

ЛЕКЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРІВ

УДК 616.36-089.87-035.4

С.А. Бубнов, М.Б. Осадчий, Ю.И. Седакова

ПРОБЛЕМЫ ИНТРА- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЗАЩИТЫ ПЕЧЕНИ ПРИ ЕЕ ОБШИРНЫХ РЕЗЕКЦИЯХ

Донецкий областной противоопухолевый центр, Украина

Реферат. В работе проанализированы данные литературы по поводу интраоперационной защиты печени во время ее обширных резекций, методы предупреждения и коррекции реперфузионного повреждения после применения приема Прингл, а также аспекты послеоперационной интенсивной терапии, мероприятия по коррекции послеоперационной печеночной недостаточности. Приведены последние литературные данные в области трансплантологии печени, в которых рассматриваются вопросы предупреждения повреждения паренхимы печеночного трансплантата.

Ключевые слова: метастатический рак печени, обширная резекция печени, трансплантация печени, экстракорпоральная гемокоррекция, MARS-диализ, ишемическое реперфузионное повреждение, прекондиционирование печени

За последние десятилетия зарегистрирован значительный рост онкозаболеваемости населения всех стран мира. При этом злокачественные поражения печени (как первичные, так и метастатические) занимают 5-е место в структуре онкопатологии.

Несмотря на значительные успехи в развитии малоинвазивных способов вмешательств на печени, на сегодняшний день "золотым стандартом" в лечении этой патологии является хирургический метод, а точнее, анатомическая резекция пораженного участка печени. И, несмотря на вот уже более чем столетнюю историю хирургии печени, вопросы интраоперационной и послеоперационной гепатопротекции при резекциях до сих пор остаются актуальными.

Так, по данным Скрипенко О. Г. и соавт. [6], объем кровопотери на этапе рассечения паренхимы составляет 812 ± 544 мл (общая интраоперационная кровопотеря - 993 ± 682 мл) при стандартной методике выполнения операции. Было разработано множество способов уменьшения интраоперационной кровопотери: методика предварительной перевязки афферентных и эфферентных сосудов печени, прием Прингл (наложение турникета на гепатодуоденальную связку), разделение паренхимы с использованием ультразвукового диссектора, "водоструйного", или плазменного, скальпеля, применение аргонного коагулятора, гемостатических пластин или приборов типа LigaSure, но все они, так или иначе, обладали рядом недостатков. Вследствие массивных кровопотерь и синдрома реперфузии (при использовании метода Прингл) достаточно частым осложнением после обширных резекций печени является печеночная недостаточность.

Причинами развития данного осложнения являются: недостаточное предоперационное об-

следование, неадекватная оценка хирургом допустимого остаточного объема печени, превышение допустимого времени пережатия гепатодуоденальной связки (ГДС), интраоперационное кровотечение, неадекватность анестезиологического обеспечения (нестабильность интраоперационной гемодинамики, неадекватное восполнение кровопотери и недостаточная коррекция интраоперационной гипотензии).

По мнению ряда авторов, для того, чтобы иметь представление о количестве и качестве паренхимы предполагаемого остаточного объема печени, необходимо проведение всестороннего предоперационного обследования пациента: комплексного УЗИ-сканирования печени для оценки степени изменений кровотока, лабораторного исследования синтетической функции печени [2]. При получении сомнительных результатов функциональных тестов целесообразно выполнить пункционную биопсию паренхимы предполагаемой остаточной части печени [4, 10].

Проведение предоперационной оценки функционального состояния печени - теста толерантности к глюкозе [29, 33, 39, 42], лидокаинового теста [16, 19, 34] - перед выполнением обширных резекций позволяет получить дополнительные сведения о функциональном резерве печени. Вышеназванные тесты обладают высокой чувствительностью и специфичностью.

Степень выраженности послеоперационной печеночной недостаточности определяется на основании оценки гиперферментемии, гипербилирубинемии, снижения белково-синтетической функции печени в динамике; на основании нарушения системы гемостаза, снижения клеточного звена иммунитета.

