

Морфологическая оценка трансплантата печени: роль экспресс-биопсии

М.С. Новрузбеков, О.Д. Олисов, В.А. Гуляев, К.Н. Луцык, Е.И. Рябоштанова,
А.С. Тертычный, О.Ф. Вострикова, А.С. Роженов

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

Контактная информация: Мурад Сафтарович Новрузбеков, к.м.н., заведующий научным отделом трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия, e-mail: N.M.S@bk.ru

Дата поступления статьи: 12.10.2016

Резюме. Трансплантация печени с распространенным стеатозом чревата тяжелой печеночной недостаточностью и высокой летальностью. Изучена роль экспресс-биопсии в дооперационной оценке печеночного трансплантата.

Материал и методы. Исследование основано на результатах 341 ортотопической трансплантации печени (ОТП). Пациенты были распределены на две группы: первая группа – 163 реципиента, у которых была выполнена экспресс-биопсия печени; вторая группа (сравнения) – 178 больных, у которых срочное гистологическое исследование не проводили. Критерием отказа от трансплантата были макростеатоз более 50% паренхимы трансплантата, грубые структурные изменения печени и наличие массивных некрозов.

Результаты. Частота тяжелого ишемического реперфузионного повреждения (ИРП), первичной тяжелой дисфункции трансплантата и первичный нефункционирующий трансплантат в первой группе встречались статистически значимо реже, чем в группе сравнения. Статистически значимых различий в группах по продолжительности холодовой ишемии трансплантата не выявлено.

Выводы: срочное гистологическое исследование позволяет предотвратить возникновение таких жизнеугрожающих осложнений ОТП, как тяжелое ИРП и первично нефункционирующий или плохо функционирующий трансплантат.

Ключевые слова: трансплантация печени, реперфузионное повреждение, жировой стеатоз, функция трансплантата.

The role of hepatic biopsy in liver graft evaluation during liver procurement

M.S. Novruzbekov, O.D. Olisov, V.A. Gulyaev, K.N. Lutsyk, E.I. Ryaboshtanova,
A.S. Tertychnyy, O.F. Vostrikova, A.S. Rozhenkov

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

Correspondence to: Murad S. Novruzbekov, Cand.Med.Sci., Head of the Scientific Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia, e-mail: N.M.S@bk.ru

Received: 12 October 2016

Abstract. Using a steatotic graft in liver transplantation (LT) can lead to a poor function and high mortality. The role of the rapid liver graft biopsy processing was studied. The liver grafts of potential donors were assessed for hepatic steatosis.

Material and methods. The study included 341 cases of cadaveric donor liver transplantations. Patients were divided in two groups: the study group where the rapid graft biopsy processing was performed (n=163) and the comparison group (n=178) without biopsy processing. Livers with macrosteatosis of over 50% of graft parenchyma or with severe necrosis and structural damage were discarded.

Results. The rates of ischemic reperfusion injury (IRI), initial poor graft function (IPGF), and primary graft non-function (PNF) were significantly lower in the study group. There were no significant differences between two groups in cold ischemia time.

Conclusion: rapid histological examination provides a useful tool to avoid life threatening LT complications such as severe IRI, IPGF, and PNF.

Keywords: liver transplantation, reperfusory injury, steatosis, graft function.

Трансплантация печени – единственный метод радикального лечения больных с терминальными стадиями диффузных и ряда очаговых заболеваний печени. Несмотря на очевидный рост количества ежегодно выполняемых операций, потребности Листа ожидания реализуются не более чем на одну треть. Острейший дефицит донорских органов инициировал поиски новых решений проблемы органного донорства. В настоящее время донорский пул может быть существенно увеличен за счет трансплантации фрагмента печени, например, при родственном донорстве или сплит-трансплантации. Однако в практике трансплантологии более вероятен и чаще осуществим другой путь – использование органов от доноров с так называемыми расширенными критериями. Вместе с тем известно, что пересадка органов от доноров с расширенными критериями сопровождается повышенным риском осложнений, вплоть до полного отсутствия функции трансплантата [1–4]. Одним из важнейших факторов, определяющих первичную функцию трансплантата печени, является выраженность ее жировой дистрофии [5, 6]. Предложенные принципы визуальной оценки органа следует отнести к субъективным методам, что в свою очередь может привести как к гипердиагностике, так и к недостаточной критической оценке органа [7]. Иными словами, метод визуальной оценки в ряде случаев может как способствовать необоснованному отказу от изъятия донорской печени, так и подвергать колоссальному риску жизнь реципиента в случае ошибочной трактовки качества трансплантата.

