

DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-2-87-97

Морфофункциональная оценка трансплантатов печени, полученных от стандартных доноров и доноров с расширенными критериями оценки

М.Ш. Хубутия, Л.Н. Зимина, И.Е. Галанкина, В.А. Гуляев,

М.С. Новрузбеков, О.Д. Олисов, К.М. Магомедов

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

129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3

Контактная информация: Могели Шалвович Хубутия, академик РАН, профессор, президент

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, e-mail: sklifos@inbox.ru

Дата поступления статьи: 28.09.2017

Принята в печать: 08.02.2018

Дефицит донорских органов способствовал активному использованию доноров с расширенными критериями оценки. Основным методом оценки было гистологическое исследование биоптатов трансплантата печени до (0-биопсия) и после реперфузии (1-биопсия).

Тяжелые ишемические и реперфузионные повреждения среди реципиентов, получивших трансплантат печени, составили 20,4% и 16,6% соответственно.

В исследовании показано отсутствие влияния мелко- и среднекапельного, а также крупнокапельного стеатоза (менее 50%) на реперфузионные повреждения трансплантата.

Ключевые слова: стандартные доноры, доноры с расширенными критериями оценки, гистологическая оценка печеночного трансплантата, стеатоз

Хубутия М.Ш., Зимина Л.Н., Галанкина И.Е. и др. Морфофункциональная оценка трансплантатов печени, полученных от стандартных доноров и доноров с расширенными критериями оценки. Трансплантология. 2018;10(2):87–97. DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-2-87-97

Morphofunctional evaluation of liver grafts obtained from standard donors and expanded criteria donors

M.Sh. Khubutiya, L.N. Zimina, I.E. Galankina, V.A. Gulyaev,

M.S. Novruzbekov, O.D. Olisov, K.M. Magomedov

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,

3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090 Russia

Correspondence to: Mogeli Sh. Khubutiya, Acad. of RAS, Professor, President of N.V. Sklifosovsky

Research Institute for Emergency Medicine, e-mail: sklifos@inbox.ru

Received: 28 September 2017

Accepted for publication: 8 February 2018

Donor organ shortage stimulated an active use of donors with expanded evaluation criteria. The main evaluation method was a histological examination of liver graft biopsy specimens before (time-zero biopsy) and after reperfusion (time-1 biopsy).

Severe ischemic and reperfusion injuries among recipients who received a liver graft made 20.4% and 16.6% respectively.

The study showed no impact of small droplet, medium droplet, or even large droplet steatosis (less than 50%) on graft reperfusion injury.

Keywords: standard donors, expanded criteria donors, histological evaluation of hepatic graft, steatosis

Khubutiya M.Sh., Zimina L.N., Galankina I.E., et al. Morphofunctional evaluation of liver grafts obtained from standard donors and expanded criteria donors. *Transplantology. The Russian Journal of Transplantation*. 2018;10(2):87–97. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2018-10-2-87-97

АЛТ – аланин-аминотрансфераза
АСТ – аспартат-аминотрансфераза
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
РПТ – реперфузионные повреждения трансплантата

ШИК – Шифф-йодная кислота
ЩФ – щелочная фосфатаза
MELD – оценка терминальной стадии заболевания печени

Введение

Дефицит донорских органов способствовал активному использованию доноров с расширенными критериями оценки. Однако это привело к увеличению количества не только операций, но и осложнений, таких как плохо функционирующий трансплантат, желчные осложнения и т.д. [1]. К категории доноров с расширенными критериями оценки относятся: доноры старше 60 лет, с индексом массы тела более 27, наличием крупнокапельного стеатоза свыше 15%; доноры с нестабильной гемодинамикой (артериальное давление – ниже 60/40 мм рт.ст. в течение 60 минут или более), пребывавшие на искусственной вентилиции легких более 5 суток, с высокой концентрацией сывороточного Na (≥ 165 ммоль/л) [2].

Дисфункция печени первые 7–10 дней после трансплантации – достаточно распространенное явление и имеет многочисленные причины. Из них наиболее существенными оказываются крупнокапельный стеатоз, а также развившиеся в ближайшем послеоперационном периоде отторжение трансплантата, исходное состояние реципиента и хирургические осложнения, касающиеся кровеносных сосудов и системы желчевыделения [3, 4].

Морфологическое исследование трансплантата является «золотым стандартом», позволяющим оценить его состояние и прогнозировать течение послеоперационного периода. Многолетние исследования, проведенные в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, показали важность морфологических исследований биоптатов до трансплантации – это 0-биопсия, которую выполняют во время изъятия органа, и 1-биопсия, осуществляемая после реперфузии органа и включения пересаженного органа в кровоток [5].

Сравнение морфологических показателей по 0-биопсии при изъятии органа у донора и 1-биопсии после включения органа в кровоток реципиента позволяет дать оценку и трансплантату, и подготовке реципиента к операции. Кроме того, именно биопсия трансплантата после восстановления кровотока дает возможность не только судить о состоянии морфологической структуры органа на этапе восстановления функции, но и прогнозировать послеоперационный исход [5].

Оценка печени донора по первичной биопсии трансплантата печени, включающая сопоставление макро- и микроскопической картины органа, позволила выявить необоснованный отказ от трансплантатов в 32 (36,5%) из 85 наблюдений. Срочное морфологическое исследование позволило бы увеличить донорский пул и количество трансплантаций на 10% [6, 7].

Цель исследования: провести сравнительный анализ морфологических и функциональных параметров трансплантатов печени, полученных от оптимальных и маргинальных доноров (с расширенными критериями оценки), во время изъятия органа и после включения в кровоток и определить взаимосвязь морфологических и реперфузионных повреждений трансплантата (РПТ), а также прогнозировать послеоперационное восстановление функции трансплантата.

Материал и методы

Из 85 трансплантатов печени от оптимальных доноров были получены 44 (51,8%), а от доноров с расширенными критериями оценки – 41 (48,2%). В оптимальную группу вошли те доноры, у которых после констатации смерти мозга переменные (содержание в крови ферментов, электролитов и др.) и постоянные (возраст, наличие гепатозов и др.) признаки соответствовали допустимому уровню, а в группе с расширенными критериями оценки (маргинальные доноры) эти показатели превышали допустимые. Средний возраст доноров составил 38 ± 9 лет. Мужчин было 59 (69,4%), женщин – 26 (30,6%). При изъятии печени для ее консервации использовали охлажденный консервирующий раствор – кустодиол в объеме 300 мл/кг массы тела. Любые осложнения у реципиента – тромбозы артерий или вен печени – были зарегистрированы как потенциальные факторы паренхиматозных повреждений и исключены из исследования.