Послеоперационное ведение пациентов после обширных резекций было адаптировано и перенесено из трансплантологии и предусматривает активное возмещение дефицита белка. При этом критериями достаточности возмещения является нормализация уровня альбумина сыворотки крови и уменьшение количества отделяемого по дренажам из брюшной полости.

Существуют лишь единичные работы, рассматривающие вопрос фармакологической коррекции пострезекционной печеночной недостаточности.

Наибольшей доказательной базой обладает адеметионин [11]. Показано, что применение адеметионина в раннем послеоперационном периоде позволяет уменьшить явления печеночной недостаточности, оказывает благоприятное вли-

яние на систему гемостаза и повышает скорость регенерации паренхимы печени за счёт гипертрофии одноядерных гепатоцитов, полиплоидии и амитотического деления популяции двуядерных гепатоцитов [9].

При наличии хирургических показаний к временному длительному прекращению афферентного кровотока либо к полному выключению печени из кровообращения степень неминуемого реперфузионного повреждения оставшейся паренхимы в связи с возобновлением кровотока может быть минимизирована путем болюсного введения 1000 мг метилпреднизолона перед реперфузией [7].

Имеются данные о положительном опыте применения адеметионина и L-орнитин-L-аспартата в эксперименте на животных с моделированием токсической печеночной недостаточности или после выполнения гепатэктомии.

Имеется ряд наблюдений, в которых рассматривается применение энтерального и парентерального питания у данных пациентов. Установлено, что энергетические потребности после обширных резекций печени составляют 1800 ± 150 ккал/сутки (1400–2500), или 25 ккал/кг/сутки, и не превышают расчетных на идеальную массу тела по формуле Харриса-Бенедикта [3]. При детальном анализе установлено, что у больных с тяжелой степенью недостаточности питания энергетраты выше на 20–30%, при сравнении с пациентами нормального статуса питания.

Следует отметить, что перспективы развития хирургической гепатологии доказаны еще в 1988 году в Ганновере, когда была выполнена первая экстракорпоральная резекция печени (операция Пихльмайера) [2]. Эта операция показана при больших центрально-расположенных опухолях печени с вовлечением в процесс желчного дерева, а также печеночных вен или ретропеченочного отдела нижней полой вены. Операция производится в условиях вено-венозного обходного шунтирования *ex situ* или *in situ*. В обоих случаях печень отмывается охлажденным кардиopleгическим раствором histidine-tryptophan-ketoglutarate (НТК). Таким образом, операция производится в бескровном поле, что позволяет достичь максимального радикализма при злокачественных опухолях, а также выполнить, при необходимости, сложные сосудистые и билиарные реконструкции. При этом накладывается вено-венозный байпасс путем канюляции нижней полой вены через большую подкожную вену бедра, воротной вены - через нижнюю чревную вену, верхней полой вены - через подмышечную вену. В качестве насоса используют центрифужный насос *Biorump*. После отмывания печень погружается в хромированный тазик с холодным консервантом НТК, где в условиях непрерывной холодной перфузии осуществляется резекция печени и реконструкция вовлеченных в процесс сосудов. Все трубчатые структуры в плоскости резекции тщательно лигируются и пересекаются. Оставшаяся после такой операции печень реплантируется на прежнее место. После реперфузии осуществляется окончательный гемостаз.

Существует большое количество работ, в которых описывается тактика ведения больных при

выполнении трансплантации печени. Учитывая сходство процессов ишемии и реперфузии при обширных резекциях печени с пережатием ГДС и трансплантации печени, возможно применение накопленного в трансплантологии опыта при выполнении обширных резекций печени. В данных работах проводится глубокий анализ патоморфологических и биохимических процессов в гепатоцитах.

С целью изучения влияния различного по продолжительности пережатия ГДС при микроскопическом исследовании клеток печени были выявлены ультраструктурные изменения, в первую очередь, со стороны эндоплазматической сети и митохондрий [5]. Эндоплазматическая сеть во многих клетках была фрагментирована и выявлялась в виде скопления мелких вакуолей и отдельных мембран. Отмечалось некоторое набухание митохондрий и просветление матрикса. Микротельца, лизосомы и комплекс Гольджи по своему строению не отличались от нормальных, однако их было значительно меньше. Ядра были несколько увеличены с просветлением нуклеоплазмы. Синусоиды имели нормальную эпителиальную выстилку. Межклеточные пространства вокруг измененных печеночных клеток были расширены, и в них наблюдались тонкие коллагеновые фибриллы. Желчные капилляры незначительно расширены с наличием в них темных включений. Зоны измененных печеночных клеток довольно обширны, и изменения в них выражены неравномерно. Степень выраженности ультраструктурных изменений коррелировала с длительностью пережатия ГДС.