Цель данного исследования: изучить роль срочного морфологического анализа в оценке качества печени, планируемой к пересадке.

Материал и методы. Исследование основано на ретроспективном анализе результатов ортотопической трансплантации трупной печени, выполненной у 341 больного в период с ноября 2000 г. по декабрь 2015 г. Больные были распределены на две группы относительно метода оценки качества потенциального донорского органа.

Первую группу больных (n=178, или 52,2%) составили реципиенты, оперированные в период с 2000 г. по октябрь 2011 г., у которых оценку донорской печени осуществляли по совокупности результатов объективных (общеклинических, лабораторных, инструментальных) методов обследования и данных визуальной оценки потенциального донорского органа.

Вторую группу больных составили пациенты (n=163, или 47,8%), оперированные в период с октября 2011 г. по декабрь 2015 г., у которых помимо указанных методов в оценке донорской печени использовали срочное морфологическое исследование трансплантата.

Биопсию выполняли до начала холодовой перфузии, биоптат получали путем иссечения фрагмента ткани из III сегмента печени. Полученный образец печеночной ткани тотчас погружали в 10% раствор формалина, после чего отправляли на срочное гистологическое исследование. Окраску препаратов проводили гематоксилин-эозиновым методом с использованием гематоксилина Гарриса для срочного гистологического исследования (Bio-Optika, Италия), что позволило сократить время его проведения. Для выявления липидов применяли краситель жировой красный (Bio-Optika, Италия) с использованием стандартизированной методики окрашивания. Холодовую перфузию трансплантата осуществляли только после получения гистологического заключения.

Основными параметрами, анализируемыми при морфологическом исследовании, были сохранность гистоархитектоники печени, наличие или отсутствие грубых структурных изменений, наличие или отсутствие мелко- и крупнокапельного стеатоза и его распространенность относительно площади биоптата в процентном выражении.

Критериями отказа от донорского органа являлись грубые нарушения архитектоники печени и (или) крупнокапельная жировая дистрофия свыше 50% паренхимы трансплантата, выявленные при экспресс-биопсии. При отсутствии грубых морфологических изменений допустимой степенью жировой дистрофии считали крупнокапельный стеатоз распространенностью до 50% паренхимы трансплантата.

В послеоперационном периоде качество трансплантата оценивали по функциональной состоятельности печени и степени ИРП. Тяжесть ИРП классифицировали в соответствии с уровнем ферментемии, пики которой регистрировались в течение первой послеоперационной недели. Подъем активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) менее 1000 Ед/л рассматривали как ИРП легкой степени тяжести, от 1000 до 2500 Ед/л – средней степени. Показатели АЛТ, превышающие уровень 2500 ЕД/л, относили к тяжелому ИРП.

Статистический анализ осуществляли с использованием пакета Statistica 10.0 с применением методов описательной статистики, критери-

ев – χ^2 и t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Возраст доноров варьировал от 18 до 69 лет, средние показатели составили $39,7 \pm 11,5$ года. В 77 наблюдениях (22,8%) из 341 (100%) доноры были старше 50 лет. Продолжительность холодовой ишемии трансплантата варьировала от 180 до 810 минут, а ее средние показатели были равны 444 ± 108 минут. Средние показатели распространенности крупнокапельной жировой дистрофии составили $16 \pm 14\%$, варьируя от 0 до 50% (рис. 1).