Для определения устойчивости печени к РПТ и оценки восстановления функции трансплантата у реципиента были исследованы пики концентраций ферментов цитолиза аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспартат-аминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) в течение 72 часов, показатели свертывания крови – до одной недели и

время восстановления нормального желчеотделения в течение 2 недель [6].

Для определения морфологической картины полученный до реперфузии биоптат печени (0-биопсию) делили на два фрагмента. Из одного фрагмента после фиксации 10% нейтральным формалином или без фиксации (срочная биопсия) получали срезы на замораживающем микротоме и окрашивали на жир красным жирным О, гематоксилином и эозином. Второй фрагмент печени заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону. Гликоген определяли с помощью ШИК (Шифф-йодная кислота)-реакции с обработкой контрольных срезов амилазой. HBs-антиген в гепатоцитах, эластические волокна и медно-белковые комплексы выявляли с помощью реакции Шиката. Пункционные биопсии исследовали с помощью вышеописанных методик [6].

Исследовали, кроме того, биоптаты после реперфузии (1-биопсия), которые обрабатывали так же, как биоптаты, взятые до реперфузии.

Степень стеатоза гепатоцитов при отсутствии мелкокапельной или крупнокапельной жировой дистрофии определяли как нулевую (0), при повреждении менее 1/3 гепатоцитов – как 1-ю, при повреждении от 1/3 до 2/3 гепатоцитов – как 2-ю и при повреждении более 2/3 гепатоцитов – как 3-ю (рис. 1–4).

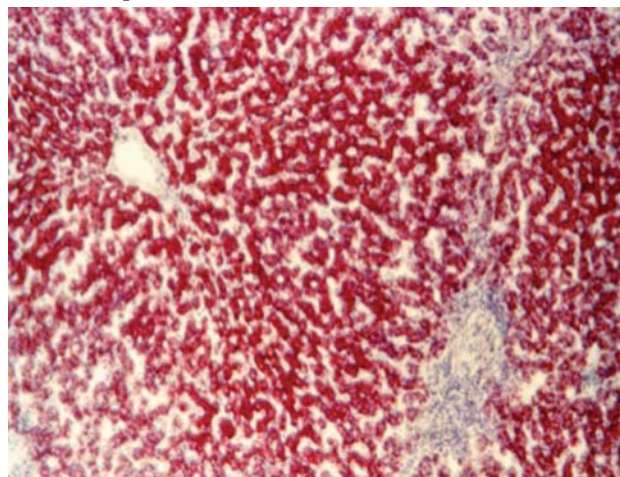


Рис. 1. Жировая дистрофия (окраска красным жирным О; увеличение $\times 80$)

Fig. 1. Fatty degeneration (ORO-stained; magnification $\times 80$)

Степень некроза гепатоцитов определяли как 0-ю, при которой некротические изменения в них отсутствовали, или 1-ю, когда в поле зрения попадали моноцеллюлярные или отдельные группы некротизированных гепатоцитов (рис. 5–7),

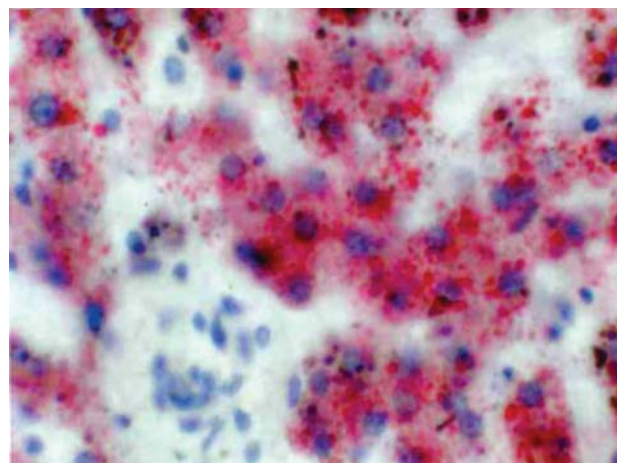


Рис. 2. Очаговая мелкокапельная жировая дистрофия (окраска красным жирным О; увеличение $\times 200$)

Fig. 2. Focal small droplet fatty degeneration (ORO-stained; magnification $\times 200$)

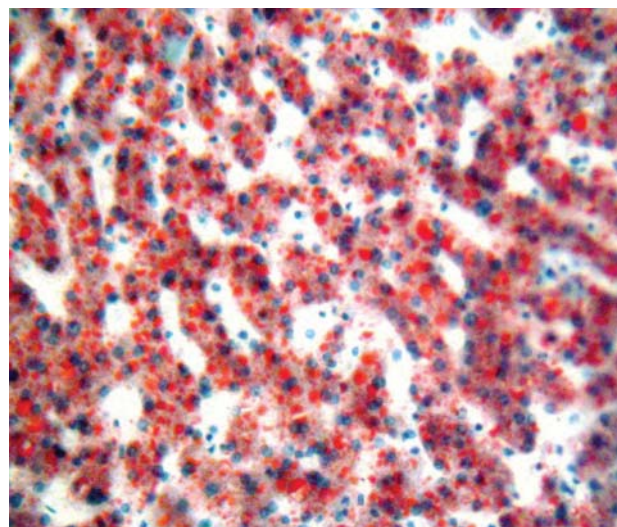


Рис. 3. Диффузная мелкокапельная жировая дистрофия с единичными крупнокапельными скоплениями (окраска красным жирным О; увеличение $\times 200$)

Fig. 3. Diffuse small droplet fatty degeneration with individual large droplet collections (ORO-stained; magnification $\times 200$)

2-ю степень – мелкоочаговые некрозы (рис. 8) и 3-ю степень – крупноочаговые некрозы гепатоцитов (центрлобулярные, мостовидные) (рис. 9–11).