Механизмы, вовлеченные в процесс клеточного повреждения при ишемическом реперфузионном повреждении (ИРП), являются комплексными и в настоящее время достаточно изучены. Так, по данным ряда авторов, ишемия печени с последующей реперфузией приводит к активации купферовских клеток и полиморфонуклеаров печени, в результате повышается продукция свободных радикалов, цитокинов и молекул адгезии [27, 38, 40]. В подтверждение повреждения паренхимы органа, в ходе мультицентрового исследования [14, 26, 30, 31, 35, 41] установлено, что судьба печеночного трансплантата больше связана с повреждением эндотелия синусоидов, активизацией купферовских клеток, лейкоцитов и тромбоцитов, нежели с изменениями самих гепатоцитов.

Снижение ИРП может быть достигнуто различными способами. Они включают в себя гипотермию, ишемическое прекондиционирование (ИП) (краткие циклы ишемии с последующей реперфузией органа перед длительным периодом ишемии), ишемическое посткондиционирование (кондиционирование после длительного периода ишемии, но до полной реперфузии), применение фармакологических препаратов для уменьшения ИРП, генетическую модуляцию ИРП. Гипотермия снижает метаболические функции и потребление кислорода органом. Статическое холодное хранение трансплантата в растворе UW (University of Wisconsin) уменьшает явления ИРП и продлевает срок сохранения органа, улучшает функцию

пересаженных трансплантатов. Хотя экспериментальные данные на животных показывают, что ИП, ишемическое посткондиционирование, различные фармакологические препараты, генная терапия уменьшают явления ИРП, ни одна из этих мер не может быть рекомендована для применения в клинической практике, так как не обладает достаточной доказательной базой [20].

Имеется ряд работ, в которых используется интраоперационная перфузия печени охлажденными растворами. Продемонстрировано, что применение охлаждения *in situ* путем введения охлажденного рингер-лактата в портальную вену перед пережатием портальной триады привело к уменьшению проявления ишемии печени при ее резекции по сравнению с использованием теплой ишемии [25].

Показано, что применение ишемического пре-кондиционирования позволяет снизить число пациентов, которым требуется переливание крови и ее компонентов, снизить показатели трансaminaз в первые сутки после операции, однако в сравнительных группах с применением ИП и без такового значимых гемодинамических различий, кровопотери, изменения уровня билирубина, протромбинового индекса продемонстрировано не было [21].

В трансплантологии во время забора и изоляции донорской печени используется инвазивная холодовая перфузия консервирующими растворами через *a. hepatica*, либо в комбинации с перфузией через *v. porta*. Показано, что использование двойной холодовой перфузии условно-пригодной печени снижает количество случаев первичного нефункционирования трансплантата [15]. Однако в литературе на сегодняшний день отсутствуют работы, в которых сравнивается совместное использование инвазивной холодовой перфузии печени и поверхностного охлаждения органа.

По мнению многих авторов, аденозин и оксид азота играют ведущую роль в формировании ответа на ИП [13, 22, 27, 38].

Уменьшение явлений реперфузионного повреждения может быть достигнуто путем нейтрализации и уменьшения продукции свободных радикалов и медиаторов воспаления.

Имеется большое количество работ, в которых описывается применение фармакологических препаратов (антиоксидантов, кортикостероидов) для воздействия на патогенетические механизмы ИРП: есть данные об успешном применении N-ацетилцистеина в животной модели, который вводился внутривенно болюсно за 15 минут до окончания одночасовой ишемии печени, и затем в виде постоянной инфузии в течение 7 часов [18]. Отмечено улучшение внутриклеточной оксигенации, спустя 5 часов отмечено улучшение микроциркуляции паренхимы печени и снижение повреждения паренхимы печени на основании оценки аланинаминотрансферазы и клиренса индоцианина. Также имеются данные об использовании буцилламина [24] в животной модели, что значительно снижает уровень трансaminaз, увеличивает паренхиматозный кровоток и уменьшает явления некроза/апоптоза гепатоцитов.