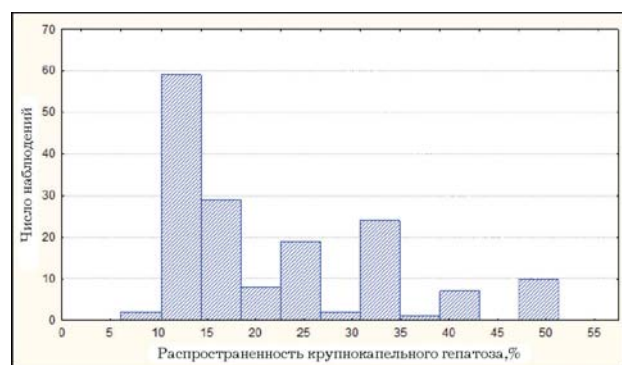


Рис. 1. Распределение результатов гистологического исследования в зависимости от степени жировой дистрофии в биоптате донорской печени

При ретроспективном анализе динамики послеоперационных показателей АЛТ установлено, что в группе пациентов с предварительной гистологической оценкой трансплантата ИРП средней и тяжелой степеней регистрировались с меньшей частотой, чем в первой группе больных. Так, среди пациентов первой группы частота средней и тяжелой форм ИРП составила 24,7% и 12,9% соответственно, в то время как в группе больных с предварительной гистологической оценкой трансплантата эти показатели были равны 14,7% и 5,6%, различия в группах были статистически значимы (табл. 1).

Эти данные были подтверждены проведением t-теста, при котором средние показатели ферментемии для первой и второй групп больных составили 1312,6 и 775,6 Ед/л соответственно (рис. 2).

Необратимая печеночная недостаточность, развившаяся в раннем посттрансплантационном периоде, выявлена у 15 реципиентов (4,4%). Критическое нарушение функции печеночного

Таблица 1. Распределение больных в послеоперационном периоде в соответствии с тяжестью ишемического реперфузионного повреждения ($p = 0,001$)

Степень тяжести ИРП	Без экспресс-биопсии (n = 178)	Дооперационная экспресс-биопсия (n = 163)
Легкая (АЛТ менее 1000 Ед/л)	111 (62,4%)	130 (79,7%)
Средняя (АЛТ 1000–2500 Ед/л)	44 (24,7%)	24 (14,7%)
Тяжелая (АЛТ свыше 2500 Ед/л)	23 (12,9%)	9 (5,6)

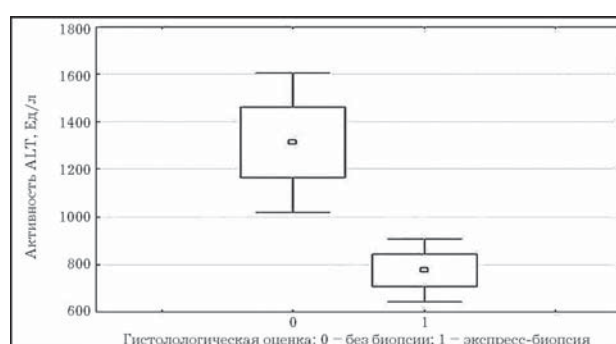


Рис. 2. Экспресс-биопсия и уровень ферментемии после ортотопической трансплантации печени ($p = 0,001$)

трансплантата коррелировало с тяжестью ИРП. Так, из 15 (100%) в 11 наблюдениях (73,3%) неудовлетворительной функции трансплантата (первично нефункционирующий трансплантат, первично плохо функционирующий трансплантат) имело место тяжелое ИРП (табл. 2).

Таблица 2. Влияние ишемического реперфузионного повреждения на функцию печеночного трансплантата ($p = 0,00005$)

Степень тяжести ИРП	Удовлетворительная функция печени	Тяжелая дисфункция печеночного трансплантата	Всего
Легкая (АЛТ менее 1000 Ед/л)	239 (99,1%)	2 (0,9%)	241 (100%)
Средняя (АЛТ 1000–2500 Ед/л)	66 (97%)	2 (3%)	68 (100%)
Тяжелая (АЛТ свыше 2500 Ед/л)	21 (65,7%)	11 (34,3%)	32 (100%)

При ретроспективном анализе установлено, что в группе пациентов с предоперационной гистологической оценкой трансплантата критическое нарушение функции печени встречалось статистически значимо реже, чем в первой

группе, и составило 0,6% и 7,8% соответственно (табл. 3).

