

Ранняя дисфункция трансплантата печени: факторы риска, клиническое течение и исходы

Я.Г. Мойсюк¹, В.Н. Попцов², А.И. Сушков², Л.Я. Мойсюк², Ю.О. Малиновская¹, Л.В. Бельских¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;

² ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Контакты: Ян Геннадиевич Мойсюк, moysyuktrans@list.ru

Развитие ранней дисфункции трансплантата печени (РДТ) сопряжено с высокой частотой утраты трансплантатов и смертельных исходов в течение первых 6 недель после ортотопической трансплантации печени (ОТП).

Цель настоящего ретроспективного исследования – определить факторы риска РДТ, выявить особенности клинического течения и исходов раннего послеоперационного периода у пациентов с РДТ, оценить влияние ранней дисфункции на отдаленные результаты ОТП.

Материал и методы. В исследование включены результаты 213 ОТП, выполненных последовательно в период с декабря 2004 г. по февраль 2015 г. Показаниями к ОТП явились: цирроз печени невирусной этиологии – 52%, цирроз печени в исходе вирусных гепатитов С и В – 34%, гепатоцеллюлярная карцинома на фоне цирроза вирусной этиологии – 8%; в 6% случаев выполнены ретрансплантации. Для определения РДТ использовали критерии Olthoff (Olthoff et al., 2010).

Результаты. Частота РДТ составила 41,3%, включая 5,6% случаев необратимой РДТ или первично нефункционирующих трансплантатов (ПНФТ). Параметры доноров (возраст, пол, причина смерти, уровень в крови билирубина, натрия плазмы, активность аминотрансфераз) и параметры реципиентов (возраст, пол, индекс массы тела – ИМТ, тяжесть состояния по шкале MELD) статистически значимо не различались между группами с РДТ и без РДТ.

Статистически значимыми, независимыми факторами риска развития РДТ являются: повторная трансплантация, пребывание донора в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) более 2 суток, донор категории высокого риска, продолжительность ОТП более 9,5 часа, холодовая ишемия более 8 часов.

Летальность в течение первых 42 суток в группе РДТ составила 18,2% (в половине случаев причиной смерти стал ПНФТ), в группе без РДТ – 0%.

Отдаленные результаты в группе РДТ также оказались статистически значимо хуже: 1-, 5- и 10-летняя выживаемость трансплантатов – 74%, 68% и 64% соответственно против 96%, 90% и 83% в группе без РДТ; Log-rank $p = 0,0001$.

Заключение. РДТ значимо ухудшает выживаемость трансплантатов и пациентов в раннем периоде после ОТП. При этом обратимая РДТ не влияет на отдаленные результаты. Несмотря на повышенный риск развития РДТ, во многих случаях печень от доноров высокого риска может быть использована для трансплантации. Наиболее значимым и модифицируемым фактором риска является время холодовой ишемии (оптимально 6–8 часов при использовании для консервации раствора «Кустодиол» – НТК). При сочетании факторов риска донора и реципиента риск РДТ/ПНФТ возрастает.

Ключевые слова: трансплантация печени, ранняя дисфункция трансплантата, выживаемость.

Early liver allograft dysfunction: risk factors, clinical course and outcomes

Ya.G. Moysyuk¹, V.N. Poptsov², A.I. Sushkov², L.Ya. Moysyuk², Yu.O. Malinovskaya², L.V. Belskikh¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky;

² Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Early liver allograft dysfunction (EAD) is associated with a high incidence of graft loss and patient mortality in the first 6 weeks after orthotopic liver transplantation (OLT).

The aim of this retrospective single-center study is to identify the risk factors of EAD and to compare the short- and long-term results in EAD and non-EAD groups.

Materials and methods. The results of 213 consecutive deceased donor liver transplantations performed between December 2004 and February 2015 were included in the analysis. Indications for OLT were non-viral liver cirrhosis in 52% of cases, viral hepatitis C or B in 34 %, hepatocellular carcinoma in 8 %; retransplantations were performed in 6% of cases due to previous liver graft dysfunction. EAD was defined by Olthoff criteria (Olthoff et al., 2010).

Results. Overall incidence of EAD was 41.3%, including 5.6% of primary non-function grafts (PNF), i.e. irreversible EAD. No significant differences between EAD and non-EAD groups were seen either among donors in their age, gender, cause of death, bilirubin, plasma sodium level, aminotransferases activity, or among the recipients in their age, gender, body mass index, MELD.

Retransplantation, donor time on mechanical ventilation in the intensive care unit for more than 2 days, high-risk donor category, transplant surgery duration more than 9.5 hours, and cold ischemia time (CIT) > 8 hours were independent significant risk factors of EAD in a multivariate model.

A 42-day mortality rates were 18.2% in EAD group (mostly due to PNF without urgent retransplantation in 9.1%), and 0% in non-EAD group.

Long-term results in EAD group were also significantly poorer: 1-, 5-, and 10-year graft survival rates were 74%, 68%, and 64%, respectively, versus 96%, 90%, and 83% in non-EAD group, Log-rank $p = 0.0001$.

Conclusion. EAD significantly ($\approx 20\%$) decreases the short-term graft and patient survival rates. Meanwhile, a reversible EAD has no impact on long-term results. Despite the increased risk of EAD, the liver grafts from high-risk donors are suitable for transplantation. The most important and modifiable risk factor is CIT (optimal timeframe 6 - 8 h), especially when HTK solution is used. The risk of EAD / PNF dramatically increases in case of combined donor and recipient risk factors.

Keywords: liver transplantation, primary graft dysfunction, survival.

Введение

Эволюция ОТП за последние 25 лет продемонстрировала выдающиеся результаты благодаря достижениям и открытиям в селекции и подготовке доноров, консервации органов, хирургической технике, анестезиологии и интенсивной терапии, клинической иммуносупрессии, долгосрочном ведении реципиентов [1, 2]. Для того чтобы сократить разрыв между постоянно растущим Листом ожидания пациентов на трансплантацию печени и количеством доступных посмертных доноров, трансплантационное сообщество во всем мире активно прибегает к использованию субоптимальных доноров, или так называемых доноров с расширенными критериями (ДРК). Такое либеральное использование доноров при-

водит к увеличению количества операций и снижению смертности в Листе ожидания, но может оказывать и негативное влияние на выживаемость пациентов и трансплантатов [3, 4].

Повышение риска плохой начальной функции трансплантата, развивающейся немедленно после трансплантации, – одно из последствий расширения донорского пула. Кроме того, система распределения органов в эпоху MELD так изменила практику, что доступные трансплантаты в первую очередь пересаживают наиболее тяжелым больным, что также может отрицательно влиять на выживаемость пациентов и трансплантатов. В отличие от доноров почек, вопросы определения стандартных доноров печени и критериев ДРК, использования таких доноров, допустимых границ расширения отдельных кри-

териев, посттрансплантационных исходов разработаны и изучены недостаточно и продолжают оставаться предметом многочисленных исследований, результаты которых неоднозначны [5–8].