Несмотря на большое количество проводимых исследований в этой области, большинство полученных положительных результатов являются недостоверными. В обзоре клинических исследований девяти фармакологических агентов указано на достоверную эффективность применения только одного из них - улинастатина - для снижения реперфузионного повреждения печени [12].

В трансплантологии применяется несколько растворов для холодовой перфузии печени после забора: раствор histidine-tryptophan-ketoglutarate (НТК), раствор University of Wisconsin (UW) и раствор Euro-Collins (EC). Считается, что консервирующие растворы, ионный состав которых приближается к внутриклеточной жидкости, обеспечивают удовлетворительное сохранение органа на протяжении довольно длительного (многочасового) промежутка времени. Такие консервирующие растворы обычно являются умеренно гиперосмотическими, бескальциевыми (или гипокальциевыми), гипонатриевыми и гиперкалиевыми (слабо, умеренно или сильно гиперкалиевыми растворами) без и с добавками в них разных регуляторов метаболизма.

При многочисленных исследованиях было установлено, что раствор НТК дает оптимальный защитный эффект в сроках до 18 часов [17, 23, 37, 36]. Гистидиновый буфер этого раствора позволяет: 1) клеточным мембранам принимать участие в анаэробных процессах (анаэробный гликолиз), что очень важно для сохранения их структурной целостности; 2) препятствует быстрому развитию внутриклеточного ацидоза; 3) препятствует возникновению отека. Было доказано, что раствор НТК: 1) вызывает ингибирование структурного повреждения клетки; 2) уменьшает потребности клеток в энергии; 3) тормозит адгезию лейкоцитов и микроциркуляторные нарушения. Защитное действие раствора базируется на инактивации мембранной K^+-Na^+ АТФ-азы благодаря удалению ионов натрия и кальция из внеклеточного пространства. Защитный эффект на мембраны клеток усиливает гистидин/гистидингидрохлоридный буфер и триптофан. Альфа-кетоглутарат является источником энергии в аэробных условиях. При использовании данного раствора в виде непрерывной холодовой перфузии удается сохранять донорский орган в течение 14-18 часов.

Показана целесообразность использования фосфатидилхолина в сочетании с раствором НТК при консервации донорского органа, продемонстрировав в экспериментальной модели на животных значимое снижение маркеров клеточного повреждения печени и некоторое увеличение времени сохранения органа [8].

При развитии острой послеоперационной печёночной недостаточности у пациентов после обширных операций на печени, по данным многих авторов, может быть метод экстракорпоральной детоксикации. Большие надежды возлагаются на экстракорпоральную гемокоррекцию при печёночной недостаточности. Так, установлено, что дезинтоксикационный эффект плазмафереза при печёночной недостаточности связан с норма-

лизацией пигментного обмена печени, уменьшением синдромов цитолиза гепатоцитов и внутрипеченочного холестаза, обладает выраженным иммунокорректирующим действием на параметры гуморального звена иммунитета за счет элиминации из плазмы циркулирующих иммунных комплексов и избытка функционально неполноценных иммуноглобулинов [1]. Плазмаферез позволяет быстро и эффективно осуществлять коррекцию нарушений свертывающей и противосвертывающей системы крови, уменьшая риск геморрагических осложнений. В этой же работе было показано, что продленная вено-венозная гемофильтрация у пациентов с печеночной недостаточностью и гепаторенальным синдромом улучшает центральную и внутрипочечную гемодинамику, нормализует водно-электролитный баланс, снижает уровень азотистых шлаков, увеличивает скорость клубочковой фильтрации, что способствует коррекции гепаторенального синдрома.

Большой интерес в настоящее время вызывает альбуминовый диализ с использованием системы MARS (Molecular Absorbents Recirculating System) [28, 32], которая является патогенетически обоснованной системой поддержки печени, способной высокоэффективно удалять из плазмы водорастворимые и альбуминсвязанные токсины, способствуя уменьшению выраженности синдромов цитолиза и воспаления, улучшению синтетической функции печени, что приводит к регрессу энцефалопатии и купированию органной дисфункции.