Таблица 3. Роль дооперационного гистологического исследования в прогностической оценке функции трансплантата ($p = 0,001$)

Первичная функция трансплантата	ОТП без экспресс-биопсии (n = 178)	Дооперационная экспресс-биопсия печеночного трансплантата (n = 163)
Удовлетворительная	164 (92,2%)	162 (99,4%)
Первично нефункционирующий или плохо функционирующий трансплантат	14 (7,8%)	1 (0,6%)
Всего	178 (100%)	163 (100%)

Следует отметить, что в группе пациентов с предварительным гистологическим исследованием донорской печени не было ни одного случая критической печеночной недостаточности органа, полученного от доноров старшей возрастной группы (старше 50 лет).

Показатели продолжительности холодовой ишемии у пациентов из группы с экспресс-биопсией и группы сравнения составил 403 ± 103 и 444 ± 112 минут соответственно, статистически значимых различий в группах выявлено не было (рис. 3).

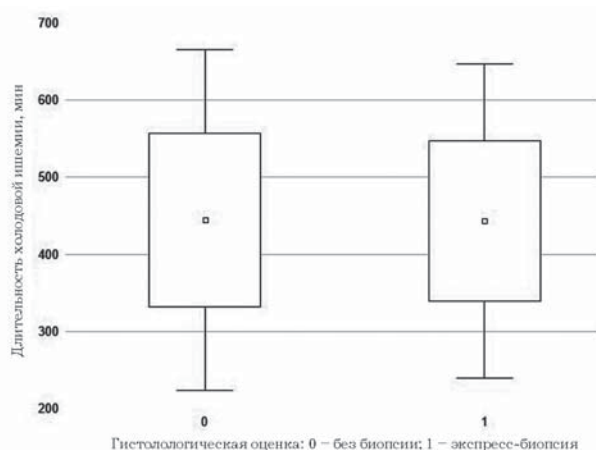


Рис. 3. Продолжительность холодовой ишемии трансплантата ($p = 0,9$)

Функциональная состоятельность донорского органа остается важнейшим условием успешной трансплантации печени, в связи с чем объективная оценка качества трансплантата является первостепенной задачей в принятии правильного решения об использовании органа. Тяжелая дисфункция печеночного трансплантата регистрируется не менее чем в 10% наблюдений, частота развития первично нефункционирующего трансплантата (ПНФТ) составляет не менее 5%. Несмотря на множество предложенных критериев, термины «ранняя дисфункция трансплантата или плохо функционирующий трансплантат» в настоящее время не имеет четкого и общепризнанного определения, а степень нарушения функции трансплантата в раннем послеоперационном периоде может варьировать от умеренной органной дисфункции с медленным восстановлением до полного ее отсутствия, что определяется как ПНФТ [1]. Согласно рекомендациям UNOS (United network for organ Sharing), ПНФТ – необратимая утрата функции печени, требующая экстренной ретрансплантации в течение первых 10 суток после ОТП. Для ПНФТ следует считать характерными значительное повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) (≥ 5000 Ед/л), уровня МНО (международного нормализованного отношения) ($\geq 3,0$), а также наличие ацидоза ($pH \leq 7,3$ или повышение уровня лактата более чем в 2 раза от нормальных значений) [8].

Степень тяжести ИРП является достоверным маркером функции печеночного трансплантата. Наибольшая информативность в определении тяжести ИРП принадлежит лабораторным тестам: маркерам цитолиза (пиковые значения АЛТ и АСТ в первые 24–72 часа), показателям динамики билирубинемии и коагуляционного статуса (МНО) к исходу 7-х послеоперационных суток. Следует отметить, что градации показателей цитолиза, а также временной интервал их оценки в определении тяжести ИРП могут существенно различаться в различных предложенных классификациях [9–14].

Большинство авторов признают, что в генезе тяжелой первичной дисфункции трансплантата нельзя выделить один доминирующий фактор риска. Многофакторность проблемы ПНФТ подтверждается влиянием таких донор-ассоциированных факторов, как возраст, параметры гемодинамики, особенности конституционального строе-