Современная практика определяет ДРК на основе донорских характеристик, представляющих возможные риски для реципиента. Прежде всего, речь идет о плохой начальной функции трансплантата или ее отсутствии. Общеизвестными факторами риска со стороны донора являются: 1) донорство после остановки кровообращения и (или) при нестабильной гемодинамике, требующей значительной вазопрессорной поддержки; 2) сосудистая или аноксическая причина смерти мозга; 3) пожилой возраст донора; 4) пролонгированное время холодовой ишемии; 5) макровезикулярный стеатоз печени; 6) гипернатриемия; 7) длительность пребывания донора в ОРИТ и на ИВЛ; 8) сплит-трансплантация; 9) повышенные показатели аминотрансфераз и (или) билирубина [9, 10].

Кроме того, риски могут быть связаны с переносом известного или возможного заболевания донора (инфекции, онкология), но последние в контексте данной статьи обсуждаться не будут.

РДТ является клинически и прогностически значимой для конечного результата, а степень ее тяжести определяется вкладом и взаимодействием факторов риска не только донора, но и реципиента [11, 12]. Однако до недавнего времени общепринятое клиническое определение РДТ конкретно не было установлено, существовали многочисленные определения, использующие различные критерии и характеристики РДТ. По данным литературы, частота РДТ варьирует в интервале от 23 до 56,3% в зависимости от используемых определений и классификаций [11, 13–15].

В 2010 г. Olthoff et al. [16] пересмотрели определение РДТ и связали его с прогнозом пациента и трансплантата. Было проведено когортное исследование 300 трансплантаций печени от посмертных доноров, выполненных в трех крупных американских центрах. РДТ определяли в соответствии с установленной величиной одного или нескольких лабораторных показателей, отражающих степень нарушения функции и повреждения печени в течение первой недели после трансплантации, и наблюдали с частотой 23,2%. В группе с РДТ 18,8% пациентов умерли в течение первых 6 месяцев после операции, при этом в группе без РДТ частота смертельных исходов за тот же период составила 1,8% (относительный

риск – ОР – 10,7 [95% доверительный интервал – ДИ – 3,6, 31,9]; $p < 0,0001$). Больше число реципиентов в группе РДТ (26,1%), чем в группе без РДТ (3,5%), потеряли трансплантат (ОР – 7,4 [95% ДИ – 3,4, 16,3]; $p < 0,0001$). При многофакторном анализе значимыми факторами риска развития РДТ явились возраст донора и тяжесть состояния реципиента по шкале MELD.

Определение РДТ по Olthoff получило признание и широко используется сегодня как универсальная конечная точка в зарубежных и отечественных клинических исследованиях, цель которых определить влияющие факторы и возможные терапевтические пути воздействия на начальную функцию печеночного трансплантата. Уже предложены модификации оценки РДТ и расширения для более точного и раннего прогнозирования непосредственных исходов трансплантации и своевременного принятия обоснованного решения о тактике и необходимости ретрансплантации [13, 17].

РДТ является признаком тяжелого ишемического и реперфузионного повреждения (ИРП) печеночного трансплантата. Однако взаимодействие различных немодифицируемых факторов как со стороны донора, так и реципиента, усугубляющих ИРП, до сих пор изучены плохо. Максимальное сокращение времени холодовой ишемии часто остается единственной клинически реализуемой возможностью профилактики РДТ при использовании ДРК [18].

В настоящей работе проведен ретроспективный анализ начальной функции трансплантатов печени в зависимости от категории и отдельных характеристик донора, реципиента и особенностей собственно операции. Изучено влияние РДТ на непосредственные и отдаленные исходы трансплантации печени.

Материал и методы

В период с декабря 2004 г. по февраль 2015 г. в одном центре – отделении пересадки почки и печени (зав. отделением – проф. Я.Г. Мойсюк) ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России – ФНЦТИО (директор – академик РАН, проф. С.В. Готье) последовательно выполнены 220 ОТП от посмертных доноров. Из исследования исключены 7 операций по следующим причинам: возраст реципиентов менее 10 лет ($n = 3$); смерть в течение 1-х суток по причине сердечно-сосудистых осложне-

ний ($n = 2$); отсутствие необходимых данных для анализа ($n = 2$). Таким образом, в исследование вошли 213 наблюдений. Оперированы 206 пациентов, у 7 из них в период исследования на различных сроках выполнены ретрансплантации.

Показанием к операции в большинстве случаев был цирроз печени в исходе различных заболеваний: вирусный гепатит С (24%), первичный билиарный цирроз (14%), вирусный гепатит В (11%), аутоиммунный гепатит (11%), алкогольный цирроз (10%), гепатоцеллюлярный рак на фоне цирроза печени вирусной этиологии (8%), первичный склерозирующий холангит (4%), цирроз трансплантата после родственной пересадки печени (3%), другие заболевания (15%). Возраст реципиентов находился в пределах от 10 до 67 лет (медиана – 44 года); мужчин было 43%, женщин – 57%; тяжесть состояния пациента по шкале MELD – от 8 до 40 баллов (медиана – 17 баллов).

Эффективными донорами стали лица, умершие в результате черепно-мозговой травмы – ЧМТ (56%), острого нарушения мозгового кровообращения – ОНМК (42%), опухоли головного мозга (1,5%), аноксического повреждения головного мозга (0,5%). Возраст доноров находился в пределах от 18 до 71 года (медиана – 40 лет); мужчин было 83%, женщин – 17%. У всех доноров была констатирована смерть мозга.

Донорскую печень получали в условиях мультиорганного изъятия при сохраненном кровообращении. Холодовую перфузию выполняли через аорту раствором НТК в объеме 10–15 л, консервацию проводили в том же растворе. Органоспецифическую оценку донорской печени и принятие решения о возможности или невозможности ее использования для трансплантации осуществляли на различных этапах: до изъятия при первичной оценке донора и в динамике – по результатам кондиционирования; во время эксплантации и после перфузии на основании принятого алгоритма оценки трансплантата печени [19]. Биопсию печени для оценки степени стеатоза до начала холодовой перфузии выполнили в 103 наблюдениях (48%).

Во всех случаях трансплантации проводили без использования вено-венозного обхода. Кавальную реконструкцию выполняли по классической методике с резекцией нижней полой вены (60%) либо по методике Piggy-back с сохранением нижней полой вены в различных модификациях (40%). Выбор методики проводили в зависимости от интраоперационной ситуации. В 6 случаях

была выполнена сплит-трансплантация расширенной правой доли печени.

Иммуносупрессию в первых 11 клинических наблюдениях проводили циклоспорином, в последующих – такролимусом в виде монотерапии или в сочетании с микофенолатами и (или) глюкокортикостероидами по принятым в центре протоколам. Для индукции иммуносупрессии у большинства пациентов применяли базиликсимаб. Влияние режима иммуносупрессии на начальную функцию трансплантата в рамках данного исследования не изучали.