В нашей клинике в настоящее время в рутинную практику вводится применение фибротеста при печеночноклеточном раке печени для оценки функционального состояния органа и допустимого объема резекции печени. При метастатическом поражении печени при колоректальном раке во время предоперационной подготовки проводится эластометрия с последующей диагностической мультифокальной биопсией непораженной части печени с целью определения ее функционального состояния и возможности выполнения резекции пораженной части в запланированном объеме. Внедряются рациональные схемы интенсивной терапии с использованием гепатопротекторов. Научный интерес представляет разработка схем фармакологической интра- и послеоперационной коррекции с использованием внутриартериального пути введения препаратов.

Таким образом, анализ данных литературы об интра- и послеоперационной защите печени, предупреждении реперфузионного повреждения печени показывает, что на сегодняшний день не существует единых подходов, алгоритмов ведения пациентов после обширных резекций печени. Внедрение методов предоперационной оценки функционального состояния печени дает возможность уменьшить явления печеночной недостаточности после выполнения резекций печени. Полученные данные требуют дальнейшего изучения, систематизации и подтверждения в клинических исследованиях. Разработка и внедрение в клиническую практику мероприятий по предупреждению реперфузионного повреждения и воз-

никающей вследствие этого послеоперационной печеночной недостаточности, внедрение рациональных схем фармакотерапии, в том числе с использованием внутриартериального пути введения препаратов, позволит уменьшить количество осложнений и летальность в послеоперационном периоде после выполнения обширных резекций печени.

S.A. Bubnov, M.B. Osadchyi, Yu.I. Sedakova

Problems of Intra- and Postoperative Liver Protection by Its Extensive Resections

The work deals with analysis of the data concerning intraoperative liver protection during extensive resections thereof, methods of prevention and correction of reperfusion injury upon medication of Pringle, as well as aspects of postoperative intensive therapy for correction of postoperative hepatic failure. It contains the latest published data in the sphere of liver transplantation concerning prevention of hepatic parenchymal damage of hepatic transplant (Arch. Clin. Exp. Med.—2013.—Vol.22, №1.—P. 103-107).
Keywords: metastatic liver cancer, extensive liver resection, liver transplantation, extracorporeal haemocorrection, MARS-dialysis, ischemic reperfusion injury, liver preconditioning

С.О. Бубнов, М.Б. Осадчий, Ю.И. Сёдакова

Проблеми інтра- та післяопераційного захисту печінки при її обширній резекції

У статті аналізовані дані літератури з приводу інтраопераційного захисту печінки під час її обширних резекцій, методи попередження та корекції реперфузійного пошкодження після застосування прийому Прингл, а також аспекти післяопераційної інтенсивної терапії, заходи з корекції післяопераційної печінкової недостатності. Наведено останні літературні дані в галузі трансплантології печінки, в яких розглядаються питання попередження пошкодження паренхіми печінкового трансплантата (Арх. клін. експ. мед.—2013.—Т.22, №1.—С. 103-107).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Александрова И.В.* - Экстракорпоральная гемокоррекция в комплексном лечении печеночной недостаточности: Дисс. Докт.мед.наук - М. - 2009.- 251 с.
2. *Вишневецкий В.А.* Операции на печени. Руководство для хирургов./В.А. Кубышкин, А.В. Чжао, Р.З. Икрамов - М.: "МИКЛЮШ", 2003.
3. *Журавель С.В.* Анестезия и интенсивная терапия при трансплантации печени//Дисс. Докт.мед.наук - М. - 2010. - 200 с.
4. *Малиновский Н.Н.* Лапароскопическое исследование и пункционная биопсия в диагностике очаговых поражений печени / Н.Н.Малиновский, А.Н.Северцев, Д.Б.Чудаев //Хирургия. 2004. - № 5. - С. 16-20.
5. *Назаренко Н.А.* - Обширные резекции печени//Дисс. Докт.мед.наук - М. - 2005. - 272 с.
6. *Скрипенко О.Г.* Тактические подходы к хирургическому лечению очаговых заболеваний печени / З.С.Завенян, Н.Н.Багмет, О.Г.Скипенко // Хирургия. 2004. - №6. - С. 54 - 57.
7. *Цирульникова О.М.* - Печень в ранние сроки после ее обширных резекций и трансплантаций//Дисс. Докт.-мед.наук - М. - 2004 - 201 с.
8. *Шагибулин М.Ю.* - Противовишемическая защита пече-