Исследование было выполнено на основе анализа результатов гистологического биопсийного материала. Для сравнения морфологических изменений печени реципиентов, получивших органы от стандартных и маргинальных доноров, определяли коэффициент корреляции между отдельными гистологическими признака-

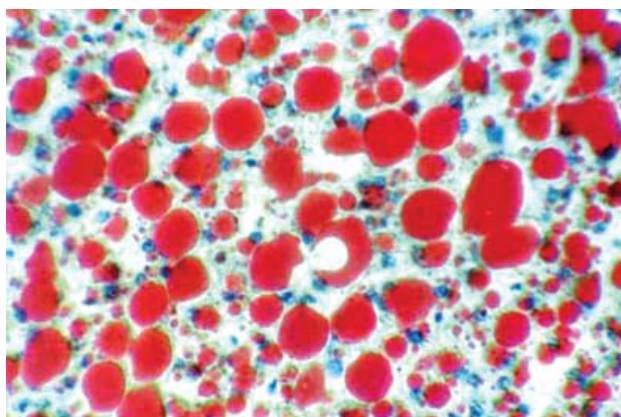


Рис. 4. Диффузная крупнокапельная жировая дистрофия (окраска красным жирным О; увеличение $\times 200$)
Fig. 4. Diffuse large droplet fatty degeneration (ORO-stained; magnification $\times 200$)

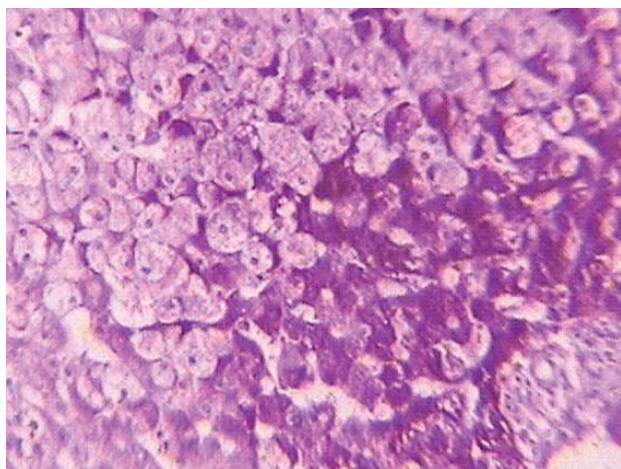


Рис. 5. Неравномерное распределение гликогена (ШИК-реакция; увеличение $\times 200$)
Fig. 5. Uneven distribution of glycogen (PAS reaction; magnification $\times 200$)

ми. Статистическая значимость определена как $P \leq 0,05$.

Результаты исследования

В табл. 1 представлены показатели, полученные при первичной и вторичной биопсиях печени. Но полностью отразить гистологический диагноз «ишемических повреждений» печени не всегда было возможно, например: такие гистоструктурные изменения, как дистрофические изменения гепатоцитов (вакуолярная, баллонная, жировая), содержание гликогена в гепатоцитах, изменения гистоархитектоники и дискомплексация трабекул.

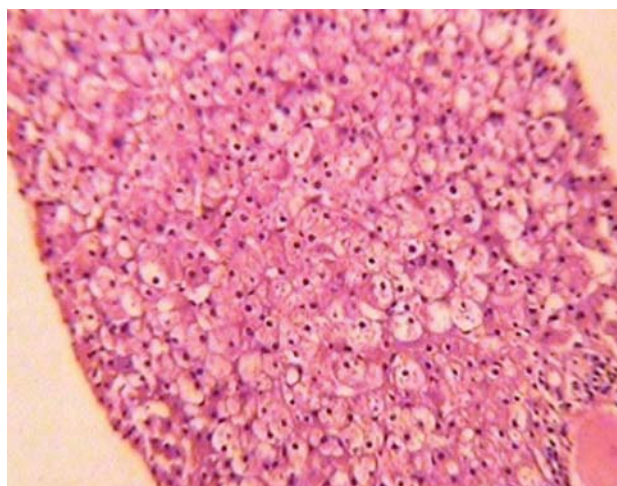


Рис. 6. Очаговая вакуолярная дистрофия гепатоцитов (окраска гематоксилином и эозином; увеличение $\times 80$)
Fig. 6. Focal vacuolar degeneration of hepatocytes (H&E-stained; magnification $\times 80$)

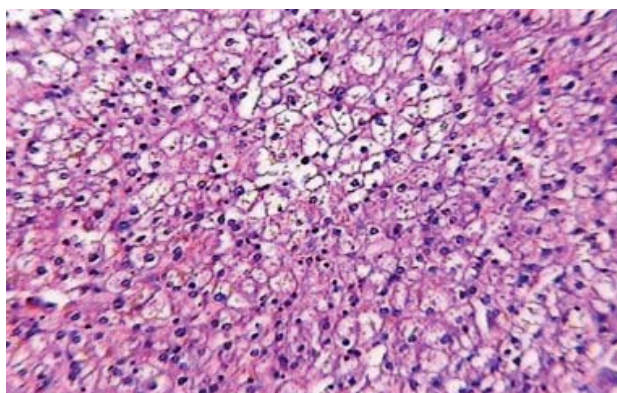


Рис. 7. Ишемические изменения гепатоцитов: вакуолярная и баллонная дистрофия (окраска гематоксилином и эозином; увеличение $\times 80$)
Fig. 7. Ischemic abnormalities in hepatocytes: vacuolar and ballooning degeneration (H&E-stained; magnification $\times 80$)

Изменения ишемического характера были представлены гепатоцитами с признаками баллонной и вакуолярной дистрофии очагового и диффузного характера (см. рис. 5–7). Во всех биоптатах, взятых после реперфузии (1-биопсия) обнаружено полное удаление гликогена из клеток гепатоцитов (рис. 12, 13), но до подключения органов к кровотоку реципиента содержание гликогена было достаточно высоким.