На основании изучения историй болезни, карт доноров и карт динамического наблюдения реципиентов была сформирована электронная база данных, содержащая сведения:

– о доноре: пол, возраст, причина смерти, длительность пребывания в ОРИТ и на ИВЛ, активность аминотрансфераз, уровень билирубина, натрия плазмы крови, стабильность или нестабильность гемодинамики, эпизоды асистолии, потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке, степень макровезикулярного крупнокапельного стеатоза по гистологии, время холодной ишемии;

– о реципиенте: пол, возраст, диагноз, предоперационная оценка тяжести состояния по шкале MELD, ИМТ, максимальные значения аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) после операции, уровень билирубина и международного нормализованного отношения (МНО) на 7-е послеоперационные сутки, ревизии (релапаротомии), осложнения, длительность пребывания в ОРИТ, применение экстракорпоральных методов, исходы на 01.03.2015;

– об операционных параметрах: продолжительность операции, беспеченочного периода, тепловой ишемии трансплантата, количество перелитой эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы (СЗП) и реинфузии аутокрови, ретрансплантация.

Принятые определения

Категории доноров

В качестве обязательных критериев стандартного донора (СД) печени нами приняты следующие:

- возраст не более 50 лет;
- длительность пребывания в ОРИТ и на ИВЛ не более 5 суток;
- отсутствие эпизодов асистолии и (или) гипотензии ниже 80/60 мм рт.ст. на протяжении более 2 часов;

- инотропная поддержка допамином не более 10 мкг/кг/мин;
- вазопрессорная поддержка норадреналином не более 500 нг/кг/мин;
- нормальные показатели общего билирубина (не более 20 мкмоль/л), АСТ и АЛТ (не более 40 Ед/л);
- уровень натрия плазмы крови не более 155 ммоль/л;
- инструментальная (ультразвуковое исследование) и визуальная оценка стеатоза не более 30%;
- время холодовой ишемии трансплантата не более 6 часов.

Доноров, не удовлетворяющих хотя бы одному из критериев СД, относили к категории ДРК.

С целью определения допустимых границ расширения донорских критериев среди ДРК нами впервые выделена подгруппа доноров высокого риска (ДВР). К ней относили доноров, соответствующих, по крайней мере, одному из следующих критериев:

- возраст 60 лет и старше;
- длительность пребывания в ОРИТ и на ИВЛ 7 суток и более;
- эпизоды асистолии перед или во время эксплантации;
- активность АСТ и (или) АЛТ более 3 лабораторных норм (более 120 Ед/л);
- уровень общего билирубина более 2 лабораторных норм (более 40 мкмоль/л);
- уровень натрия плазмы крови – 170 ммоль/л и выше;
- время холодовой ишемии трансплантата – 9 часов и более.

Распределение доноров по категориям оказалось следующим: СД – 17 (8,0%), ДРК – 122 (57,3%), ДВР – 74 (34,7%).

Функция трансплантата

РДТ определяли по критериям Olthoff [16]:

- активность АСТ и (или) АЛТ более 2000 Ед/л в течение первых 7 суток после ОТП;
- МНО $\geq 1,6$ на 7-е сутки после ОТП;
- уровень общего билирубина ≥ 10 мг/дл (≥ 171 мкмоль/л) на 7-е сутки после ОТП.

Ретроспективно в зависимости от исхода выделяли обратимую РДТ (ОРДТ) и необратимую РДТ. Трансплантаты с тяжелой (необратимой) степенью РДТ, утраченные (ретрансплантация или смерть пациента) без восстановления функции в раннем послеоперационном периоде (до 21 суток в нашей серии наблюдений) по при-

чинам, не связанным с хирургическими осложнениями (тромбозы, билиарные осложнения, кровотечения, первичная инфекция и др.) или острым отторжением, рассматривали как ПНФТ.

Все ПНФТ соответствовали известным лабораторным критериям UNOS [20], определяемым в период от 24 часов до 7 суток после ОТП:

- АСТ более 3000 Ед/л и, по крайней мере, один из следующих показателей:
 - МНО $\geq 2,5$;
 - ацидоз (рН артериальной крови $\leq 7,30$ и (или) рН венозной крови $\leq 7,25$);
 - лактат ≥ 4 ммоль/л.

Статистические методы

Количественные переменные представлены в виде медианы (минимум – максимум), для качественных переменных указывалась частота в процентах. Для определения различий количественных признаков в двух независимых выборках использовали непараметрический двусторонний критерий Манна–Уитни. Для выявления различий в частотах качественных признаков в двух независимых выборках применяли двусторонний точный критерий Фишера. При проведении однофакторного анализа значимыми для включения в модель логистической регрессии считали различия при $p < 0,2$. С целью определения пороговых значений количественных переменных, показавших значимость при однофакторном анализе, проводили ROC-анализ. Далее полученные значения использовали в модели логистической регрессии. При многофакторном анализе принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Различия в выживаемости в двух независимых группах оценивали, используя Log-rank test. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Различия в выживаемости в трех независимых группах оценивали, используя критерий Хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Начальная функция трансплантатов, распределение наблюдений по группам и их характеристика

В соответствии с определением Olthoff в нашей серии наблюдений РДТ была диагностирована в 88 случаях (41,3%). В свою очередь группа РДТ была разделена на две подгруппы:

«ОРДТ» – 76 случаев (35,7% от всех наблюдений) и «ПНФТ» – 12 случаев (5,6% от всех наблюдений).

Частота встречаемости отдельных признаков РДТ и их сочетаний приведена в табл. 1.

Таблица 1. Частота встречаемости отдельных признаков РДТ

АСТ и (или) АЛТ > 2000 Ед/л в течение первых 7 суток после ОТП	МНО ≥ 1,6 на 7-е сутки после ОТП	Общий билирубин ≥ 10 мг/дл (≥ 171 мкмоль/л) на 7-е сутки после ОТП	N, % от всех случаев РДТ
+	–	–	26 (29,5%)
–	+	–	27 (30,7%)
–	–	+	4 (4,5%)
+	+	–	16 (18,2%)
–	+	+	7 (8,0%)
+	–	+	0 (0,0%)
+	+	+	8 (9,1%)

В большинстве случаев (50 наблюдений, или 56,8%, из 88) диагноз РДТ был установлен в первые 24–48 часов после операции только на основании повышения уровня аминотрансфераз более 2000 Ед/л. В 29 случаях (58%) он превышал 3000 Ед/л, а в 18 (36%) – 5000 Ед/л. Однако у 26 больных (89,7%) с максимальным уровнем ферментов более 3000 Ед/л и у 9 (50%) с максимальным уровнем ферментов более 5000 Ед/л РДТ оказалась обратимой. Таким образом, есть основание утверждать, что признак гиперферментемии – наиболее ранний маркер РДТ, но он не является единственно достаточным для установления диагноза ПНФТ.

Изолированное или в сочетании с другими признаками значение МНО ≥ 1,6 на 7-е послеоперационные сутки наблюдали у 58 пациентов (65,9%), однако тяжелые, клинически значимые коагулопатии встречались значительно реже. Общий билирубин более 171 мкмоль/л на 7-е сутки после ОТП отмечался с наименьшей частотой у 19 пациентов (21,6%) с РДТ.

Для дальнейшего анализа все наблюдения в зависимости от начальной функции трансплантата были разделены на три группы, между которыми проведено сравнение характеристик доноров и реципиентов (табл. 2, 3).