ния, нарушения гомеостаза, продолжительность холодовой ишемии и т.д. [4, 8, 9, 15]. Вне всяких сомнений, морфофункциональное состояние донорской печени является важнейшей составляющей, от которой зависит успех или неудача предстоящей трансплантации. Негативное влияние распространенной крупнокапельной жировой дистрофии на функцию печеночного трансплантата подтверждено многочисленными исследованиями: распространенный макростеатоз является независимым фактором риска развития тяжелой, а порой необратимой дисфункции – степень тяжести ИРП будет тем выше, чем выраженной будет жировая крупнокапельная дистрофия печени [2, 9, 15–18]. Также важно отметить, что при сроках холодовой ишемии, превышающих стандартные значения, трансплантат с распространенной формой макростеатоза будет исключительно уязвим для тяжелого ишемического повреждения [1, 2, 4, 8, 19]. Экспертная оценка, основанная на визуальном осмотре, не всегда в состоянии обнаружить умеренную и среднюю формы жировой дистрофии. В связи с этим данные визуального осмотра печени нельзя считать объективным методом оценки органа, и лишь гистологическое исследование способно дать ответ на вопрос о степени жировой дистрофии потенциального трансплантата. В настоящее время гистологическое исследование печени является золотым стандартом в определении морфофункциональной пригодности органа к пересадке [7, 20, 21]. Вместе с тем, несмотря на все преимущества срочного гистологического анализа, этот метод дооперационной оценки не используют рутинно [21–23].

Какая степень жировой дистрофии трансплантата является допустимой при планировании ОТП, остается предметом дискуссий. Так, в исследовании Dutkowski et al. (2012) относительно безопасной была крупнокапельная жировая дистрофия, не превышающая 30% паренхимы трансплантата. По данным M. Angelico (2005), распространенность макровезикального стеатоза более 25% является фактором маргинальности, отрицательно сказывающимся на выживаемости

трансплантата и реципиентов. В работах R. Ploeg et al. (1993) и A. Nanashima et al. (2002) используются три градации крупнокапельной жировой дистрофии, при этом умеренно выраженной степенью считается гепатоз распространенностью от 30 до 60%, тяжелой – более 60%. В нашей работе одним из критериев отказа от операции являлась жировая дистрофия, превышающая 50% паренхимы трансплантата.

Результаты данного исследования подтвердили исключительно высокую информативность и клиническую значимость экспресс-биопсии в прогнозировании функции печеночного трансплантата. Внедрение метода срочной гистологической оценки позволило более чем в 2 раза снизить частоту тяжелых ИРП. Тщательная селекция донорских органов, основанная, в том числе, на результатах экспресс-биопсии, привела к сокращению частоты тяжелой дисфункции трансплантата с 7 до 0,6%. Использование срочного гистологического исследования в клинической трансплантологии не увеличивает продолжительность холодовой ишемии трансплантата, что, безусловно, следует отнести к преимуществам этого метода. В этом отношении наши данные полностью согласуются с данными литературы [19]. Кроме того, применение срочной гистологической оценки позволило обоснованно и, как показали наши результаты, безопасно расширить донорский пул за счет возрастных доноров, что особенно важно в условиях критического дефицита донорских органов.

Закключение

Срочный морфологический анализ в качестве рутинного исследования в комплексной оценке печеночного трансплантата позволяет снизить частоту возникновения тяжелой дисфункции трансплантата, в том числе ПНФТ, тем самым положительно влияя на исход операции в целом. Необходимы дальнейшие исследования в области внедрения неинвазивных методик в оценку функциональной состоятельности трансплантата.

