ноябрь 2019 г. в ходе операции мультиорганной эксплантации проводилась оценка маргинальности доноров со смертью мозга по критериям, предложенным Т. Vacchella et al. [5], а также клиническая оценка потенциальных трансплантатов печени по вышеуказанным критериям. Независимо от пригодности печени к трансплантации в начале операции выполнялось лигирование протока желчного пузыря. Перед началом аортального флашинга проводилась пункция передней стенки надпанкреатической части общего желчного протока и аспирация желчи объемом 3 мл. Затем выполняли эксцизионную биопсию участка паренхимы печени размером 10×10 мм.

Все трансплантаты печени были разделены на 2 группы. Группу 1 (n=24) составили органы, которые были расценены пригодными к трансплантации и впоследствии были пересажены по классической методике. В группу 2 (n=26) вошли органы, которые были признаны непригодными к трансплантации. Анализ кислотно-основного состояния и биохимического состава желчи (рН, К⁺, Na⁺, Ca²⁺, глюкоза, лактат проводился с помощью анализатора «ABL-800 Flex» (RadiometrMedical, Дания). Определение параметров биохимического анализа крови и общего анализа крови доноров и реципиентов осуществлялось с использованием анализаторов «Architect c8000», «Architect c4000» и Cell-Dyn Ruby (Abbott Laboratories Co., США). Параметры системы гемостаза определялись с использованием автоматического анализатора «ACLTOP 750» («InstrumentationLaboratory», США).

Морфологическое исследование биоптатов печени проводили стандартной окраской гематоксилин-эозином, а также гистохимической окраске суданом III для оценки степени жировой дистрофии гепатоцитов. Исследование микропрепаратов проводилось с помощью микроскопа Leica DM 2500, микрофото съемка проводилась с увеличением ×400 микрофотокамерой Leica DFC 425. Морфометрический анализ проводился с использованием программного морфометрического пакета ImageProPlus. Оценка результатов морфологического анализа осуществлялась в соответствии со шкалой SAF (Steatosis, Activity, Fibrosis) [14]. При этом степень жировой

и баллонной дистрофий, лейкоцитарной инфильтрации, а также фиброза, согласно вышеуказанной шкале, устанавливалась при наличии изменений более, чем в 90% клеток в поле зрения. Для оценки развития ранней дисфункции трансплантата в раннем послеоперационном периоде использовали критерии, предложенные К.М. Olthoff et al. [15].

Статистика

Обработка данных и статистический анализ результатов осуществлялись с помощью программы Statistica 8.0 (Stat Soft Inc., Tulsa, USA) и программы Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, California, USA). Нормальность распределения данных проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка (W-критерий). Учитывая, что данные имели распределение, отличное от нормального, их представляли в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей [P25; P75]. В анализе различий количественных признаков между группами использовался критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Для определения взаимосвязи между показателями применялся расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для проведения ROC-анализа и построения ROC-кривой использовалась программа MedCalc (Med Calc Software Ltd, Бельгия).

Результаты

Сравнительный анализ основных параметров доноров печени в группах исследования выявил достоверные различия по возрасту, уровню общего билирубина, а также по баллу маргинальности. По другим параметрам статистически значимых различий выявлено не было (таблица 3).

В группе 1, где органы, включенные в исследование, были в дальнейшем трансплантированы, медиана значения MELD реципиентов составила 16,5 [13,5; 27,5]. При этом у 7 пациентов (29,2%) развивалась ранняя дисфункция трансплантата, у 3 (12,5%) пациентов в раннем послеоперационном периоде возникли билиарные осложнения, у 2 (8,3%) пациентов – гуморальное отторжение, у 7 пациентов (29,2%) развивалось клеточное отторжение в течение первого месяца после операции. Летальность в данной группе пациентов составила 16,6% (4 человека).

В результате оценки изучаемых параметров желчи в группах исследования было определено, что в группе 1 уровень лактата желчи потенциальных доноров был достоверно ниже в сравнении с группой 2 (рис. 1).