Таблица 2. Демографическая характеристика доноров печени в группах «без РДТ», «ОРДТ» и «ПНФТ»

Параметр	Группы наблюдений		
	"без РДТ", n = 125 (58,7%)	"ОРДТ", n = 76 (35,7%)	"ПНФТ", n = 12 (5,6%)
Возраст донора, годы медиана (мин – макс)	38 (18–69)	40 (18–71)	41 (21–56)
Мужской пол, n (%)	103 (82,4)	64 (84,2)	10 (83,3)
Причина смерти ЧМТ, n (%) ОНМК, n (%) Другая, n (%)	73 (58,4) 50 (40,0) 2 (1,6)	40 (52,6) 33 (43,4) 3 (4,0)	7 (58,4) 4 (33,3) 1 (8,3)
Длительность в ОРИТ и на ИВЛ, сут медиана (мин – макс)	2 (1–15)	3 (1–14)	3 (2–8)
АСТ/АЛТ, Ед/мл медиана (мин – макс)	40 (11–308)	45 (15–492)	57 (33–511)
Билирубин, мкмоль/л медиана (мин – макс)	11 (3–55)	13 (2–39)	13 (4–25)
Na, ммоль/л медиана (мин – макс)	150 (130–190)	151 (132–172)	153 (135–200)
Холодовая ишемия, мин медиана (мин – макс)	400 (205–690)	420 (220–763)	420 (315–736)
Категория доноров СД, n (%) ДРК, n (%) ДВР, n (%)	13 (10,4) 78 (62,4) 34 (27,2)	4 (5,3) 37 (48,7) 35 (46,0)	0 (0) 7 (58,4) 5 (41,6)

Таблица 3. Демографическая характеристика реципиентов печени в группах «без РДТ», «ОРДТ» и «ПНФТ»

Параметр	Группы наблюдений		
	"без РДТ", n = 125 (58,7%)	"ОРДТ", n = 76 (35,7%)	"ПНФТ", n = 12 (5,6%)
Возраст реципиента, годы медиана (мин – макс)	46 (10–66)	43 (12–63)	39 (18–76)
Мужской пол, n (%)	65 (52,0)	24 (31,6)	3 (25,0)
ИМТ, кг/м ² медиана (мин – макс)	24 (16–38)	22 (15–32)	22 (16–36)
MELD, баллы медиана (мин – макс)	17 (8–39)	16 (8–40)	18 (10–34)

Статистически значимых различий между группами ни по одному из указанных параметров донора или реципиента установлено не было. В то же время наблюдались существенные различия между группами по характеристикам выполненных операций (табл. 4).

Таблица 4. Характеристика операций ОТП в группах «без РДТ», «РДТ» и «ПНФТ»

Параметр	Группы наблюдений		
	"без РДТ", n = 125 (58,7%)	"ОРДТ", n = 76 (35,7%)*	"ПНФТ", n = 12 (5,6%)
Длительность операции, мин медиана (мин – макс)	514 (247–852)	580 (320–930)*	592 (360–1040)*
Беспеченочный период, мин медиана (мин – макс)	53 (26–110)	57 (26–130)	57 (40–150)
Тепловая ишемия, мин медиана (мин – макс)	36 (19–81)	40 (20–80)	40 (35–60)*
Трансфузия эритроцитарной массы, мл медиана (мин – макс)	610 (0–5350)	948 (0–4962)*	2460 (210–5928)*†
Трансфузия СЗП, мл медиана (мин – макс)	2915 (0–16350)	3735 (0–18410)	7350 (1500–14770)*†
Реинфузия крови, мл медиана (мин – макс)	352 (0–4426)	351 (0–10811)	1400 (0–5861)*†
Повторная трансплантация, n (%)	3 (2,4)	6 (7,9)	4 (33,3)*†

* Статистически значимые различия (p < 0,05) при сравнении с группой «без РДТ».

† Статистически значимые различия (p < 0,05) при сравнении с группой «ОРДТ».

Как следует из табл. 4, в группах «ОРДТ», и особенно «ПНФТ», операции характеризовались максимальной продолжительностью и наибольшими объемами перелитой крови и ее компонентов, включая реинфузию аутокрови. Эта связь, по нашему мнению, носит двоякий характер в причинно-следственных отношениях. Можно утверждать, что сложные в техническом и анестезиологическом аспектах операции, сопровождающиеся массивной кровопотерей на этапе гепатэктомии (ретрансплантация в отдаленные сроки, предшествующие лапаротомии, перенесенные перитониты, исходно выраженная портальная гипертензия и коагулопатия, тромбоз воротной вены) ассоциированы с РДТ и ПНФТ. При таких нестандартных осложненных операциях реперфузия часто происходит на фоне нестабильной гемодинамики (гипотензия), анемии и выраженных метаболических расстройств, чем усугубляют ИРП трансплантата. С другой стороны, даже при стандартно выполненной гепатэктомии отсутствие немедленной функции исходно субоптимального трансплантата (дефицит факторов свертывания и фибринолиз) после реперфузии может усугублять коагулопатию и

усиливать кровотечение, что требует массивных гемотрансфузий и пролонгирует операцию.

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе «ПНФТ» в трети случаев были выполнены ретрансплантации исходно крайне тяжелым больным.

Факторы риска ранней дисфункции трансплантата

В качестве потенциальных факторов риска РДТ рассматривали все параметры донора, реципиента и операции ОТП, приведенные в табл. 2–4. В этой части исследования группы «ОРДТ» и «ПНФТ» были объединены в группу «РДТ», которая сравнивалась с группой «без РДТ». Результаты однофакторного анализа приведены в табл. 5.

Таблица 5. Сравнение параметров реципиента, донора и особенностей операции в группах «без РДТ» и «РДТ». Результаты однофакторного анализа

Параметр	Группы наблюдений		P
	"без РДТ" (n = 125)	"РДТ" (n = 88)	
<i>Параметры реципиента</i>			
Возраст, годы	46 (10–66)	42 (12–67)	0,3407
Женский пол	49%	69%	0,0030
ИМТ, кг/м ²	24 (16–38)	22 (15–36)	0,0223
MELD, баллы	17 (8–39)	17 (8–40)	0,7347
<i>Параметры донора</i>			
Возраст, годы	38 (18–69)	40 (18–71)	0,5726
Женский пол	18%	16%	0,8530
Причина смерти			
ЧМТ	59%	53%	0,4861
ОНМК	39%	42%	
Другая	2%	5%	
Длительность в ОРИТ и на ИВЛ, сут	2 (1–15)	3 (1–14)	0,0026
АСТ/АЛТ, Ед/мл	40 (11–308)	48 (15–511)	0,1075
Билирубин, мкмоль/л	11 (3–55)	13 (2–39)	0,3232
Na, ммоль/л	150 (130–190)	151 (132–200)	0,1567
Холодовая ишемия, мин	400 (205–690)	420 (220–763)	0,0613
Категория			
СД	10%	5%	
ДРК	63%	50%	
ДВР	27%	45%	0,0056
<i>Параметры операции</i>			
Продолжительность, мин	514 (214–852)	580 (320–1040)	0,0079
Беспеченочный период, мин	53 (26–110)	57 (26–150)	0,1347
Тепловая ишемия, мин	36 (19–81)	40 (20–80)	0,0261
Трансфузия эритроцитарной массы, мл	610 (0–5350)	960 (0–5928)	0,0054
Трансфузия СЗП, мл	2915 (0–16350)	3750 (0–18410)	0,1202
Реинфузия крови, мл	352 (0–4426)	360 (0–10811)	0,6722
Ретрансплантация	2%	11%	0,0091

По результатам однофакторного анализа оказалось, что в объединенной группе «РДТ» было больше женщин, пациенты имели меньший ИМТ. Тяжесть состояния реципиента, определенная по шкале MELD, не различалась между группами «без РДТ» и «РДТ».