Литература

1. Погребниченко, И.В. Эффективное использование печени мультиорганного донора для трансплантации: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2014. – 143 с.
2. Angelico, M. Donor liver steatosis and graft selection for liver transplantation: a short review / M. Angelico // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2005. – Vol. 9, N. 5. – P. 295–297.
3. Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index / S. Feng, N.P. Goodrich, J.L. Bragg-Gresham [et al.] // Am. J. Transplantat. – 2006. – Vol. 6, N. 4. – P. 783–790.
4. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies / A. Siniscalchi, L. Gamberini, C. Laici [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22, N. 4. – P. 1551–1569.
5. Busuttil, R. W. Transplantation of the Liver / R.W. Busuttil, G.B. Klintman. – 3rd ed. – Elsevier, 2015. – 1569 p.
6. Boyer, T. Zakim and Boyer's hepatology. A text book of liver disease: 2-Volume Set / T. Boyer, T. Wright, M. Manns. – 5th ed. – Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2006. – 1578 p.
7. Комплексная оценка состояния печени после выполнения лапаротомии у мультиорганного донора / М.Ш. Хубутя, В.А. Гуляев, Л.Н. Зимина [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – № 1. – С. 41–49.
8. Initial poor graft dysfunction and primary graft non-function after orthotopic liver transplantation / Chen Hao, Xie Junjie, Shen Baiyong [et al.] // Liver Biopsy in Modern Medicine / ed. Y. Mizuguchi. – InTech, 2011. – P. 183–206.
9. Risk factor for primary dysfunction after liver transplantation – a multivariate analysis / R.L. Ploeg, A.M. D'Alessandro, S.J. Knecht [et al.] // Transplantation. – 1993. – Vol. 55, N. 4. – P. 807–813.
10. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation / F.X. Gonzalez, A. Rimola, L. Grande [et al.] // Hepatology. – 1994. – Vol. 20, N. 3. – P. 565–573.
11. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors / K.M. Otthoff, L. Kulik, B. Samstein [et al.] // Liver Transplantation. – 2010. – Vol. 16, N. 8. – P. 943–949.
12. Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: experience of an Australian single liver transplantation center / A. Nanashima, P. Pillay, D. Verran [et al.] // Transplant. Proc. – 2002. – Vol. 34, N. 4. – P. 1231–1235.
13. Combination of extended donor criteria and changes in the Model for End-Stage Liver Disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis / G.R. Silberhumer, H. Pokorny, H. Hetz [et al.] // Transplantation. – 2007. – Vol. 83, N. 5. – P. 588–592.
14. Poor initial graft function after orthotopic liver transplantation: can it be predicted and does it affect outcome? An analysis of 125 adult primary transplantations / J.K. Maring, I.J. Klompaker, J.H. Zwaveling [et al.] // Clin. Transplant. – 1997. – Vol. 11, N. 5. – Pt 1. – P. 373–379.
15. D'Alessandro, A.M. Liver transplantation: Expanding donor pool [Электронный ресурс] // American society of transplant surgery. – Режим доступа: <http://asts.org/docs/default-source/resource/liver-transplantation-nbsp-expanding-the-donor-pool.pdf?sfvrsn=0>
16. Effect of macrovesicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation / F. Zamboni, A. Franchello, E. David [et al.] // Clin. Transplant. – 2001. – Vol. 15, N. 1. – P. 53–57.
17. Steatosis in donor and transplant liver biopsies / H. Crowley, W.D. Levis, F. Gordon [et al.] // Hum. Pathol. – 2000. – Vol. 31, N. 10. – P. 1209–1213.
18. The Impact of Hepatic Steatosis on Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in Experimental Studies: A Systematic Review / M. J. J. Chu, A.J. Hickey, A.R. Phillips, A.S. Bartlett // BioMed Res Int. – 2013. – Vol. 2013. – P. 192029.
19. Liver transplantations with donor aged 60 years and above: the low liver damage strategy / M. Ravaioli, G.L. Grasi, M. Cescon [et al.] // Transplant. International. – 2009. – Vol. 22, N. 4. – P. 423–433.
20. The role of hepatic biopsy to detect macrovacuolar steatosis during liver procurement / G.L. Adani, U. Baccarani, M. Sainz-Barriga [et al.] // Transplant. Proc. – 2006. – Vol. 38, N. 5. – P. 1404–1406.
21. Current practice regarding the use of fatty livers: a trans-Atlantic survey / C.J. Imber, S.D. St Peter, I. Lopez [et al.] // Liver Transpl. – 2002. – Vol. 8, N. 6. – P. 545–549.
22. Hepatic steatosis and its relationship to transplantation / C.J. Imber, S.D. St Peter, A. Hand, P.J. Friend // Liver Transplant. – 2002. – Vol. 8, N. 5. – P. 415–423.
23. Nocito, A. When is steatosis too much for transplantation? / A. Nocito, A.M. El-Badry, P.A. Clavien // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 45, N. 4. – P. 494–499.
24. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score / P. Dutkowski, A. Schlegel, K. Slankamenac [et al.] // Ann. Surg. – 2012. – Vol. 256, N. 5. – P. 861–868.

