

Современные концепции печеночной недостаточности, их преимущества и недостатки: взгляды общего хирурга и трансплантолога

Н. Ю. Байрамов, А. А. Ибрагимова

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Республика Азербайджан

Modern concepts of hepatic insufficiency, their advantages and faults: views of a general surgeon and transplantologist

N. Yu. Bayramov, A. A. Ibrahimova

Azerbaijani Medical University, Baku, Azerbaijani Republic

Термин «печеночная недостаточность» до настоящего времени различными исследователями трактуется довольно широко и неоднозначно. Его используют как при описании легких клинико–функциональных отклонений, так и для характеристики тяжелых поражений печени, приводящих к печеночной коме. Печеночная недостаточность является, по мнению Э.И. Гальперина и соавторов [1], понятием клинико–биохимическим. Они рассматривают печеночную недостаточность как более широкое понятие, включающее в себя не только различные нарушения функций печени, но и гепатоцеребральную недостаточность, финалом которой является печеночная кома. С употреблением в качестве синонимов понятия «печеночная недостаточность» терминов «холемия», «гепатаргия», «большая кома», «малая кома», «шоковая печень», «аммиачная интоксикация» и других связано существование разнообразных классификаций печеночной недостаточности. Желчная гипертензия является одной из наиболее частых причин печеночной недостаточности [2, 3]. Другие авторы считают, что к печеночной недостаточности следует относить те поражения печени, которые ведут к расстройствам деятельности центральной нервной системы (ЦНС) [4].

В настоящее время существует более 20 понятий данной патологии. В целом клиницисты печеночную недостаточность трактуют как декомпенсацию функций печени, которая проявляется возникновением желтухи, коагулопатии и печеночной энцефалопатии различной степени выраженности, нередко переходящей в коматозное состояние [5, 6]. В зарубежной литературе в последние годы острая печеночная недостаточность получила название «фульминантная печеночная недостаточность» (ФПН). Данный термин впервые использовали С. Trey и С. S. Davidson в 1970 г. [7] применительно к клиническому синдрому, характеризующемуся тяжелой дисфункцией печени вследствие массивного некроза гепатоцитов при отсутствии исходного поражения органа. В современной литературе встречается два термина, характе-

ризующие молниеносное течение заболеваний печени: фульминантный гепатит и ФПН [8]. Ряд авторов эти понятия не разделяет [9, 10]. Терминологическая путаница является следствием того, что в настоящее время нет ни единого определения «печеночная недостаточность», ни общепринятой классификации данной патологии. В. Г. Астапенко [11] разработал градацию печеночной недостаточности, адаптированную к обтурационной желтухе, хроническому гепатиту с холестаазом, первичному билиарному и портальному циррозу печени. Выявлено 7 наиболее информативных признаков: уровни билирубина, аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), фруктозо–1, 6– дифосфатаальдолазы, щелочной фосфатазы, альбумина, белковых фракций. На основе обработки данных с помощью компьютера выделены три стадии печеночной недостаточности: I – отражает временные нарушения между функциональными возможностями и метаболическими потребностями организма, при терапии может быть обратима; II – резко выраженные клинические симптомы и нарушения функциональной деятельности печени, гемосорбция приводит к клиническому улучшению, но нормализации биохимических показателей не происходит, эта форма обычно требует неинвазивного консервативного лечения; III – резко выраженные клинические симптомы печеночной недостаточности и появление психоневрологической симптоматики, может привести к смерти и потребовать инвазивного и (или) заместительного лечения.

Точные и простые диагностические критерии очень важны для определения степени дисфункции, особенно при своевременном обнаружении органной недостаточности, чтобы быть готовым к ранней инвазивной и заместительной терапии. При недостаточности нескольких функциональных систем эта проблема в значительной степени решена, так как для оценки функции легких используется отношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода на вдохе, для оценки функционального состояния кровообраще-

ния – среднее артериальное давление и уровень лактата, шкала Глазго используется для оценки степени нарушения сознания и комы, минутный диурез и концентрация креатинина в моче и крови – для оценки прогрессирования почечной недостаточности, протромбиновое время, протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение (МНО) – для оценки системы гемостаза [12]. Однако по сей день не существует единого маркера или критерия для оценки функции печени, особенно при печеночной недостаточности. В отличие от этого, при различных патологиях, вызывающих печеночную недостаточность, применяются различные критерии и термины. Тяжелую печеночную дисфункцию в зависимости от причины называют острой печеночной недостаточностью, острую печеночную недостаточность, развившуюся на фоне хронической, пострезекционной печеночной недостаточностью (ППН) или ранней дисфункцией аллотрансплантата [13, 14].