РПТ и ишемические изменения достаточно часто повреждали гистоархитектонику печени, вызывая дискомплексацию трабекул (см. рис. 8), нарастание деструктивных изменений в синусоидах (+ 73,3%), что в последующем способствовало появлению дистрофических процессов в самих

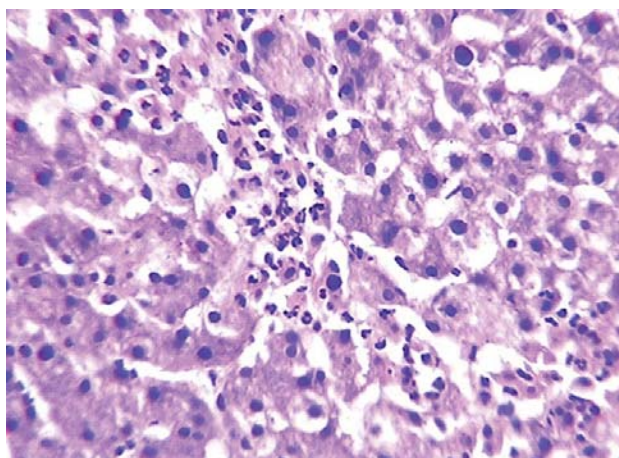


Рис. 8. Дискомплекса́ция трабекул (окраска гематоксилином и эозином; увеличение $\times 200$)

Fig. 8. Trabecular disintegration (H&E-stained; magnification $\times 200$)

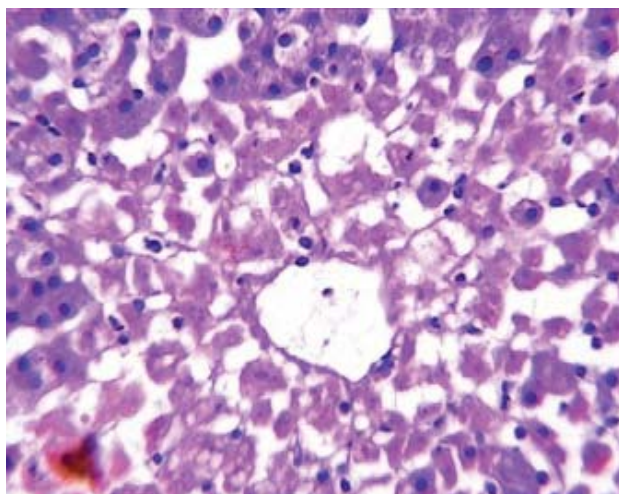


Рис. 9. Центролобуля́рный (мостовидный) некроз (окраска гематоксилином и эозином; увеличение $\times 200$)

Fig. 9. Centrilobular (bridge-shaped) necrosis (H&E-stained; magnification $\times 200$)

гепатоцитах, (см. рис. 7; рис. 14) с развитием баллонной дистрофии и коагуляционных некрозов (+ 270%) – как моноцеллюлярных, так и групповых с инфильтрацией гранулоцитами (см. рис. 9–11).

Менее выраженные повреждения гистоархитектуры печени с единичными коагуляционными некрозами или баллонной дистрофией гепатоцитов отмечены и в 0-х биоптатах, но значительно реже. Инфильтрацию портальных трактов мононуклеарными лимфоцитами определяли в 40,1% случаев в первичном 0-биоптате, но после подключения органа к кровотоку она

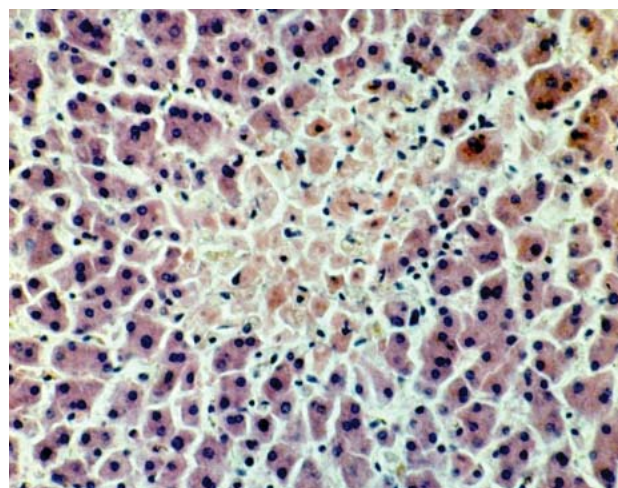


Рис. 10. Некроз гепатоцитов центральной зоны (окраска гематоксилином и эозином; увеличение $\times 200$)

Fig. 10. Necrosis of central zone hepatocytes (H&E-stained; magnification $\times 200$)

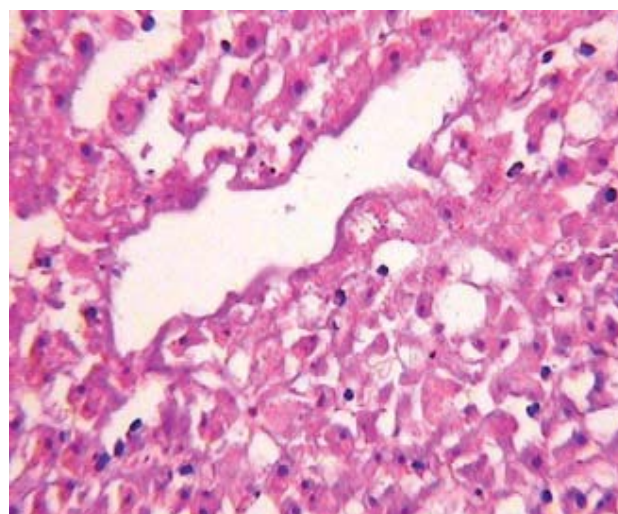


Рис. 11. Коагуляционные некрозы гепатоцитов (окраска гематоксилином и эозином; увеличение $\times 80$)

Fig. 11. Coagulation necrosis of hepatocytes (H&E-stained; magnification $\times 80$)

увеличивалась на 52,2% за счет подключения гранулоцитов. Отмеченное нами снижение степени фиброза (– 3,4%) во вторичных биоптатах связано с особенностью инцизионного материала, полученного при первичной биопсии, с более выраженным субкапсулярным фиброзом левой доли по сравнению с фрагментом печени, взятым из более глубоких ее слоев после восстановления кровотока.