При анализе донорских характеристик установлено, что доноры группы «РДТ» дольше находились в ОРИТ и на ИВЛ, а также чаще относились к категории ДВР.

Важно отметить, что установлены значительные различия между двумя группами по взаимосвязанным характеристикам собственно операции ОТП: продолжительность операции, время тепловой ишемии, объем гемотрансфузии и выполнение повторной трансплантации печени.

Далее в многомерную модель логистической регрессии были включены переменные, показавшие при однофакторном анализе различия между группами «без РДТ» и «РДТ» с уровнем значимости $p < 0,2$. К ним относятся: женский пол реципиента, ИМТ реципиента, длительность нахождения донора в ОРИТ и на ИВЛ, уровень аминотрансфераз донора, уровень натрия плазмы донора, холодовая ишемия, ДВР, длительность операции, беспеченочный период, тепловая ишемия, трансфузия эритроцитарной массы, трансфузия СЗП, повторная трансплантация.

Для всех непрерывных переменных, показавших значимость при однофакторном анализе, с целью установления пороговых значений был проведен ROC-анализ, результаты которого представлены в табл. 6.

Таблица 6. Пороговые значения непрерывных параметров. Результаты ROC-анализа

Параметр	Пороговое значение	Чувствительность, % / специфичность, %
ИМТ реципиента, кг/м ²	< 23	56/64
Длительность донора в ОРИТ, сут	> 2	67/56
АСТ/АЛТ донора, Ед/мл	> 40	69/45
Na донора, ммоль/л	> 145	85/29
Холодовая ишемия, ч	> 8	74/40
Продолжительность операции, ч	> 9,5	57/67
Беспеченочный период, мин	> 55	60/55
Тепловая ишемия, мин	> 40	57/60
Трансфузия эритроцитарной массы, мл	> 740	61/61
Трансфузия СЗП, мл	> 3000	62/51

Полученные пороговые значения характеризуются наилучшими соотношениями чувстви-

тельности и специфичности. Параметры, показавшие свою статистическую значимость при многофакторном анализе, т.е. которые являются факторами риска развития РДТ, а также отношение шансов (ОШ), 95% ДИ и уровень значимости p представлены в табл. 7.

Таблица 7. Факторы риска развития РДТ. Результаты многофакторного анализа

Фактор	ОШ	95% ДИ	P
Повторная трансплантация	6,3	2,4–16,6	0,0030
Длительность донора в ОРИТ > 2 сут	4,4	1,7–11,4	0,0020
ДВР	2,4	1,1–6,4	0,0421
Продолжительность операции > 9,5 ч	3,6	1,4–9,4	0,0102
Холодовая ишемия > 8 ч	2,5	1,1–6,4	0,0490

Факторы риска первично нефункционирующего трансплантата

Для идентификации возможных факторов риска отсутствия функции трансплантата печени рассмотрены две группы наблюдений: «ОРДТ» ($n = 76$) и «ПНФТ» ($n = 12$). Проведено сравнение параметров доноров, реципиентов и особенностей операции, результаты однофакторного анализа представлены в табл. 8.

Статистически значимых различий между группами по параметрам доноров и реципиентов получено не было. В многомерную модель логистической регрессии были включены переменные, которые при однофакторном анализе показали значимость $p < 0,2$, к ним относятся: трансфузия эритроцитарной массы, трансфузия СЗП, реинфузия крови, повторная трансплантация.

Для всех непрерывных переменных, показавших значимость при однофакторном анализе, с целью установления пороговых значений был проведен ROC-анализ (табл. 9).

При многофакторном анализе статистическую значимость в прогнозировании ПНФТ не показал ни один из параметров, включенных в модель. Тем не менее факторами, предрасполагающими к ПНФТ, следует считать повторную трансплантацию и большие объемы трансфузии эритроцитарной массы (более 2200 мл), СЗП (более 7200 мл), а также объем реинфузии крови более 900 мл.

Влияние РДТ и ПНФТ на исходы трансплантации

В раннем послеоперационном периоде (до 42 суток после трансплантации) умерли 16 реципиентов (7,8%), из них 11 (68,8%) в связи с наличием

Таблица 8. Сравнение параметров реципиента, донора и особенностей операции в группах «ОРДТ» и «ПНФТ». Результаты однофакторного анализа

Параметр	Группы наблюдений		P
	"ОРДТ" (n = 76)	"ПНФТ" (n = 12)	
<i>Параметры реципиента</i>			
Возраст, годы	43 (12–63)	39 (18–67)	0,5123
Женский пол	67%	75%	0,7449
ИМТ, кг/м ²	22 (15–32)	22 (16–36)	0,3631
MELD, баллы	16 (8–40)	18 (10–34)	0,6012
<i>Параметры донора</i>			
Возраст, годы	40 (18–71)	41 (21–56)	0,6762
Женский пол	16%	17%	1,0000
Причина смерти			
ЧМТ	53%	59%	0,7649
ОНМК	43%	33%	
Другая	4%	8%	
Длительность в ОРИТ, сут	3 (1–14)	3 (2–8)	0,8846
АСТ/АЛТ, Ед/мл	45 (15–492)	57 (33–511)	0,3809
Билирубин, мкмоль/л	12 (2–39)	13 (4–25)	0,6927
Na, ммоль/л	151 (132–175)	153 (135–200)	0,8652
Холодовая ишемия, мин	420 (220–763)	420 (315–736)	0,7962
Категория			
СД	5%	0%	1,0000
ДРК	49%	58%	
ДВР	46%	42%	
<i>Параметры операции</i>			
Длительность, мин	580 (320–930)	592 (360–1040)	0,5626
Беспеченочный период, мин	57 (26–130)	57 (40–150)	0,4663
Тепловая ишемия, мин	40 (20–80)	40 (35–60)	0,2728
Трансфузия эритроцитарной массы, мл	948 (0–4962)	2460 (210–5928)	0,0277
Трансфузия СЗП, мл	3735 (0–18410)	7350 (1500–14733)	0,0796
Реинфузия крови, мл	352 (0–10811)	1399 (0–5861)	0,0025
Повторная трансплантация	8%	33%	0,0275

Таблица 9. Пороговые значения непрерывных параметров. Результаты ROC-анализа

Параметр	Пороговое значение	Чувствительность, % / специфичность, %
Трансфузия эритроцитарной массы, мл	> 2200	64/91
Трансфузия СЗП, мл	> 7200	55/94
Реинфузия крови, мл	> 900	73/85

ем ПНФТ и последующим развитием синдрома полиорганной недостаточности – СПОН (табл. 10). В 3 наблюдениях по причине ПНФТ были выпол-

нены ретрансплантации, однако все больные погибли в связи с повторным ПНФТ (n = 1) или прогрессирующим СПОН (n = 2). У остальных 5 умерших от других причин также имела место РДТ. В группе больных «без РДТ» летальных исходов и ретрансплантаций в указанные сроки не наблюдалось.