Сравнительная характеристика основных параметров доноров печени в группах исследования, Ме [25; 75]

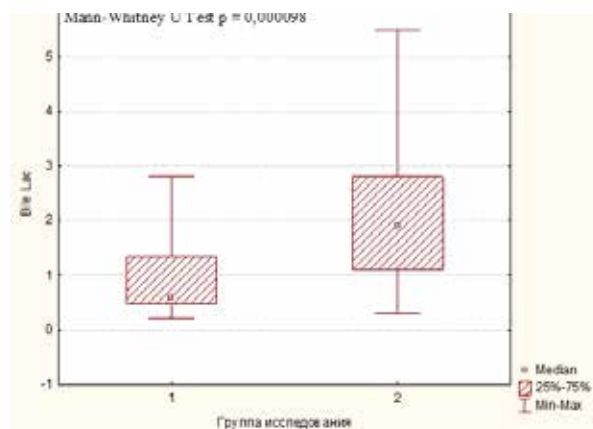
Показатель	Трансплантированные (группа 1)	Не трансплантированные (группа 2)	p
Количество (n), чел.	24	26	–
Возраст, лет	47,5 [40,5; 52,5]	52 [45; 58]	0,04
Длительность ИВЛ, дни	3 [2; 5]	4 [2; 5]	0,57
Уровень Na ⁺ крови, ммоль/л	149 [143; 154,5]	154 [146,0; 165,0]	0,14
Уровень билирубина, мкмоль/л	10,55 [7,93; 13,5]	13,95 [11,8; 18]	0,01
АСТ, Ед/л	51,50 [34,5; 86,8]	71,65 [50,0; 113]	0,08
АЛТ, Ед/л	46,0 [26,0; 66,0]	53,85 [40,0; 84,0]	0,12
Лактат крови макс., ммоль/л	3,2 [2,1; 3,8]	2,8 [1,8; 3,7]	0,63
Тромбоциты, x10 ⁹	165 [138,5; 197]	144,5 [117; 195]	0,23
Балл маргинальности донора по T.Vacchella et al. [5]	2 [2; 3]	4,5 [3; 5]	≤0,01

При этом по другим изучаемым параметрам значимых различий выявлено не было (таблица 4).

Проведенный корреляционный анализ изучаемых параметров желчи и морфологических характеристик трансплантатов печени обеих групп выявил достоверную взаимосвязь между уровнем лактата в желчи и степенью баллонной дистрофии гепатоцитов (Spearman Rank Order Correlations R=0,50, p=0,001). При этом не было выявлено ассоциации между уровнем лактата крови донора и лактата желчи (R=0,19, p=0,29), а также ассоциации между уровнем лактата крови и баллонной дистрофией трансплантатов (R=0,24, p=0,15).

При углубленном анализе взаимосвязей было установлено, что в тех случаях, где наблюдалось увеличение объема гепатоцитов не менее чем в 2 раза, что соответствует 2 баллам по шкале SAF, определялись достоверно более высокие уровни лактата в желчи доноров (1,9 [1,2; 2,55]), в сравнении с теми образцами, где баллонная дистрофия была не выражена (0 баллов по шкале SAF) (0,6 [0,3; 1,7]) (p 0-1=0,57, p0-2=0,006, p1-2=0,21 Mann-Whitney U-Test) (рис. 2).

Для определения диагностической ценности уровня лактата желчи как показателя, позволяющего определить наличие баллонной

**Рис. 1. Распределение лактата желчи потенциальных доноров печени в группах исследования, Mann – Whitney U-Test.**

дистрофии в трансплантате печени, был применен ROC-анализ. Его проведение было направлено на поиск отрезной точки, при которой вероятность наличия в трансплантате баллонной дистрофии, соответствующей В2 по шкале SAF, будет наибольшей. В результате анализа отрезной точкой было определено значение лактата желчи 1 ммоль/л (чувствительность – 81,2%, специфичность – 72,76%, AUC= 0,830) (рис. 3).

Был проведен анализ взаимосвязи между уровнем лактата желчи доноров и значениями

Сравнительная характеристика изучаемых параметров желчи доноров печени в группах исследования, Ме [25; 75]

Показатель	Не трансплантированные	Трансплантированные	p
pH	7,68 [7,57; 7,77]	7,68 [7,59; 7,79]	0,59
K ⁺ , ммоль/л	5,9 [4,9; 6,8]	5,5 [4,2; 6,3]	0,28
Ca ²⁺ , ммоль/л	0,83 [0,73; 0,99]	0,76 [0,62; 1,03]	0,49
Na ⁺ , ммоль/л	149 [141; 161]	149,5 [140,5; 157,5]	0,71
Глюкоза, ммоль/л	0,7 [0,3; 1,8]	0,3 [0,3; 1,0]	0,30
Лактат, ммоль/л	1,9 [1,1; 2,8]	0,6 [0,48; 1,35]	0,0001