По степени тяжести РПТ были легкие, средней тяжести, тяжелые и критические. Они оце-

Таблица 1. Морфологическая оценка первичной и вторичной биопсий трансплантатов печени от 44 доноров с оптимальными показателями

Table 1. Morphological assessment of primary and secondary biopsies of liver grafts from 44 optimal donors

Морфологические параметры трансплантата печени. Гистологический диагноз	До реперфузии		После реперфузии		Δ%
	абс.	М ± m, %	абс.	М ± m, %	
Ишемические повреждения	18	40,9 ± 1,1	44	100 ± 0,0*	+ 159
Содержание гликогена в гепатоцитах	42	95,5 ± 0,6	4	9,1 ± 0,7*	– 87,8
Некрозы гепатоцитов	11	22,7 ± 1,0	37	84,1 ± 0,7*	+ 270
Повреждения гистоструктуры печени	15	34,1 ± 1,1	24	59,1 ± 1,1*	+ 73,3
Крупнокапельный стеатоз	7	15,9 ± 0,8	8	18,21 ± 0,9*	+ 13,8
Мелкокапельный стеатоз	19	40,9 ± 1,1	22	47,7 ± 1,2*	+ 14,2
Смешанный стеатоз	7	15,9 ± 0,8	11	25,0 ± 1,0*	+ 57,2
Холестаз	6	13,6 ± 0,3	6	13,6 ± 0,3	0
Инфильтраты портальных трактов	15	36,4 ± 1,1	24	52,2 ± 1,2*	+ 43,7
Фиброз	29	65,9 ± 1,0	27	63,6 ± 1,1	– 3,4

* P ≤ 0,05, статистически значимо

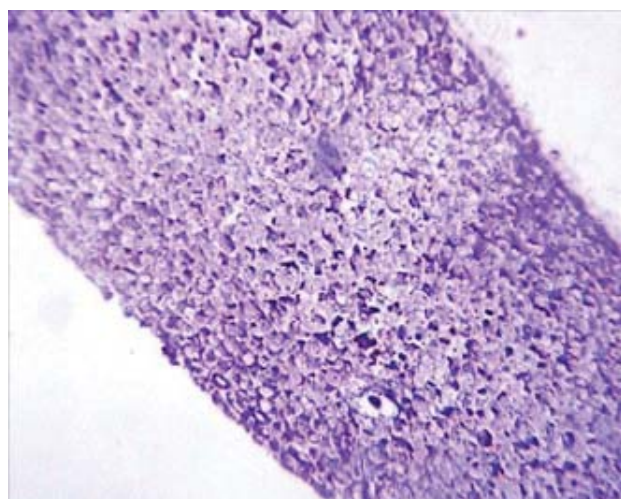


Рис. 12. Содержание гликогена в печени (ШИК-реакция; увеличение × 80)

Fig. 12. The content of glycogen in the liver (PAS reaction; magnification × 80)

нивались по содержанию цитолитических ферментов АЛТ и АСТ (до 600 Ед/л – легкие, от 601 до 2000 Ед/л – средние, от 2001 до 5000 Ед/л – тяжелые и свыше 5000 Ед/л – критические).

Распределение трансплантатов печени по степени тяжести РПТ в этой группе представлено на диаграмме 1.

Критические и тяжелые РПТ составили 13,7% в группе реципиентов, получивших орган от оптимальных доноров. Показатели 0-й и 1-й биопсий трансплантатов печени, полученных от маргинальных доноров, представлены в табл. 2.

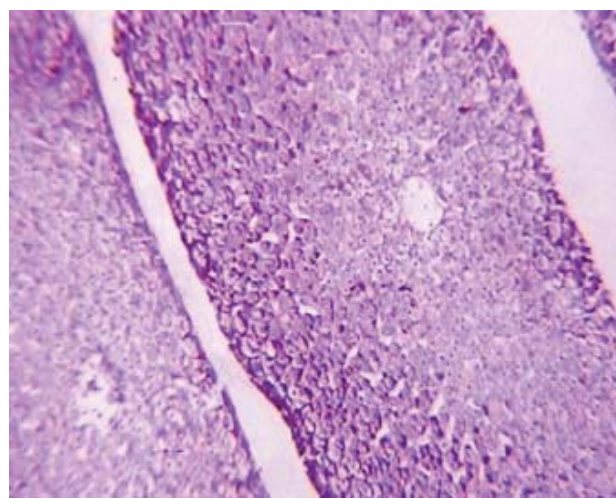


Рис. 13. Резкое снижение гликогена, исчезновение гликогена из цитоплазмы гепатоцитов после реперфузии (ШИК-реакция; увеличение × 200)

Fig. 13. A rapid decrease in glycogen, glycogen disappearance from the cytoplasm of hepatocytes after reperfusion (PAS reaction; magnification × 200)

Реперфузионные повреждения клеток печени в форме отека, вакуолизации, баллонной дистрофии определены в 41,4% 0-х биоптатов, а в 41 случае (100%) – после подключения печени к кровотоку реципиента. Содержание гликогена в гепатоцитах отмечено в 38 образцах (92,6%), но после восстановления кровотока – только в 3 (7,4%) он сохранялся, а в остальных пересаженных органах отсутствовал.

Ишемические и РПТ печени разной степени в форме некроза во вторичных образцах биопта-

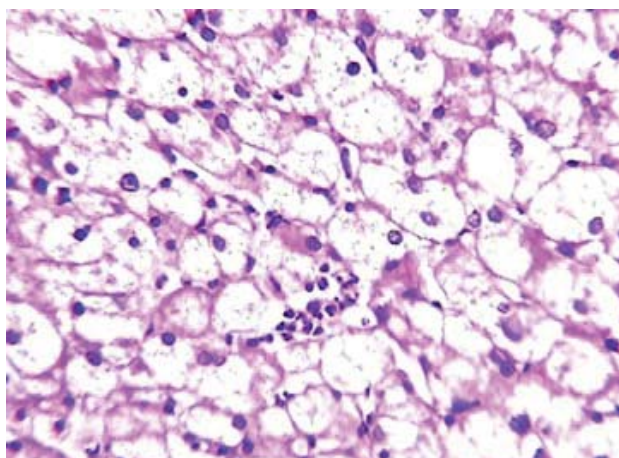


Рис. 14. Баллонная дистрофия гепатоцитов (окраска гематоксилином и эозином; увеличение $\times 200$)

Fig. 14. Balloon dystrophy of hepatocytes (H&E-stained; magnification $\times 200$)

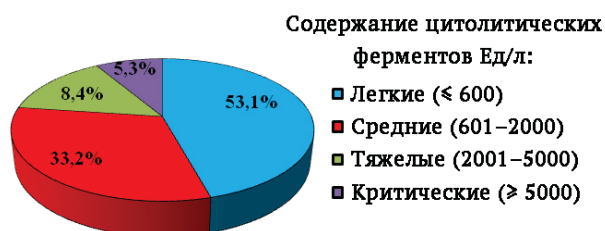


Диаграмма 1. Группа реципиентов, распределенных по степени тяжести реперфузионных повреждений и получивших орган от оптимальных доноров (n = 44)

Diagram 1. The recipient distribution according to GRI severity in the group of those who received the organ from an optimal donor (n = 44)

тов выявлены в 56,1% пересаженных органов, что привело к увеличению некроза гепатоцитов на 66,7%. И в первичных, и во вторичных образцах биопсий признаки холестаза отмечены только в 2 (5,5%), но ишемические и РПТ не повлияли на их увеличение. До подключения трансплантата печени к кровотоку инфильтрация портальных трактов выявлена в 38,9% наблюдений, а после реперфузии отмечено ее увеличение на 28,5% за счет гранулоцитов.