Таблица 10. Причины летальных исходов в течение первых 42 суток после ОТП

Причина смерти	N
ПНФТ	11
РДТ, тромбоз печеночной артерии	1
РДТ, кровотечение из ВРВП	1
РДТ, неврологические осложнения (ОНМК, ЦПМ)	2
РДТ, молниеносный сепсис	1

Примечание: ВРВП – варикозно-расширенные вены пищевода; ЦПМ – центральный pontинный миелолиз.

Основными проявлениями ПНФТ уже в первые 24–48 часов после операции, как правило, были быстрый рост активности аминотрансминаз и уровня билирубина, тяжелый дефицит печеночных факторов свертывания, продолжающееся коагулопатическое кровотечение, гипогликемия, высокие уровни лактата в венозной крови (более 4,0 ммоль/л с тенденцией к росту), а также нестабильность гемодинамики, невозможность отлучения от ИВЛ или реинтубация, прогрессирование энцефалопатии и кома, острая почечная недостаточность. Данное состояние диагностировали посредством динамической комплексной оценки всех клинических и лабораторных показателей, а также трендов их развития. Окончательный диагноз ПНФТ может быть затруднен и временно отсрочен в некоторых случаях из-за «маскирующего» эффекта выполняемых мероприятий интенсивной терапии.

Все реципиенты с ПНФТ потребовали проведения продолженной ИВЛ (до момента смерти или ретрансплантации), заместительной почечной терапии (постоянная вено-венозная гемофильтрация, альбуминовый диализ), массивных плазмо- и гемотрансфузий, введения комплекса факторов свертывания, а также применения высоких и (или) нарастающих дозировок вазопрессоров (норадреналин). Четырём больным в 1-е–3-и сутки после операции были выполнены релапаротомии в связи с продолжающимся кровотечением.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, смерть 8 больных с ПНФТ наступила на 1-е, 3-и, 4-е, 5-е, 7-е, 12-е, 19-е и 21-е сутки после

трансплантации. Первые двое из них изначально не подлежали ретрансплантации из-за крайне нестабильной гемодинамики и глубины комы. У остальных 6 реципиентов были определены показания к urgentной ретрансплантации, которая не была проведена из-за отсутствия донора, и смерть наступила на фоне прогрессирования СПОН и присоединения системной инфекции.

Особо следует подчеркнуть, что у этих 8 больных только 3 трансплантации были технически стандартными, а у 5 пациентов операции проходили с большими техническими трудностями (3 ретрансплантации в отдаленные сроки, 2 первичные трансплантации после ранее перенесенных обширных вмешательств на органах брюшной полости) и характеризовались необычно массивной кровопотерей, нестабильной гемодинамикой и продолжительным временем ишемии трансплантата и оперативного вмешательства. Кроме того, по шкале MELD реципиенты относились к группе высокого риска. Эти наблюдения свидетельствуют о ведущем вкладе факторов реципиентов и операционных факторов в происхождение ПНФТ при строгом отборе доноров.

Трем больным с ПНФТ были осуществлены ретрансплантации на 2-е, 20-е и 21-е сутки, после которых их смерть последовала через 2, 21 и 18 суток соответственно вследствие прогрессирования уже имеющейся ПОН и сепсиса, повторного ПНФТ в одном наблюдении. Анализируя ретроспективно этот отрицательный опыт, можно говорить о превышении показаний к ретрансплантации в первом случае (крайне нестабильная гемодинамика и запредельные метаболические нарушения) и ее запоздалом выполнении в двух других наблюдениях.

В этой связи большой интерес вызывает недавно опубликованное исследование эссенской группы [17]. Целью данного исследования было оценить и выявить факторы, способствующие выживаемости пациентов и трансплантатов при РДТ с активностью трансаминаз более 5000 Ед/л через 24 часа после трансплантации. Из 917 взрослых больных, перенесших ОТП, у 64 (7,0%) был выявлен такой подъем. Из них у пациентов с посттрансплантационными (через 24 часа) баллами по MELD 31 и более 30-дневная и годичная выживаемость составили 21,4%, в то время как у пациентов с посттрансплантационными баллами по MELD менее 31 те же показатели составили 80% и 71,8% соответственно ($p < 0,001$). Использование показателя MELD через 24 часа после ОТП, по мнению авторов, позволяет транс-

плантологам объективно определить необходимость выполнения ретрансплантации, а не ожидать восстановления функции трансплантата.

Таким образом, РДТ и особенно ПНФТ являются наиболее грозным и жизнеугрожающим осложнением ОТП, а также достоверным независимым предиктором неблагоприятного исхода трансплантации в раннем послеоперационном периоде. Поэтому особую важность приобретают ранняя дифференциальная диагностика ОРДТ и ПНФТ и своевременное принятие решения о ретрансплантации.

Отдаленные результаты

В группе пациентов с «РДТ» отдаленные результаты оказались существенно хуже, причем исключительно за счет ранних потерь трансплантатов и летальных исходов (рис. 1).

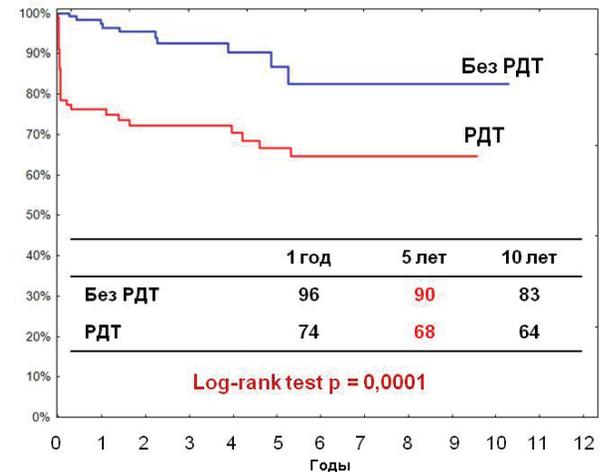


Рис. 1. Выживаемость трансплантатов в группах «без РДТ» и «РДТ». Учтены 2 конечные точки: смерть реципиента и ретрансплантация

Однако у большинства пациентов с РДТ (86%) дисфункция носила обратимый характер и не влияла на выживаемость (рис. 2).

Несмотря на то, что развитие РДТ и ПНФТ – процесс многофакторный, качество донора печени оказывает существенное влияние на исход трансплантации (рис. 3).