Острая печеночная недостаточность – это снижение синтетической и детоксикационной функций печени, которое возникает, когда происходит массивное повреждение печени с некрозом ее паренхимы (более 80%). Энцефалопатия считается абсолютным критерием, она у 40 – 80% больных может привести к летальному исходу. Это быстрое ухудшение функции печени, характеризующееся желтухой, коагулопатией (МНО > 1,5), а также печеночной энцефалопатией, у пациентов без предшествующего заболевания печени в анамнезе.

Термин «острая печеночная недостаточность» является предпочтительным по сравнению с ФПН или острым некрозом печени, несмотря на то что эти термины исторически использовались для классификации печеночной недостаточности [15, 16]. Острая печеночная недостаточность, развившаяся на фоне хронической, относится к тяжелому нарушению функции, возникающему на фоне хронических заболеваний печени (цирроз и хронического гепатита). Причиной госпитализации пациентов с циррозом печени является острая декомпенсация, которая проявляется асцитом, печеночной энцефалопатией, варикозным кровотечением в основном вен нижней трети пищевода и других частей пищеварительного канала (кардия, дно и антрум желудка, двенадцатиперстная, прямая кишка), бактериальной инфекцией. При этом у одной части пациентов острая декомпенсация развивается без появления указанных клинических синдромов, у другой, наоборот, клинически демонстрируется резкое ухудшение функции одного, двух органов или полиорганная недостаточность. В публикациях синдром, при котором на фоне цирроза печени развивается острая недостаточность одного или нескольких органов, указывается как острая печеночная недостаточность, развившаяся на фоне хронической печеночной недостаточности [17, 18]. Обычно отмечают функциональные нарушения III степени тяжести: компенсированная, декомпенсированная и острая печеночная недостаточность, развившаяся на фоне хронической недостаточности. Компенсация

– это отсутствие клинических признаков дисфункции и осложнений. Клинические проявления таких осложнений, как асцит, кровотечение, энцефалопатия, резкое усиление желтухи, инфекция, отмечаются при стадии декомпенсации [19, 20].

Если острая декомпенсация сопровождается дисфункцией других внутренних органов, применяют термин «острая печеночная недостаточность, развившаяся на фоне хронической» [21]. Острая печеночная недостаточность развивается на фоне хронической из-за воздействия отягощающих факторов (активация вируса, токсические эффекты, тромбоз сосудов, кровотечение, активация иммунной системы и др.). Помимо хронического заболевания и острой декомпенсации, третьим важным критерием для постановки этого диагноза является наличие органной недостаточности (почечная, сердечно-сосудистая, дыхательная, гематологическая и т.д.). Органная дисфункция – это не только диагностический критерий, но и важный фактор, влияющий на летальность: при недостаточности одного органа летальность составляет 10%, при недостаточности двух органов – 30%, а при полиорганной недостаточности летальность увеличивается до 70 – 80% [22 – 26].

ППН – это тяжелая дисфункция, которая возникает после обширной резекции печени. В течение многих лет для оценки пострезекционной дисфункции печени использовали показатели синтетической (МНО, фактор V, уровень С-реактивного белка, альбумина и т.д.), детоксикационной (уровни лактата, билирубина, аммиака, энцефалопатия и т.д.), экскреторной (уровни билирубина, желчных кислот и т.д.) и гемодинамической (асцит, спленомегалия) функций печени отдельно или в комбинации. На данный момент существует более 50 определений и шкал с целью выявления степени дисфункции органа [27].

В 2011 г. Международная исследовательская группа по хирургии печени (International Study Group of Liver Surgery – ISGLS) предложила стандартизованное определение и стадирование ППН [28]. Согласно этому широко используемому определению ППН – это послеоперационное ухудшение способности печени поддерживать свои синтетическую, экскреторную и дезинтоксикационную функции, которое характеризуется увеличением показателя МНО и сопутствующей гипербилирубинемией после 5 сут послеоперационного периода. ISGLS предложила простую систему классификации ППН, в которой по лабораторным данным, клиническим симптомам и необходимости инвазивного лечения определяется степень тяжести ППН [29]. При этом степень А характеризует незначительное временное ухудшение функции печени, которое не требует инвазивного лечения или перевода пациента в отделение интенсивной терапии. При степени В выявляют лабораторные изменения, клиническую (асцит) и легкую органную (почечная, респираторная недостаточность, энцефалопатия и т.д.) дисфункцию, которая требует консервативного лечения (альбумин, диуретики, плазма, кислород и т.д.). Степень С характеризуется тяжелой печеноч-

ной недостаточностью с отказом нескольких органов и систем (почки, легкие, шок, кома, сепсис и т. д.) и необходимостью их коррекции (гемодиализ, искусственная вентиляция легких, инвазивный мониторинг, искусственные системы поддержки печени, спасающие жизнь – гепатэктомия, трансплантация органа) в отделении интенсивной терапии. Послеоперационная летальность у пациентов с ППН степеней А, В и С по этой классификации составляет 0, 12 и 54% соответственно [29, 30].