Группа с минимальными морфологическими изменениями была составлена из 29 реципиентов, получивших трансплантат печени от оптимальных и маргинальных доноров. Они представлены как в первой, так и во второй таблицах, но не выделены отдельно. Причины этого разные, возможно, связанные с оптимизацией хирургической техники, снижением времени тепловой и холодовой ишемии, лучшим состоянием реципиента и т.д. Тем не менее выраженные критические РПТ выявлены у 17,1% реципиентов, получивших орган от маргинальных доноров, и у 13,7% – от оптимальных доноров (диаграмма 2).

Тяжелые и критические повреждения наблюдали в раннем послеоперационном периоде, морфологически они были отмечены после реперфузии центроlobулярными и мостовидными коагуляционными некрозами гепатоцитов. Это может стать полезным показателем оценки восстановления функции трансплантата, а у относительно сохранного реципиента пересаженный орган получает дополнительный потенциал для восстановления функций, что было подтверждено на

Таблица 2. Морфологические показатели оценки трансплантатов печени, полученных от 41 маргинального донора при первичной и вторичной биопсиях

Table 2. Morphological assessment of primary and secondary biopsies of liver grafts obtained from 41 marginal donors

Морфологические параметры трансплантата печени. Гистодиагноз	До реперфузии		После реперфузии		$\Delta\%$
	абс.	М $\pm$ m, %	абс.	М $\pm$ m, %	
Ишемические повреждения	17	41,4 $\pm$ 1,4	41	100 $\pm$ 0,2*	+ 140
Содержание гликогена в гепатоцитах	38	92,6 $\pm$ 0,8	3	7,4 $\pm$ 0,7*	– 90,9
Некрозы гепатоцитов	14	34,1 $\pm$ 1,3	23	56,1 $\pm$ 1,4*	+ 66,7
Повреждения гистоструктуры печени	15	36,6 $\pm$ 1,3	28	68,3 $\pm$ 1,3*	+ 92,2
Крупнокапельный стеатоз	9	25 $\pm$ 1,4	12	33,3 $\pm$ 1,3*	+ 33,2
Мелкокапельный стеатоз	17	47,2 $\pm$ 1,4	23	63,8 $\pm$ 1,3*	+ 35,2
Смешанный стеатоз	6	16,7 $\pm$ 1,0	7	19,4 $\pm$ 1,1*	+ 16,2
Холестаз	2	4,9 $\pm$ 0,3	2	4,9 $\pm$ 0,3	0
Инфильтраты портальных трактов	14	38,9 $\pm$ 1,4	18	50 $\pm$ 1,4*	+ 28,5
Фиброз	19	52,7 $\pm$ 1,4	17	47,2 $\pm$ 1,4	– 10,4

* $P \leq 0,05$, статистически значимо

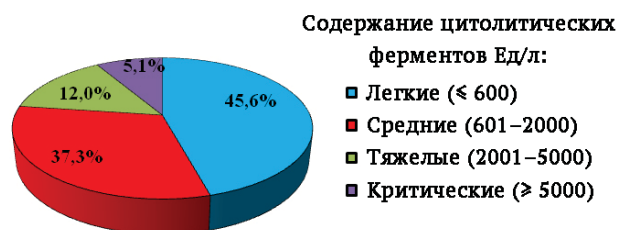


Диаграмма 2. Показатели степени тяжести реперфузионных повреждений трансплантата у реципиентов, получивших орган от маргинальных доноров (n = 41)

Diagram 2. The GRI severity indicators in the recipients who received the organ from marginal donors (n = 41)

основании гистологической оценки после реперфузии и другими исследователями [6, 7]. Степень ишемических и РПТ печени у реципиентов, получивших орган от доноров со стандартными и расширенными показателями, не зависела от выраженности стеатоза, обнаруженного в 0-биоптатах.

Обсуждение

Проблемы, связанные с РПТ, широко обсуждаются в литературе. Ряд авторов при гистологическом исследовании не находят критических повреждений печени или оценивают их как незначительные [8].

Наиболее остро дискутируется отношение к стеатозу. Гепатоциты с жировой дистрофией при РПТ наиболее подвержены выделению свободных липидов, обеспечивая субстрат для перекисидации липидов, и формированию свободных радикалов [9]. На фоне первичных ишемических повреждений, даже при отсутствии стеатоза, после подключения печени к кровотоку реципиента, как правило, возникают новые повреждения. Только в 29% наблюдений в обеих группах реципиентов не отмечено значимого ухудшения гистологической картины после РПТ.

У реципиентов, получивших орган от стандартных доноров, имело место увеличение числа отдельных моноцеллюлярных или мелкоочаговых некрозов в биоптате, а во второй группе у пациентов с критическими или тяжелыми РПТ в единичных наблюдениях выявлены центрлобулярные и даже мостовидные некрозы гепатоцитов. Повреждения гепатоцитов в форме центрлобулярных некрозов среди реципиентов и первой, и второй групп корректировали с признаками тяжелых и критических РПТ независимо от состояния (0-биопсии). Несмотря на увеличение количества реципиентов, получивших орган с крупнокапель-

ным стеатозом от маргинальных доноров, мы не отметили увеличения числа центрлобулярных некрозов и тяжести РПТ, хотя степень стеатоза определялась от 10 до 60%.

Ряд исследователей считают, что РПТ, связанные с крупнокапельным стеатозом, обусловлены механической окклюзией синусоидальной микроциркуляторной области, которая может привести к ишемическим некрозам гепатоцитов и, вовлекая в процесс гуморальные механизмы, увеличить зону повреждения [10, 11].