Заключение

РДТ, включающая ОРДТ и ПНФТ, как показали наши данные, полностью согласующиеся с литературными, сопровождается высокими летальностью и частотой ранних потерь трансплантата, а также является основным показанием к ретрансплантации в раннем периоде после

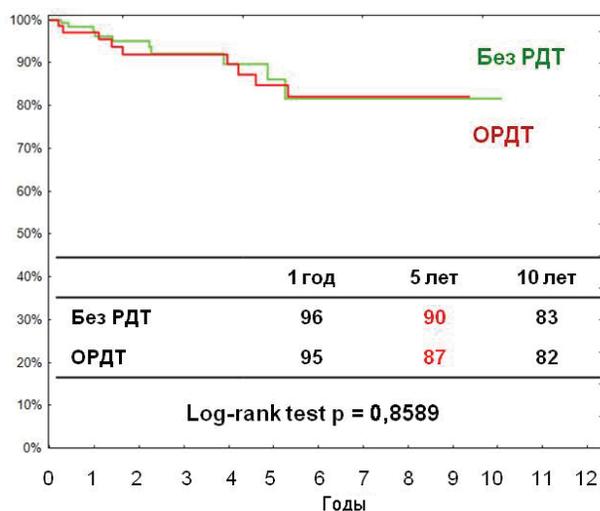


Рис. 2. Выживаемость трансплантатов в группах «без РДТ» и «ОРДТ». Учтены 2 конечные точки: смерть реципиента и ретрансплантация

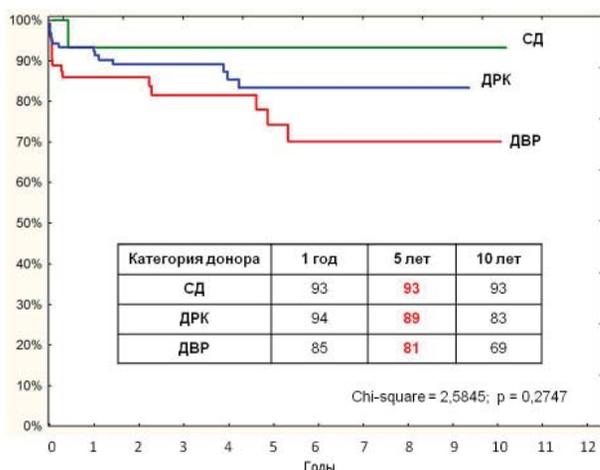


Рис. 3. Выживаемость трансплантатов в зависимости от категории донора. Учтены 2 конечные точки: смерть реципиента и ретрансплантация

ОТП. Факторы риска развития РДТ хорошо известны и подтверждены в нашем исследовании. К наиболее значимым из них относятся:

- ретрансплантация;
- ДВР;
- продолжительность операции более 9,5 часа;
- холодовая ишемия трансплантата более 8 часов.

В реальной клинической практике, учитывая, что большинство доноров имеют расширенные критерии (57,3%) и даже относятся к категории высокого риска (34,7%), особое внимание должно быть уделено модифицируемым факторам: профилактике и коррекции гипернатриемии у

донора в процессе кондиционирования, максимальному сокращению периода холодовой ишемии трансплантата, минимизации кровопотери и продолжительности вмешательства при ОТП, исключению, по возможности, сочетания донорских, реципиентских и операционных рисков.

Стратификация донора в группу высокого риска не должна рассматриваться как абсолютное противопоказание к использованию его печени для трансплантации, но требует особого внимания при выборе реципиента для того, чтобы максимально сократить время холодовой ишемии и обеспечить максимально кровосберегающее проведение операции. Не следует, например, использовать таких доноров для сплит-трансплантаций или выполнения ретрансплантаций в отдаленном периоде. Показания к такой ретрансплантации должны устанавливаться планомерно и заблаговременно, а не в ургентном порядке, для того, чтобы имелась возможность подбора оптимального трансплантата.

Факторы, ответственные за развитие ПНФТ, как наиболее тяжелой и необратимой степени РДТ, в нашем исследовании со статистической значимостью установлены не были, возможно, в связи с малым количеством наблюдений. Однако можно полагать, что указанные инструменты профилактики РДТ должны снижать и риск ПНФТ.

Параметры доноров и реципиентов существенно не изменялись на протяжении 11 лет существования программы ОТП. Очевидно, что значимый вклад в развитие РДТ/ПНФТ вносят особенности проведения операции (опыт хирурга, хирургический анамнез реципиента, выбор техники имплантации, трансфузиологическая тактика, особенности анестезии и интенсивной терапии). Эти факторы претерпели существенную модификацию от начала программы до сегодняшнего дня. На момент написания статьи 31.12.2015 выполнены 270 ОТП (по периодам: в 2004–2009 гг. – 67; в 2010–2012 гг. – 70; в 2013–2015 гг. – 133). Ежегодное увеличение количества операций сопровождалось двукратным уменьшением объема использования компонентов и препаратов крови (рис. 4) и значимым снижением частоты ОРДТ, ПНФТ и летальности (рис. 5).

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что при манифестации тяжелой (экстремальной) РДТ, требующей проведения всего описанного комплекса мер интенсивной терапии, в максимально короткие сроки должен быть получен ответ на главный вопрос: обратимо ли это состо-

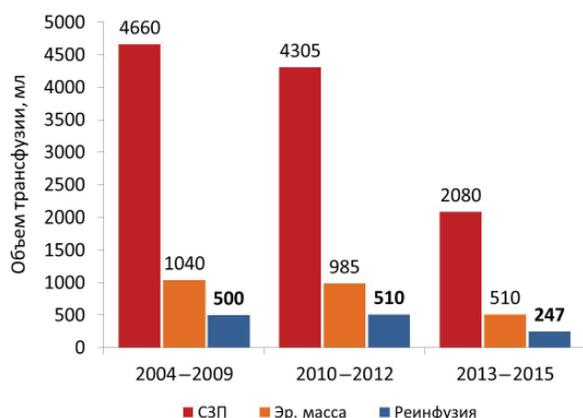


Рис. 4. Динамика объемов интраоперационного использования компонентов крови и реинфузии по периодам программы ОТП

яние и насколько urgently требуется ретрансплантация? Использование для этой цели только критериев ПНФТ по UNOS может оказаться недостаточным на фоне коррекции расстройств метаболизма и свертывающей системы крови современными методами интенсивной терапии, включая экстракорпоральное органозамеще-

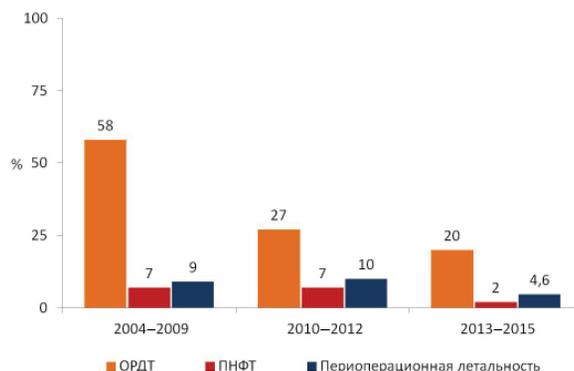


Рис. 5. Динамика частоты ОРДТ, ПНФТ и летальных исходов по периодам программы ОТП

ние. Интересно отметить, что у всех пациентов с ПНФТ в нашей серии наблюдений, которым показатель MELD был определен ретроспективно, он имел значения более 31. Будущие проспективные исследования должны развивать и оптимизировать объективные критерии выбора правильной тактики.