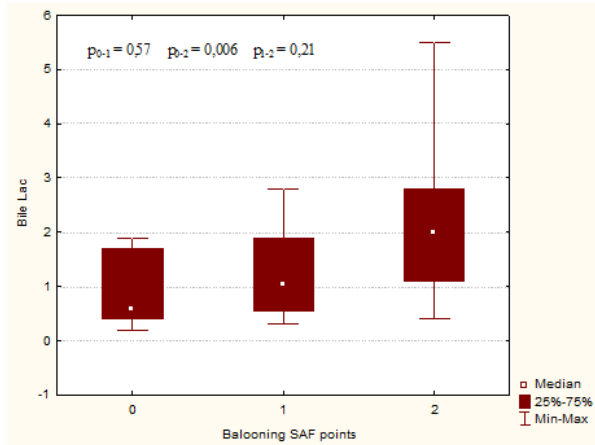


Рис. 2. Распределение лактата желчи доноров печени при разной степени баллонной дистрофии по шкале SAF, Mann-Whitney U-Test.

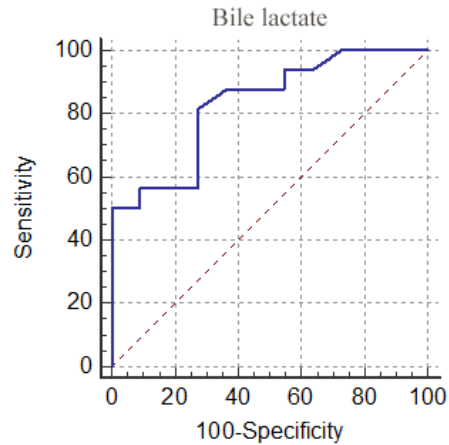


Рис. 3. ROC-кривая лактата желчи доноров печени (AUC= 0,830).

Таблица 5

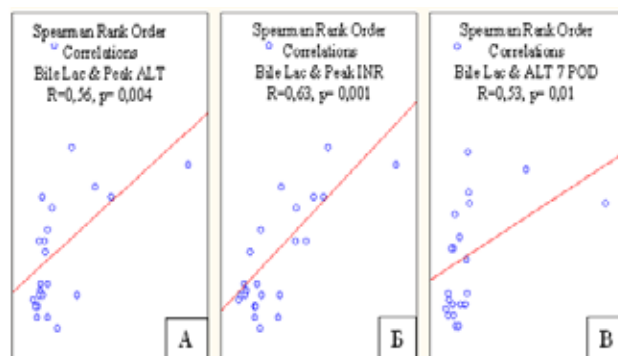
Корреляция уровней лактата желчи доноров с показателями функции трансплантатов печени, а также с ранней дисфункцией трансплантата, вариантами острого отторжения и билиарными осложнениями

Показатели	Уровень корреляции по Спирмену, R	p
Лактат желчи/ пиковое значение АСТ	0,28	0,179
Лактат желчи/ пиковое значение АЛТ	0,56	0,004
Лактат желчи/ пиковое значение общего билирубина	0,26	0,223
Лактат желчи/ пиковое значение МНО	0,63	0,001
Лактат желчи/ пиковое значение АСТ на 7-е послеоперационные сутки	0,21	0,336
Лактат желчи/ пиковое значение АЛТ на 7-е послеоперационные сутки	0,53	0,010
Лактат желчи/ пиковое значение общего билирубина на 7-е послеоперационные сутки	0,29	0,180
Лактат желчи/ пиковое значение МНО на 7-е послеоперационные сутки	0,14	0,530
Лактат желчи/ ранняя дисфункция трансплантата	0,37	0,079
Лактат желчи/ острое клеточное отторжение	0,14	0,516
Лактат желчи/ острое гуморальное отторжение	0,38	0,065
Лактат желчи/ билиарные осложнения	0,19	0,369

цитолитических ферментов, общего билирубина, МНО в пиковых значениях и на 7-е сутки после операции, а также ранней дисфункцией трансплантата, развитием острого гуморального и клеточного отторжения, билиарных осложнений у реципиентов из группы 1 (таблица 5).

В результате полученных данных была установлена достоверная корреляция между уровнем лактата желчи доноров и АЛТ в пиковом значении и на седьмые сутки после операции, а также с уровнем МНО в пиковом значении (рисунок 4 А, Б, В).

Рис. 4. Корреляция между уровнем лактата желчи доноров и АЛТ в пиковом значении (А), уровнем МНО в пиковом значении (Б), АЛТ на седьмые послеоперационные сутки (В).