РПТ проявлялись ишемическими повреждениями гепатоцитов очагового и диффузного характера, резким снижением вплоть до полного исчезновения в их цитоплазме гликогена, нарушением гистоархитектоники с дисконфлексацией трабекул и разрушением синусоидов, некрозом гепатоцитов от моноцеллюлярных до распространенных с лейкоцитарной инфильтрацией. Однако эти изменения наблюдались у реципиентов первой и второй групп и не коррелировали с выраженностью стеатоза. Увеличение количества биопсий с крупнокапельным стеатозом после реперфузии обусловлено, по-видимому, неравномерностью распределения гепатоцитов с жировой дистрофией по всему трансплантату печени.

Рост случаев мелкокапельного стеатоза после реперфузии среди трансплантатов реципиентов первой и второй групп происходит из-за длительного ингибирования митохондриального β -окисления жирных кислот, которое чаще всего возникает как во время консервации, так и при реперфузии, когда подключаются несколько механизмов – и ишемические повреждения, и влияние недоокисленных радикалов [4, 12].

Некоторые исследователи считают мелкокапельный стеатоз потенциальной угрозой для восстановления функции трансплантата [13]. В нашем исследовании мы не отметили ожидаемой корреляции ни с тяжестью РПТ, ни с последующими функциональными нарушениями.

Из небольшого объема наблюдений и низкой частоты случаев первичного нефункционирования трансплантата некроз или апоптоз гепатоцитов определяли и в первичных биопсиях, и после реперфузии. Однако отсутствие подобных изменений перед изъятием указывает на то, что они могут быть обнаружены достаточно быстро после реперфузии [14]. Наше исследование показывает, что массивные некрозы выявляются после РПТ, хотя механизм возникновения не ясен [15, 16].

Гликоген как основной энергетический субстрат был обнаружен в гепатоцитах 80 первич-

ных биопсий (94,1%), но после реперфузии отмечено его полное отсутствие среди 72 трансплантатов (84,7%), а в 13 (15,3%) имело место резкое снижение его содержания.

Ишемические и реперфузионные повреждения средней и легкой степеней отмечены среди реципиентов, получивших орган от донора со стандартными показателями, в 38 наблюдениях (86,3%), а от маргинальных доноров – в 34 (82,9%). РПТ в тяжелой и критической стадиях отмечены в 6 (13,6%) и 7 (17,1%) биопсиях трансплантата соответственно и морфологически проявлялись центролобулярными некрозами. Почти во всех биопсиях отмечено сочетание крупнокапельного и мелкокапельного стеатозов. Все 0-биопсии имели очаговые ишемические повреждения, в 7 наблюдениях (8,2%) из них мы выявили прогрессирование повреждений вплоть до колликационного или коагуляционного некроза.

Несмотря на увеличение количества реципиентов, получивших орган с крупнокапельным стеатозом от маргинальных доноров, мы не отметили увеличения и тяжести РПТ, хотя степень стеатоза определялась от 10 до 60%.

Заключение

Таким образом, исследование показало, что ишемические повреждения, как и стеатогепатоз, выявленные в биопсийном материале перед изъятием органа, способствуют развитию ишемических и реперфузионных повреждений, но не всегда приводят к дисфункции трансплантата печени. Трансплантат со стеатозом средней степени выраженности и вакуолизацией гепатоцитов может успешно функционировать без специфической терапии. Однако, если при первичной биопсии выявлены центролобулярные некрозы печени, то от пересадки такого органа следует отказаться. Дискомплексация трабекул, очаговая инфильтрация, отсутствие гликогена, моноцелюлярные и мелкоочаговые некрозы и мелко-

капельный стеатоз гепатоцитов существенно не влияют на восстановление функции трансплантата. Массивные центролобулярные и сливные некрозы гепатоцитов наблюдались только среди реципиентов с критическими реперфузионными повреждениями, у которых степень тяжести заболевания превышала 24 балла по MELD (оценка терминальной стадии заболевания печени). Но ишемические и реперфузионные повреждения печени не коррелировали с показателями доноров (стандартные или маргинальные) и даже не зависели от степени стеатоза, обнаруженного в первичных биопсиях.

Точная оценка трансплантата печени остается достаточно сложной задачей даже в опытных руках, однако структурно-морфологическая перестройка, выявляемая после реперфузии, точнее прогнозировала восстановление функции трансплантата печени и послеоперационное течение [6].

Выводы

1. Крупнокапельный стеатоз, наблюдаемый не более чем в 50% гепатоцитов трансплантата, не связан с увеличением числа центролобулярных некрозов и степени тяжести реперфузионных повреждений.
2. Мелкокапельный стеатоз не влияет ни на тяжесть реперфузионных повреждений, ни на последующие функциональные нарушения.
3. Центролобулярные некрозы среди реципиентов как первой, так и второй групп корректировались с тяжелыми и критическими реперфузионными повреждениями трансплантата независимо от состояния 0-биопсии.
4. Степень тяжести заболевания реципиентов, превышающая 24 балла по MELD, влияет как на увеличение числа центролобулярных и сливных некрозов гепатоцитов, так и на морфофункциональную картину тяжелых и критических реперфузионных повреждений трансплантата.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
CONFLICT OF INTERESTS. Authors declare no conflict of interest.

ФИНАНСИРОВАНИЕ. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
FINANCING. The study was performed without external funding.