Дисфункцию, возникающую после трансплантации печени, описывают с помощью определения «ранняя дисфункция аллографта» (РДА) [31]. Согласно этому определению, если функция пересаженной печени не восстанавливается в течение 7 дней, констатируют РДА. Характерными диагностическими признаками для РДА является повышение уровня общего билирубина до 10 мг/дл и более, МНО до 1,6 и более, АсАТ/АлАТ до 2000 ед/л и более на 7-й день. РДА возникает у 16 – 25% пациентов как после ортотопической трансплантации, так и после трансплантации от живого донора. Причины и факторы риска РДА: ишемическое реперфузионное повреждение, ожирение печени, синдром малой доли печени или портальная гиперперфузия, сосудистые и протоковые проблемы печени, сепсис, высокий показатель шкалы MELD (Model of Endstage Liver Disease) в предоперационном периоде и т.д. [32, 33]. Приблизительно 75% пациентов с РДА выздоравливают, 25% умирают или требуют ретрансплантации. При повышении только уровня билирубина (10 мг/дл и более) смертность пациентов составляет 10%, при повышении только МНО (1,6 и более) – 25%, при повышении обоих этих показателей – 59% [34].

При сравнении приведенных определений следует отметить несколько аспектов. Прежде всего одиночного снижения каждой из 5 классических функций печени (детоксикационная, синтетическая, секреторно–эксреторная, метаболическая, гемодинамическая) недостаточно для диагностики печеночной недостаточности, при этом можно просто говорить о степени дисфункции или недостаточности. Например, уровень билирубина как основной индикатор выделительной функции печени и один из важных показателей при ППН и несостоятельности трансплантата не является абсолютным критерием при острой печеночной недостаточности, развившейся на фоне хронической печеночной недостаточности.

Уровень МНО как индикатор синтетической функции печени является важным показателем при острой печеночной недостаточности и несостоятельности трансплантата, но не при острой печеночной недостаточности, развившейся на фоне хронической печеночной недостаточности [35].

Печеночная энцефалопатия и уровень аммиака, являющиеся индикаторами недостаточности детоксикационной функции печени, считаются абсолютными критериями для диагностики острой печеночной недостаточности. При пострезекционной недостаточности также воз-

можно использовать эти критерии, а при несостоятельности трансплантата они не являются абсолютными показателями недостаточности.

Уровни лактата и глюкозы, по которым оценивают метаболическую функцию печени, не являются специфическими критериями печеночной недостаточности, а гемодинамические показатели (асцит, повышенное портальное давление) не используются в качестве критериев при ее диагностике.

Второй не менее важный аспект заключается в том, что критерий «внепеченочная органная недостаточность» на сегодняшний день весьма актуален и широко используется в диагностике печеночной недостаточности. Внепеченочная органная недостаточность считается важным диагностическим признаком при острой печеночной недостаточности, развившейся на фоне хронической и пострезекционной печеночной недостаточности. Основываясь на современных научных и практических знаниях, нарушение детоксикационной функции печени можно считать важным механизмом в развитии внепеченочной органной недостаточности [36].

Печень является основным очищающим органом организма и играет исключительную роль в выведении из него как экзогенных, так и эндогенных токсичных веществ, включая бактерии, бактериальные токсины и цитокины. Нарушение этой функции можно рассматривать как фактор, ведущий к сепсису и синдрому полиорганной недостаточности.

С одной стороны, поскольку не существует объективного и измеримого «единственного» индикатора для оценки функции детоксикации, органная недостаточность в результате этой дисфункции может рассматриваться как критерий. С другой стороны, учитывая, что сама органная недостаточность является серьезной дисфункцией организма и требует инвазивной заместительной терапии, это можно рассматривать как критерий.

Следует также отметить, что, во-первых, определение «органная недостаточность» сейчас широко используется в медицине, например, органная недостаточность является важным диагностическим критерием сепсиса, который воспринимается как нарушение (дисрегуляция) иммунной системы. Во-вторых, большинство шкал, используемых для оценки тяжести системных патологических процессов, основаны на дисфункции органов.