Обсуждение

В течение многих лет скорость истечения желчи и ее визуальные характеристики, такие как цвет, использовались в качестве маркеров функции трансплантата [16].

Совсем недавно стало очевидно, что скорость потока желчи не может адекватно отражать функцию трансплантата, и поэтому в настоящее время все большее внимание уделяется анализу состава желчи. Появляется все больше доказательств того, что состав желчи можно использовать в качестве инструмента для мониторинга и прогнозирования функции печени. Секрета и состав желчи отражают функциональное состояние гепатоцитов и холангиоцитов и используются для прогнозирования функции печени и некоторых заболеваний. В то же время точкой приложения существующих исследований является изучение взаимосвязи параметров желчи и течения послеоперационного периода, развития ряда осложнений, а не характеристика состояния самого трансплантата печени [17].

Современные методы минимизации ишемически-реперфузионного повреждения трансплантатов, эксплантированных у доноров с расширенными критериями, основаны на применении технологий динамического кондиционирования органов. Наибольшую популярность среди данных методов получили гипо- и нормотермическая оксигенированные машинные перфузии [18].

Показанием к применению данных методов является комбинация таких параметров доноров, как возраст донора более 80 лет, длительность холодовой ишемии более 10-15 часов, макростеатоз более 20% [19].

Как показывает проведенное исследование, дополнительным морфологическим субстратом в клетках трансплантата печени, требующим оценки, является степень баллонной дистрофии, а в качестве показателя для ее экспресс-оценки может быть использован уровень лактата желчи. Это подтверждают полученные в ходе исследования зависимости между уровнем лактата желчи и степенью баллонной дистрофии, а также между уровнем лактата желчи и значениями АСТ и МНО в раннем послеоперационном периоде.

В этой связи результат, полученный в ходе ROC-анализа уровня лактата желчи как показателя, позволяющего оценить степень баллонной дистрофии в трансплантате печени, может послужить критерием для отбора трансплантатов, в которых потенциальное повреждение может быть скорректировано применением оксигенированной машинной перфузии.

Заключение

Уровень лактата желчи достоверно отражает степень баллонной дистрофии гепатоцитов и позволяет объективизировать состояние печени доноров, а также прогнозировать течение раннего послеоперационного периода.

Уровень лактата в желчи более 1 ммоль/л на этапе мультиорганного забора является потенциальным критерием для проведения дополнительных мер с целью минимизации ишемически-реперфузионного повреждения трансплантатов, в частности, оксигенированной машинной перфузии.

Финансирование

Исследование выполнялось за счет собственных средств Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты.**Одобрение комитета по этике**

Исследование одобрено этическим комитетом Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии, протокол 6 от 13.07.2017.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Harper AM, Wainright JL, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2018 Jan;18(Suppl 1):172-253. doi: 10.1111/ajt.14559
2. de Lemos AS, Vagefi PA. Expanding the donor pool in liver transplantation: Extended criteria donors. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2013 Aug 19;2(4):156-59. doi: 10.1002/cld.222. eCollection 2013 Aug.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016 Feb;64(2):433-85. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.006
4. Vodkin I, Kuo A. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2017 May;21(2):289-301. doi: 10.1016/j.cld.2016.12.004
5. Bacchella T, Galvao FH, Jesus de Almeida JL, Figueira ER, de Moraes A, César Machado MC. Marginal grafts increase early mortality in liver transplantation. *Sao Paulo Med J.* 2008 May 1;126(3):161-65. doi: 10.1590/s1516-31802008000300005
6. Boer JD De, Putter H, Blok JJ, Alwayn IPJ, Hoek B Van, Braat AE. Predictive Capacity of Risk Models in Liver Transplantation. *Transplant Direct.* 2019 Jun; 5(6):e457. Published online 2019 May 22. doi: 10.1097/TXD.0000000000000896