- ночного трансплантата с помощью Липина - водорастворимого препарата липидной природы (экспериментальное исследование)//Дисс. Канд.мед.наук - М. - 2005 - 131
9. *Шатонов С.Б.* - Гепатопротекторное действие адеметионина в коррекции пострезекционной печеночной недостаточности - //Автореф.дисс. Канд.мед.наук - 2005, Улан-уде, 126 с.
 10. *Шерлок Ш, Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: Практ. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Т. Апросиной, Н.А. Мухина. - М: Гэотар Медицина, 1999. - с. 864
 11. *Юрьев К.Л.* Адеметионин - гепатопротектор и анти-депрессант.// Укр.мед.часопис, - №1(87) 2012
 12. *Abu-Amara M.* Pharmacological interventions versus no pharmacological intervention for ischaemia reperfusion injury in liver resection surgery performed under vascular control/ KS Gurusamy, S Hori, G Glantzounis, B Fuller, BR Davidson // Cochrane Database Syst Rev2009; CD007472
 13. *Banga N.R.* Ischaemic preconditioning in trans-plantation and major resection of the liver / S Homer-Vanniasinkam, A Graham, A Al-Mukhtar, SA White, KR Prasad // Br J Surg . - 2005; N92: 528-538
 14. *Caldwell-Kenkel J., Thurman R., Lemasters J.* Selective loss of nonparenchymal cell viability after cold ischemic storage of rat livers // Transplantation, 1988, v.45, N7, p.834.
 15. *D'Amico F.* Liver transplantation using suboptimal grafts: impact of donor harvesting technique / A Vitale, E Gringeri, M Valmasoni, A Carraro, A Brolese, G Zanus, P Boccagni, DF D'Amico, U Cillo // Liver Transpl. - 2007; N13: 1444-1450
 16. *Ercolani G., Mazzjotti A. et al.* Evaluation of the liver function with the lidocaine (MEGX) test// Proceedings 2nd World IHPBA Congress, Bologna.- 1996.- Vol.1.-P.143-147.
 17. *Feng L.* Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution vs. University of Wisconsin solution for liver transplantation: a systematic review / A Vitale, E Gringeri, M Valmasoni, A Carraro, A Brolese, G Zanus, P Boccagni, DF D'Amico, U Cillo // Liver Transpl. - 2007 Aug;13(8):1125-36.
 18. *Glantzounis G.K.* Continuous infusion of N-acetylcysteine reduces liver warm ischaemia-reperfusion injury / W Yang, RS Koti, DP Mikhailidis, AM Seifalian, BR Davidson // Br J Surg 2004; 91: 1330-1339
 19. *Gozetti G. et. al.* Liver resection without blood transfusion. / Br J Surg. 1995 Aug;82(8)
 20. *Gurusamy K.S., Gonzalez H.D., Davidson B.R.,* Current protective strategies in liver surgery // World J Gastroenterol. 2010 Dec 28;16(48):6098-103.
 21. *Gurusamy K.S.* Ischaemic pre-conditioning for elective liver resections performed under vascular occlusion / Y Kumar, V Pamecha, D Sharma, BR Davidson // Cochrane Database Syst Rev2009; CD007629
 22. *Hawaleshka A, Jacobsohn E.* Ischaemic preconditioning: mechanisms and potential clinical applications. Can J Anaesth1998; 45: 670-682
 23. *Juang S.E.* Effect of university of wisconsin and histidine-tryptophan-ketoglutarate preservation solutions on blood potassium levels of patients undergoing living-donor liver transplantation / HW Huang, CW Kao, CL Chen, HF Lu, KW Cheng, CJ Huang, SC Wu, B Jawan, CH Wang // Transplant Proc. 2012 Mar;44(2):366-8.
 24. *Junnarkar S.P.* Bucillamine improves hepatic microcirculation and reduces hepatocellular injury after liver warm ischaemia-reperfusion injury / N Tapuria, N Dutt, B Fuller, AM Seifalian, BR Davidson // HPB(Oxford) 2009; 11: 264-273