Таким образом, на основе анализа определений различных клинических форм печеночной недостаточности и согласно концепции современной медицины «органная дисфункция – недостаточность» тяжесть заболеваний и повреждений печени можно определить следующим образом.

1 степень. Клинических признаков поражения печени нет. Нарушения функции печени выявляются только при лабораторных и инструментальных исследованиях. В биохимических анализах крови отмечается незначительное повышение показателей, отражающих повреждение гепатоцитов и снижение их функциональной активности.

II степень. Развиваются симптомы нарушения ЦНС в виде заторможенности или агрессивности. При осмотре отмечается увеличенная и болезненная при пальпации печень, кожные покровы и склеры иктеричные. При лабораторных и инструментальных исследованиях выявляется значительное поражение паренхимы печени. Необходимы специальные неинвазивные методы лечения.

III степень (печеночная недостаточность). Ведущим симптомом в клинике отравления становится энцефалопатия, крайним проявлением которой является печеночная кома. Патология печени выражается признаками тяжелого поражения гепатоцитов. Степень цитолиза столь значительна, что страдают все виды обмена. В крови в высоких концентрациях накапливаются реакционно-активные продукты нарушенного метаболизма, дающие токсический эффект. На фоне коагулопатии отмечаются выраженная желтуха и повышение кровоточивости. Возможен летальный исход, может потребоваться инвазивная заместительная терапия, включая трансплантацию/ретрансплантацию печени.

Финансирование. Исследование финансировано за счет средств авторов.

Вклад авторов. Оба автора внесли одинаковый вклад в написание статьи.

Конфликт интересов. Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов в отношении данной статьи.

Согласие на публикацию. Оба автора прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи и дали согласие на его публикацию.

References

- Galperin EI, Semendyaeva MN, Neklyudova EA. Liver failure. Moscow: Meditsina; 1978. p. 328 p. Russian.
- Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology*. 2012 Mar;55(3):965–7. doi: 10.1002/hep.25551. PMID: 22213561; PMCID: PMC3378702.
- Ahmedov VA, editor. Diagnosis of diseases of internal organs. The wording of the classification. Moscow: GEOTAR–Media; 2018. 256 p. Russian. ISBN: 978–5–9704–4732–1.
- Galperin EI, Dederer YuM. Nonstandard situations during liver and biliary operations. Moscow: Medicine; 1987. 335 p. Russian.
- Ermachenko I.A. Early diagnosis, prevention and treatment of liver failure in patients with obstructive jaundice. PhD(Med) [thesis]. Krasnodar; 1995. 19 p. Russian.
- Mansurov HH. The most important problems of modern hematology. *Klin med*. 1987;65(11):59–64. In Russian.
- Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Schaffner F, eds. *Progress in Liver Failure*. Vol. III. New York: Grune and Stratton; 1970. –P. 282–98.
- Patel D, McPhail MJ, Cobbald JF, Taylor–Robinson SD. Hepatic encephalopathy. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2012 Feb;73(2):79–85. doi: 10.12968/hmed.2012.73.2.79. PMID: 22504749.
- Pasechnik IN, Kutepov DE. Liver failure: modern methods of treatment. Moscow: MIA; 2009. 240 p. Russian. ISBN: 978–5–8948–1719–4.
- Sherlok SH, Duli D. Diseases of the liver and biliary tract. Moscow: Medicina; 1999. 859 p. Russian. ISBN 5–88816–013–X.
- Astapenko VG. Clinical and biochemical classification of liver failure. *Khirurgiya(Mosc)*. 1985;(1):30–4. Russian.
- Mohanty AK, Schiff ER. The dilemma of idiopathic fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol [Internet]*. 2008;103:S223. doi: 10.14309/00000434–200809001–00576.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical practice guidelines panel, Wendon J; Panel members, Cordoba J, Dhawan A, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017 May;66(5):1047–1081. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.003. PMID: 28417882.
- Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute–on–chronic liver failure. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(5):1038–47. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.012. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24950482.
- Kauffmann R, Fong Y. Post–hepatectomy liver failure. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014 Oct;3(5):238–46. doi: 10.3978/j.issn.2304–3881.2014.09.01. PMID: 25392835; PMCID: PMC4207837.
- Ray S, Mehta NN, Golhar A, Nundy S. Post hepatectomy liver failure – A comprehensive review of current concepts and controversies. *Ann Med Surg (Lond)*. 2018 Aug 23;34:4–10. doi: 10.1016/j.amsu.2018.08.012. PMID: 30181871; PMCID: PMC6120608.
- Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010 Aug;16(8):943–9. doi: 10.1002/lt.22091. PMID: 20677285.
- Pomposelli JJ, Goodrich NP, Emond JC, Humar A, Baker TB, Grant DR, et al. Patterns of Early Allograft Dysfunction in Adult Live Donor Liver Transplantation: The A2ALL Experience. *Transplantation*. 2016 Jul;100(7):1490–9. doi: 10.1097/TP.0000000000001240. PMID: 27326811; PMCID: PMC4943080.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar–Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis–3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338; PMCID: PMC4968574.
- Vincent JL. Update on surgical sepsis syndrome. *Br J Surg*. 2017 Jan;104(2):e34–e40. doi: 10.1002/bjs.10451. PMID: 28121032.
- Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia–Tsao G, et al. Acute–on chronic liver failure. *J Hepatol*. 2012 Dec;57(6):1336–48. doi: 10.1016/j.jhep.2012.06.026. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22750750.
- Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute–on–chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1426–37, 1437.e1–9. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.042. Epub 2013 Mar 6. PMID: 23474284.
- Solà E, Fernandez J, Ginès P. Acute–on–Chronic Liver Failure: The Role of Precipitating Illness. *Semin Liver Dis*. 2016 May;36(2):117–22. doi: 10.1055/s–0036–1583204. Epub 2016 May 12. PMID: 27172352.
- Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg Het, et al. Acute–on–chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int*. 2009 Mar;3(1):269–82. doi: 10.1007/s12072–008–9106–x. Epub 2008 Nov 20. PMID: 19669378; PMCID: PMC2712314.
- O’Leary JG, Reddy KR, Garcia–Tsao G, Biggins SW, Wong F, Fallon MB, et al. NACSELD acute–on–chronic liver failure (NACSELD–ACLF) score predicts 30–day survival in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2018 Jun;67(6):2367–2374. doi: 10.1002/hep.29773. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29315693.
- Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care–associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Nov;8(11):979–85. doi: 10.1016/j.cgh.2010.06.024. Epub 2010 Aug 12. PMID: 20621200.
- Arroyo V, Moreau R, Kamath PS, Jalan R, Ginès P, Nevens F, et al. Acute–on–chronic liver failure in cirrhosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 9;2:16041. doi: 10.1038/nrdp.2016.41. PMID: 27277335.

28. Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome in cirrhosis. *Clin Mol Hepatol*. 2016 Mar;22(1):1–6. doi: 10.3350/cmh.2016.22.1.1. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27044760; PMCID: PMC4825167.
29. Moreau R, Jalan R, Arroyo V. Acute-on-Chronic Liver Failure: Recent Concepts. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Mar;5(1):81–5. doi: 10.1016/j.jceh.2014.09.003. Epub 2014 Oct 3. PMID: 25941435; PMCID: PMC4415197.
30. Hirode G, Vittinghoff E, Wong RJ. Increasing Burden of Hepatic Encephalopathy Among Hospitalized Adults: An Analysis of the 2010–2014 National Inpatient Sample. *Dig Dis Sci*. 2019 Jun;64(6):1448–57. doi: 10.1007/s10620-019-05576-9. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30863953.
31. Zheng Y, Yang H, He L, Mao Y, Zhang H, Zhao H, et al. Reassessment of different criteria for diagnosing post-hepatectomy liver failure: a single-center study of 1683 hepatectomy. *Oncotarget*. 2017 Jul 18;8(51):89269–77. doi: 10.18632/oncotarget.19360. PMID: 29179518; PMCID: PMC5687688.
32. Schreckenbach T, Liese J, Bechstein WO, Moench C. Posthepatectomy liver failure. *Dig Surg*. 2012;29(1):79–85. doi: 10.1159/000335741. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22441624.
33. Paugam-Burtz C, Janny S, Delefosse D, Dahmani S, Dondero F, Mantz J, et al. Prospective validation of the "fifty-fifty" criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients. *Ann Surg*. 2009 Jan;249(1):124–8. doi: 10.1097/SLA.0b013e31819279cd. PMID: 19106687.
34. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011 May;149(5):713–24. doi: 10.1016/j.surg.2010.10.001. Epub 2011 Jan 14. PMID: 21236455.
35. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010 Aug;16(8):943–9. doi: 10.1002/lt.22091. PMID: 20677285.
36. Pareja E, Cortes M, Hervás D, Mir J, Valdivieso A, Castell JV, et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver Transpl*. 2015 Jan;21(1):38–46. doi: 10.1002/lt.23990. Epub 2014 Nov 24. PMID: 25204890.

Надійшла 02.04.2021