7. Oniscu GC, Forsythe JL, Fung J, editors. Abdominal Organ Retrieval and Transplantation Bench Surgery. John Wiley & Sons, Ltd; 2013. 182 p. doi: 10.1002/9781118513125
8. Adam R, Reynes M, Johann M, Morino M, Astarcioglu I, Kafetzis I, Castaing D, Bismuth H. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1991 Feb;23(1 Pt 2):1538-40.
9. Lee DD, Singh A, Burns JM, Perry DK, Nguyen JH, Taner CB. Early allograft dysfunction in liver transplantation with donation after cardiac death donors results in inferior survival. *Liver Transpl.* 2014 Dec;20(12):1447-53. doi: 10.1002/lt.23985
10. Haschek W, Rousseaux C, Walli M, editors. Toxicologic Pathology. Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. 3rd ed. Academic Press Elsevier, USA; 2013. 3054 p. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-415759-0.00094-7>
11. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2012;298:229-317. doi: 10.1016/B978-0-12-394309-5.00006-7
12. Sauer P, Stiehl A, Otto G, Theilmann L. In patients with orthotopic liver transplantation, serum markers of cholestasis are unreliable indicators of biliary secretion. *J Hepatol.* 1995 May;22(5):561-64. doi: 10.1016/0168-8278(95)80451-x
13. Boyer JL. Bile formation and secretion. *Compr Physiol.* 2013 Jul;3(3):1035-78. doi: 10.1002/cphy.c120027
14. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, Tordjman J, Clement K. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology.* 2012 Nov;56(5):1751-9. doi: 10.1002/hep.25889
15. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, Shaked A, Christie JD. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010 Aug;16(8):943-49. doi: 10.1002/lt.22091
16. Vilca Melendez H, Rela M, Setchell KD, Murphy GM, Heaton ND. Bile acids analysis: a tool to assess graft function in human liver transplantation. *Transpl Int.* 2004 Jul;17(6):286-92. doi: 10.1007/s00147-004-0719-2
17. Brüggewirth IMA, Porte RJ, Martins PN. Bile composition as a diagnostic and prognostic tool in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 4. doi: 10.1002/lt.25771. Online ahead of print.
18. Schlegel A, Muller X, Dutkowski P. Machine perfusion strategies in liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2019 Oct;8(5):490-501. doi: 10.21037/hbsn.2019.04.04
19. Schlegel A, Muller X, Dutkowski P. Hypothermic Machine Preservation of the Liver: State of the Art. *Curr Transplant Rep.* 2018;5(1):93-102. doi: 10.1007/s40472-018-0183-z
- 10.1016/j.jhep.2015.10.006
4. Vodkin I, Kuo A. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2017 May;21(2):289-301. doi: 10.1016/j.cld.2016.12.004
5. Bacchella T, Galvao FH, Jesus de Almeida JL, Figueira ER, de Moraes A, César Machado MC. Marginal grafts increase early mortality in liver transplantation. *Sao Paulo Med J.* 2008 May 1;126(3):161-65. doi: 10.1590/s1516-31802008000300005
6. Boer JD De, Putter H, Blok JJ, Alwayn IPJ, Hoek B Van, Braat AE. Predictive Capacity of Risk Models in Liver Transplantation. *Transplant Direct.* 2019 Jun; 5(6):e457. Published online 2019 May 22. doi: 10.1097/TXD.0000000000000896
7. Oniscu GC, Forsythe JL, Fung J, editors. Abdominal Organ Retrieval and Transplantation Bench Surgery. John Wiley & Sons, Ltd; 2013. 182 p. doi: 10.1002/9781118513125
8. Adam R, Reynes M, Johann M, Morino M, Astarcioglu I, Kafetzis I, Castaing D, Bismuth H. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1991 Feb;23(1 Pt 2):1538-40.
9. Lee DD, Singh A, Burns JM, Perry DK, Nguyen JH, Taner CB. Early allograft dysfunction in liver transplantation with donation after cardiac death donors results in inferior survival. *Liver Transpl.* 2014 Dec;20(12):1447-53. doi: 10.1002/lt.23985
10. Haschek W, Rousseaux C, Walli M, editors. Toxicologic Pathology. Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. 3rd ed. Academic Press Elsevier, USA; 2013. 3054 p. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-415759-0.00094-7>
11. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2012;298:229-317. doi: 10.1016/B978-0-12-394309-5.00006-7
12. Sauer P, Stiehl A, Otto G, Theilmann L. In patients with orthotopic liver transplantation, serum markers of cholestasis are unreliable indicators of biliary secretion. *J Hepatol.* 1995 May;22(5):561-64. doi: 10.1016/0168-8278(95)80451-x
13. Boyer JL. Bile formation and secretion. *Compr Physiol.* 2013 Jul;3(3):1035-78. doi: 10.1002/cphy.c120027
14. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, Tordjman J, Clement K. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology.* 2012 Nov;56(5):1751-9. doi: 10.1002/hep.25889
15. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, Shaked A, Christie JD. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010 Aug;16(8):943-49. doi: 10.1002/lt.22091
16. Vilca Melendez H, Rela M, Setchell KD, Murphy GM, Heaton ND. Bile acids analysis: a tool to assess graft function in human liver transplantation. *Transpl Int.* 2004 Jul;17(6):286-92. doi: 10.1007/s00147-004-0719-2
17. Brüggewirth IMA, Porte RJ, Martins PN. Bile composition as a diagnostic and prognostic tool in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2020 Apr 4. doi: 10.1002/lt.25771. Online ahead of print.
18. Schlegel A, Muller X, Dutkowski P. Machine perfusion strategies in liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2019 Oct;8(5):490-501. doi: 10.21037/hbsn.2019.04.04
19. Schlegel A, Muller X, Dutkowski P. Hypothermic Machine Preservation of the Liver: State of the Art. *Curr Transplant Rep.* 2018;5(1):93-102. doi: 10.1007/s40472-018-0183-z