Литература

1. 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. Transplant.* 2006;6(4):783–790. PMID:16539636 DOI:10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x
2. Angelico M., Gridelli B., Strazzabosco M., A.I.S.F. Commission on Liver Transplantation. Practice of adult liver transplantation in Italy. Recommendations of the Italian Association for the Study of the Liver (A.I.S.F.). *Dig. Liver Dis.* 2005;37(7):461–467. PMID:15893508 DOI:10.1016/j.dld.2005.03.006
3. Campbell M.S., Kotlyar D.S., Brensing C.M., et al. Renal function after orthotopic liver transplantation is predicted by duration of pretransplantation creatinine elevation. *Liver Transpl.* 2005;11(9):1048–1055. PMID:16123966 DOI:10.1002/lt.20445
4. Day C.P., James O.F. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party? *Hepatology.* 1998;27(6):1463–1466. PMID:9620314 DOI:10.1002/hep.510270601
5. Галанкина И.Е., Зими́на Л.Н. Патоанатомические аспекты аллотрансплантации органов. В кн.: М.Ш. Хубутия (ред.). Трансплантация органов и тканей в многопрофильном научном центре. М.: Аир Арт, 2011. Гл. 13: 347–378.
6. Гуляев В.А. Повышение эффективности трансплантации печени путём совершенствования технологии изъятия и подготовки трансплантата. Дис. ... д-ра мед.наук. М., 2016. 309 с.
7. Хубутия М.Ш., Гуляев В.А., Зими́на Л.Н. и др. Комплексная оценка состояния печени после выполнения лапаротомии у мультиорганных доноров. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012;(1):41–49.
8. Neil D.A., Hubsher S.G. Are parenchymal changes in early post-transplant biopsies related to preservation-reperfusion injury or rejection? Biopsies related to preservation-reperfusion injury or rejection? *Transplantation.* 2001;71(11):1566–1572. PMID:11435966
9. Trevisani F., Colantoni A., Caraceni P., Van Thiel D.H. The use of donor fatty liver for liver transplantation: a challenge or a quagmire? *J. Hepatol.* 1996;24(1):114–121. PMID:8834034
10. Ludwig J., Gross J.B. Jr, Perkins J.D., Moore S.B. Persistent centrilobular necrosis in hepatic allografts. *Hum. Pathol.* 1990;21(6):656–661. PMID:2351393
11. Turlin B., Slapak G.I., Hayllar K.M., et al. Centrilobular necrosis after orthotopic liver transplantation: a longitudinal clinicopathologic study in 71 patients. *Liver Transpl. Surg.* 1995;1(5):285–289. PMID:9346584
12. Fromenty B., Pessayre D. Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis: effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines. *J. Hepatol.* 1997;26(Suppl. 2):43–53. PMID:9204409
13. Yoong K.F., Gunson B.K., Neil D.A., et al. Impact of donor liver microvesicular steatosis on the outcome of liver retransplantation. *Transplant. Proc.* 1999;31(1–2):550–551. PMID:10083232.
14. Bao Y.M., Adam R., Sebagh M., et al. Risk factors of preservation injury and prognostic value of reperfusion biopsy in outcome of liver transplantation. *Transplant. Proc.* 1996;28(1):123–125. PMID:8644141
15. Adam R., Reynes M., Johann M., et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant. Proc.* 1991;23(1, Pt. 2):1538–1540. PMID:1989281
16. Tillery W., Demetris J., Watkins D., et al. Pathological recognition of preservation injury in hepatic allografts with six months follow-up. *Transplant. Proc.* 1989;21(1, Pt. 2):1330–1331. PMID:2652439

References

1. 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 Transplant.* 2006;6(4):783–790. PMID:16539636 DOI:10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x
2. Angelico M., Gridelli B., Strazza-bosco M., A.I.S.F. Commission on Liver Transplantation. Practice of adult liver transplantation in Italy. Recommendations of the Italian Association for the Study of the Liver (A.I.S.F.). *Dig Liver Dis.* 2005;37(7):461–467. PMID:15893508 DOI:10.1016/j.dld.2005.03.006
3. Campbell M.S., Kotlyar D.S., Bren-singer C.M., et al. Renal function after orthotopic liver transplantation is predicted by duration of pretransplantation creatinine elevation. *Liver Transpl.* 2005;11(9):1048–1055. PMID:16123966 DOI:10.1002/lt.20445
4. Day C.P., James O.F. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party? *Hepatology.* 1998;27(6):1463–1466. PMID:9620314 DOI:10.1002/hep.510270601
5. Galankina I.E., Zimina L.N. Pathological aspects of organ allotransplantation. In: Khubutiya M.Sh., ed. *Transplantation of organs and tissues in a multidisciplinary research center.* Moscow: Air Art Publ. 2011. Ch. 13: 347–378. (In Russian).
6. Gulyaev V.A. *Increase in the efficiency of liver transplantation by improving the technology of seizure and preparation of a transplant: Dr. med. sci. diss.* Moscow, 2016. 309 p. (In Russian).
7. Khubutiya M.Sh., Gulyaev V.A., Zimina L.N., et al. Comprehensive assessment of the liver after laparotomy in donor multiorgan. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2012;(1):41–49. (In Russian).
8. Neil D.A., Hubsher S.G. Are parenchymal changes in early post-transplant biopsies related to preservation-reperfusion injury or rejection? Biopsies related to preservation-reperfusion injury or rejection? *Transplantation.* 2001;71(11):1566–1572. PMID:11435966
9. Trevisani F., Colantoni A., Caraceni P., Van Thiel D.H. The use of donor fatty liver for liver transplantation: a challenge or a quagmire? *J Hepatol.* 1996;24(1):114–121. PMID:8834034
10. Ludwig J., Gross J.B. Jr, Perkins J.D., Moore S.B. Persistent centrilobular necrosis in hepatic allografts. *Hum Pathol.* 1990;21(6):656–661. PMID:2351393
11. Turlin B., Slapak G.I., Hayllar K.M., et al. Centrilobular necrosis after orthotopic liver transplantation: a longitudinal clinicopathologic study in 71 patients. *Liver Transpl Surg.* 1995;1(5):285–289. PMID:9346584
12. Fromenty B., Pessayre D. Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis: effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines. *J Hepatol.* 1997;26(Suppl 2):43–53. PMID:9204409
13. Yoong K.F., Gunson B.K., Neil D.A., et al. Impact of donor liver microvesicular steatosis on the outcome of liver retransplantation. *Transplant Proc.* 1999;31(1–2):550–551. PMID:10083232.
14. Bao Y.M., Adam R., Sebagh M., et al. Risk factors of preservation injury and prognostic value of reperfusion biopsy in outcome of liver transplantation. *Transplant Proc.* 1996;28(1):123–125. PMID:8644141
15. Adam R., Reynes M., Johann M., et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23(1 Pt 2):1538–1540. PMID:1989281
16. Tillery W., Demetris J., Watkins D., et al. Pathological recognition of preservation injury in hepatic allografts with six months follow-up. *Transplant Proc.* 1989;21(1 Pt 2):1330–1331. PMID:2652439