References

1. Pogrebnichenko I.V. *Effective use of multi organ donor liver transplantation: Dr. med. sci. diss.* Moscow, 2014. 143 p. (In Russian).
2. Angelico M. Donor liver steatosis and graft selection for liver transplantation: a short review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005;9(5):295–297.
3. Feng S., Goodrich N.P., Bragg-Gresham J.L., et al. Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index. *Am J Transplantat.* 2006;6(4):783–790.
4. Siniscalchi A., Gamberini L., Laici C., et al. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1551–1569.
5. Busuttil R.W., Klintman G.B. *Transplantation of the Liver.* 3rd ed. Elsevier, 2015. 1569 p.
6. Boyer T., Wright T., Manns M. *Zakim and Boyer's hepatology. A text book of liver disease: 2-Volume Set.* 5th ed. Philadelphia, PA : Saunders Elsevier, 2006. 1578 p.
7. Khubutiya M.Sh., Gulyaev V.A., Zimina L.N., et al. Comprehensive assessment of the liver after the laparotomy in multiorgan donors. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2012;1:41–49. (In Russian).
8. Hao Chen, Junjie Xie, Baiyong Shen, et al. Initial poor graft dysfunction and primary graft non-function after orthotopic liver transplantation. In: Mizuguchi Y., ed. *Liver Biopsy in Modern Medicine.* InTech, 2011. 183–206.
9. Ploeg R.L., D'Alessandro A.M., Knechtle S.J., et al. Risk factor for primary dysfunction after liver transplantation – a multivariate analysis. *Transplantation.* 1993;55(4):807–813.
10. Gonzalez F.X., Rimola A., Grande L., et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology.* 1994;20(3):565–573.
11. Otthoff 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 Transplantation.* 2010;16(8):943–949.
12. Nanashima A., Pillay P., Verran D., et al. Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: experience of an Australian single liver transplantation center. *Transplant Proc.* 2002;34(4):1231–1235.
13. Silberhumer G.R., Pokorny H., Hetz H., et al. Combination of extended donor criteria and changes in the Model for End-Stage Liver Disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation.* 2007;83(5):588–592.
14. Maring J.K., Klompmaker I.J., Zwaveling J.H., et al. Poor initial graft function after orthotopic liver transplantation: can it be predicted and does it affect outcome? An analysis of 125 adult primary transplantations. *Clin Transplant.* 1997;11(5) Pt 1:373–379.
15. D'Alessandro A.M. *Liver transplantation: Expanding donor pool.* American society of transplant surgery. Available at: <http://asts.org/docs/default-source/resource/liver-transplantation-nbsp-expanding-the-donor-pool.pdf?sfvrsn=0>
16. Zamboni F., Franchello A., David E., et al. Effect of macrovesicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant.* 2001;15(1):53–57.
17. Crowley H., Levis W.D., Gordon F., et al. Steatosis in donor and transplant liver biopsies. *Hum Pathol.* 2000;31(10):1209–1213.
18. Chu M.J.J., Hickey A.J., Phillips A.R., Bartlett A.S. The Impact of Hepatic Steatosis on Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in Experimental Studies: A Systematic Review. *BioMed Res Int.* 2013;2013:192029.
19. Ravaioli M., Grasi G.L., Cescon M., et al. Liver transplantations with donor aged 60 years and above: the low liver damage strategy. *Transplant International.* 2009;22(4):423–433.
20. Adani G.L., Baccarani U., Sainz-Barriga M., et al. The role of hepatic biopsy to detect macrovacuolar steatosis during liver procurement. *Transplant Proc.* 2006;38(5):1404–1406.
21. Imber C.J., St Peter S.D., Lopez I., et al. Current practice regarding the use of fatty livers: a trans-Atlantic survey. *Liver Transpl.* 2002;8(6):545–549.
22. Imber C.J., St Peter S.D., Hand A., Friend P.J. Hepatic steatosis and its relationship to transplantation. *Liver Transplant.* 2002;8(5):415–423.
23. Nocito A., El-Badry A.M., Clavien P.A. When is steatosis too much for transplantation? *J Hepatol.* 2006;45(4):494–499.
24. Dutkowski P., Schlegel A., Slankamenac K., et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score. *Ann Surg.* 2012;256(5):861–868.