REFERENCES

1. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Harper AM, Wainright JL, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2018 Jan;18(Suppl 1):172-253. doi: 10.1111/ajt.14559
2. de Lemos AS, Vagefi PA. Expanding the donor pool in liver transplantation: Extended criteria donors. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2013 Aug 19;2(4):156-59. doi: 10.1002/cld.222. eCollection 2013 Aug.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016 Feb;64(2):433-85. doi:

Адрес для корреспонденции

220045, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Семашко, д. 8,
Минский научно-практический центр
хирургии, трансплантологии и гематологии,
отделение трансплантации,
тел.: +375 29 604 88 10,
e-mail: tetrafed@yandex.ru,
Федорук Дмитрий Алексеевич

Сведения об авторах

Федорук Дмитрий Алексеевич, врач-хирург, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0002-9686-1950>

Петренко Кристина Игоревна, заведующая клинико-диагностической лабораторией, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0002-4127-3588>

Кирковский Леонид Валерьевич, к.м.н., заместитель директора по медицинской части для работы по гражданской обороне и мобилизационной работе, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0002-7852-4555>

Садовский Денис Николаевич, к.м.н., врач-хирург, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0002-6351-1006>

Лебедь Ольга Александровна, врач-патологоанатом, Городское клиническое патологоанатомическое бюро, г. Минск, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0002-6972-9903>

Чичва Артур Федорович, врач-патологоанатом, Городское клиническое патологоанатомическое бюро, г. Минск, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0002-0130-5004>

Филипенко Екатерина Валентиновна, врач-патологоанатом, Городское клиническое патологоанатомическое бюро, г. Минск, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0003-4899-5724>

Шарипов Шохрат Зарипович, заведующий торакальным отделением, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0003-2754-043X>

Федорук Алексей Михайлович, д.м.н., заведующий отделом гепатологии и малоинвазивной хирургии, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, профессор, г. Минск, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0001-9211-8396>

Руммо Олег Олегович, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, директор, Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0001-7023-4767>

Информация о статье

Поступила 18 мая 2020 года.

Принята в печать 19 октября 2020 г.

Доступна на сайте 30 декабря 2020 г.

Address for correspondence

220045, Republic of Belarus,
Minsk, Semashko Str., 8,
Minsk Scientific and Practical Center for Surgery,
Transplantology and Hematology,
the Transplantology Department,
Tel.: +375 29 604 88 10
e-mail: tetrafed@yandex.ru
Fedaruk Dzmitry A.

Information about the authors

Fedaruk Dzmitry A., Surgeon, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0002-9686-1950>

Petrenko Kristina I., Head of the Clinical-Diagnostic Laboratory, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0002-4127-3588>

Kirkovsky Leanid V., PhD, Deputy Director for Medical Affairs for Civil Defense and Mobilization Work, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0002-7852-4555>

Sadouski Dzianis N., PhD, Surgeon, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0002-6351-1006>

Lebedz Volha A., Pathologist, Minsk Municipal Clinical Pathology Bureau, Minsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0002-6972-9903>

Chichva Artur F., Pathologist, Minsk Municipal Clinical Pathology Bureau, Minsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0002-0130-5004>

Filipenka Ekaterina V., Pathologist, Minsk Municipal Clinical Pathology Bureau, Minsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0003-4899-5724>

Sharipov Shohrat Z., Head of the Thoracic Department, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0003-2754-043X>

Fedaruk Aliaksei M., MD, Head of the Department of Hepatology and Minimally Invasive Surgery, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0001-9211-8396>

Rummo Oleg O., MD, Professor, Corresponding Member of NAS of Belarus, Head of Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0001-7023-4767>

Article history

Arrived: 5 May 2019

Accepted for publication: 19 October 2020

Available online: 30 December 2020