 25. *Kim Y.I.* Simple in situ hypothermia reduced ischaemic injury to human liver during hepatectomy / K Hiratsuka , S Kitano, DH Joo, N Kamada, K Sugimachi // Eur J Surg. 1996 Sep;162(9):717-21.
 26. *Kohli V., Selzner M., Madden J. et al.* Endothelial cell and hepatocyte deaths occur by apoptosis after ischemia-reperfusion injury in the rat liver// Transplantation, 1999, v.67, N8, p. 1099-1105.
 27. *Koti R.S., Seifalian A.M., Davidson B.R.* Protection of the liver by ischemic preconditioning: a review of mechanisms and clinical applications. Dig Surg2003; 20: 383-396
 28. *Laleman W.* - Artificial liver support devices as treatment option for liver failure.// Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012 Feb;26(1):17-26. doi: 10.1016/j.bpg.2012.01.002.
 29. *Lu-Nan Yan et al.* Redox tolerance test: An indicator of preoperative hepatic functional reserve in liver diseases. / J Hep Bil Pancr Surg. - 1997 №4:249-253
 30. *Marzi L., Zhong Z., Lemasters J.* Evidence that graft survival is not related to parenchymal cell viability in rat liver transplantation // Transplantation, 1989, v.48, N4, p.463.
 31. *McKeown C., Edwards V., Phillips M. et al.* Sinusoidal lining cell damage: The critical injury in cold preservation of liver allografts in the rat // Transplantation, 1988, v.46, N2, p. 178
 32. *Mitzner S.R.* - Extracorporeal liver support-albumin dialysis with the Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)/ Ann Hepatol. 2011 May;10 Suppl 1:S21-8.
 33. *Mori K. et al.* - Response of hepatic mitochondrial redox state to oral glucose load. Redox tolerance test as a new predictor of surgical risk in hepatectomy//Ann Surg. 1990 211(4)
 34. *Oellerich M. et al.* Lignocaine metabolite formation as a measure of pre-transplant liver function// Lancet. 1989 №1(8639)
 35. *Ohmori M., Kobayashi E., Harada K. et. al.* Do immunosuppressants directly affect neutrophils, resulting in protection of the liver against ischemia-reperfusion injury? / Transplantation, 1998, v.66, N7, p.940-941.
 36. Organ preservation with EC, HTK, and UW, solution in orthotopic rat liver transplantation. // J Invest Surg. 1999 Jul-Aug;12(4):195-203.
 37. *Pless G., Sauer I.M., Rauhen U.* - Improvement of the cold storage of isolated human hepatocytes.// Cell Transplant. 2012;21(1):23-37. Epub 2011 Jun 7.
 38. *Tapuria N., Kumar Y., Habib M.M., Abu Amara M., Seifalian A.M., Davidson B.R.* Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury - a review. J Surg Res2008; 150: 304-330
 39. *Ueda J.* Noninvasive evaluation of cytochrome c oxidase activity of the liver. Its prognostic value for hepatic resection/ Arch Surg. 1994 Mar;129(3).
 40. *Vardanian A.J., Busuttill R.W., Kupiec-Weglinski J.W.* Molecular mediators of liver ischemia and reperfusion injury: a brief review. Mol Med2008; 14: 337-345
 41. *Wang L., Florman S., Rcayaie S. et al.* Differential in vivo recovery of sinusoidal endothelial cells, hepatocytes, and Kupffer cells after cold preservation and liver transplantation in rats // Transplantation, 1998, v.66, N5, p.573-578
 42. *Yamamoto Y. et al* Prognostic implications of postoperative suppression of arterial ketone body ratio: time factor involved in the suppression of hepatic mitochondrial oxidation-reduction state//Surgery. 1990 Mar;107(3)

Надійшла до редакції: 10.07.2013 р.