Литература

- Merion, R.M. Current status and future of liver transplantation / R.M. Merion // *Semin. Liver Dis.* – 2010. – Vol. 30, N. 4. – P. 411–421.
- Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году. VII сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, Я.Г. Мойсюк, С.М. Хомяков // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2015. – № 2. – С. 7–22.
- Waitlist mortality decreases with increased use of extended criteria donor liver grafts at adult liver transplant centers / N.R. Barshes, I.B. Horwitz, L. Franzini [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2007. – Vol. 7, N. 5. – P. 1265–1270.
- Extended-donor criteria liver allografts / B. Alkofer, B. Samstein, J.V. Guarrera [et al.] // *Semin Liver Dis.* – 2006. – Vol. 26, N. 3. – P. 221–233.
- Busuttil, R.W. The utility of marginal donors in liver transplantation / R.W. Busuttil, K. Tanaka // *Liver Transpl.* – 2003. – Vol. 9, N. 7. – P. 651–663.
- Merion, R.M. How can we define expanded criteria for liver donors? / R.M. Merion, N.P. Goodrich, S. Feng // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 45, N. 4. – P. 484–488.
- Attia, M. The marginal liver donor – an update / M. Attia, M.A. Silva, D.F. Mirza // *Transpl. Int.* – 2008. – Vol. 21, N. 8. – P. 713–724.
- The difficulty in defining extended donor criteria for liver grafts: The Eurotransplant experience / G.R. Silberhumer, A. Rahmel, V. Karam [et al.] // *Transpl. Int.* – 2013. – Vol. 26, N. 10. – P. 990–998.
- Pinna, A. D. Bridge Too Far: We Have Overstepped the Line for Extended Deceased Donors / A.D. Pinna, F. Neri, M.A. Ravaoli // *Liver Transpl.* – 2014. – Vol. 20, suppl. 2. – P. S6–S8.
- Fondevila, C. A. Bridge Too Far: We Have Not Overstepped the Line for Extended Deceased Donors / C.A. Fondevila // *Liver Transpl.* – 2014. – Vol. 20, suppl. 2. – P. S9–S13.
- A proposal to grade the severity of early allograft dysfunction after liver transplantation / P. Salvalaggio, R.C. Afonso, G. Felga [et al.] // *Einstein.* – 2013. – Vol. 11, N. 1. – P. 23–31.
- The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality / D.E. Shaubel, C.S. Sima, N.P. Goodrich [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2008. – Vol. 8, N. 2. – P. 419–425.
- A Score Model for the Continuous Grading of Early Allograft Dysfunction Severity / E. Pareja, M. Cortes, D. Hervas [et al.] // *Liver Transpl.* – 2015. – Vol. 21, N. 1. – P. 38–46.
- Early allograft dysfunction after liver transplantation: definition and predictors of outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database / M. Deschenes, S.H. Belle, R.A. Krom [et al.] // *Transplantation.* – 1998. – Vol. 66, N. 3. – P. 302–310.

15. Chen, X.B. Primary graft dysfunction after liver transplantation / X.B. Chen, M.Q. Xu // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2014. – Vol. 13, N. 2. – P. 125–137.

16. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors / K.M. Olthoff, L. Kulik, B. Samstein [et al.] // *Liver Transpl.* – 2010. – Vol. 16, N. 8. – P. 943–949.

17. MELD at POD 1 as a predictor of outcome in liver allografts with peak AST >5000 U/l / D.P. Hoyer, G.C. Sotiropoulos, F.H. Saner [et al.] // *Transpl. Int.* – 2014, Vol. 27. – 1285–1293.

18. Deschenes, M. Early allograft dysfunction: causes, recognition, and management / M. Deschenes // *Liver Transpl.* – 2013. – Vol. 19, suppl 2. – P. S6–S8.

19. Погребниченко, И.В. Эффективное использование печени мультиорганного донора для трансплантации / И.В. Погребниченко: автореф. дис. ... канд. мед. наук / ФНЦТИО им. В.И. Шумакова. – М., 2014. – 29 с.

20. United Network For Organ Sharing. United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. – 2014. – Режим доступа: www.unos.org.

References

1. Merion R.M. Current status and future of liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 2010; 30 (4): 411–421.

2. Gautier S.V., Moysyuk Ya.G., Khomyakov S.M. Donorstvo i transplantatsiya organov v Rossiyskoy Federatsii v 2014 godu. VII soobshchenie registra Rossiyskogo transplantologicheskogo obshchestva [Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2014. VII Post of Russian Transplant Society register]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2015; 2: 7–22. (In Russian).

3. Barshes N.R., Horwitz I.B., Franzini L., et al. Waitlist mortality decreases with increased use of extended criteria donor liver grafts at adult liver transplant centers. *Am J Transplant.* 2007; 7 (5): 1265–1270.

4. Alkofer B., Samstein B., Guarrera J.V., et al. Extended-donor criteria liver allografts. *Semin Liver Dis.* 2006; 26 (3): 221–233.

5. Busuttil R.W., Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003; 9 (7): 651–663.

6. Merion R.M., Goodrich N.P., Feng S. How can we define expanded criteria for liver donors? *J Hepatol.* 2006; 45 (4): 484–488.

7. Attia M., Silva M.A., Mirza D.F. The marginal liver donor – an update. *Transpl Int.* 2008; 21 (8): 713–724.

8. Silberhumer G.R., Rahmel A., Karam V., et al. The difficulty in defining extended donor criteria for liver grafts: The Eurotransplant experience. *Transpl Int.* 2013; 26 (10): 990–998.

9. Pinna A.D., Neri F., Ravaioli M.A. Bridge Too Far: We Have Overstepped the Line for Extended Deceased Donors. *Liver Transpl.* 2014; 20 Suppl 2: S6–S8.

10. Fondevila C.A. Bridge Too Far: We Have Not Overstepped the Line for Extended Deceased Donors. *Liver Transpl.* 2014; 20 Suppl 2: S9–S13.

11. Salvalaggio P., Afonso R.C., Felga G., et al. A proposal to grade the severity of early allograft dysfunction after liver transplantation. *Einstein.* 2013; 11 (1): 23–31.

12. Shaubel D.E., Sima C.S., Goodrich N.P., et al. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant.* 2008; 8 (2): 419–425.

13. Pareja E., Cortes M., Hervas D., et al. A Score Model for the Continuous Grading of Early Allograft Dysfunction Severity. *Liver Transpl.* 2015; 21 (1): 38–46.

14. Deschenes M., Belle S.H., Krom R.A., et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation: definition and predictors of outcome. National Institute of

Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Transplantation.* 1998; 66 (3): 302–310.

15. Chen X.B., Xu M.Q. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014; 13 (2): 125–137.

16. Olthoff K.M., Kulik L., Samstein B., et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010; 16 (8): 943–949.

17. Hoyer D.P., Sotiropoulos G.C., Saner F.H., et al. MELD at POD 1 as a predictor of outcome in liver allografts with peak AST >5000 U/l. *Transpl Int.* 2014; 27: 1285–1293.

18. Deschenes M. Early allograft dysfunction: causes, recognition, and management. *Liver Transpl.* 2013; 19 Suppl 2: S6–S8.

19. Pogrebниченко I.V. *Effektivnoe ispol'zovanie pecheni mul'tiorgannogo donora dlya transplantatsii: dis. ... kand. med. nauk* [Effective use of multi organ donor liver transplantation. Cand. med. sci. diss.]. FNTsTIO im VI Shumakova. Moscow, 2014. 29 p. (In Russian).

20. United Network For Organ Sharing. United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. 2014. Available at: www.unos.org.