

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МОРФОЛОГИЮ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПЕЧЕНИ

Шкалова Л.В.¹, Ильинский И.М.², Цирульников О.М.²

¹ ФГУ «ПОМЦ ФМБА России», г. Нижний Новгород

² ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, г. Москва

В статье представлен анализ данных литературы последних 20 лет о морфологических признаках и критериях тяжести острого отторжения аллотрансплантированной печени. Дано современное представление об иммунных механизмах развития реакции острого отторжения в аллотрансплантированной печени. Рассмотрена роль различных типов клеток в деструктивном иммунном ответе при остром отторжении аллотрансплантата печени. Обсуждаются сильные и слабые стороны Banff-классификации 1995, 1997 гг., необходимость градации острого отторжения на раннее и позднее. Приводятся клинко-морфологические корреляции при остром отторжении аллотрансплантированной печени.

Ключевые слова: трансплантация печени, иммунитет, острое отторжение, морфология.

CURRENT VIEW ON MORPHOLOGY OF ACUTE REJECTION IN LIVER TRANSPLANTATION

Shkalova L.V.¹, Iljinsky I.M.², Tsiurulnikova O.M.²

¹ Federal State Institution Volga Regional Medical Center of Federal Bio-Medical Agency, Nizhny Novgorod

² Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

We present a scientific literature data analysis of morphological features and severity criteria of the liver allograft acute rejection during last 20 years. Modern conception was given about the role of immunological mechanisms in the development of liver graft acute rejection. We describe roles of different cell types in the destructive immune response during liver allograft acute rejection. Advantages and disadvantages of Banff-classifications 1995, 1997 are discussed as well as the necessity of grading the acute rejection as early and late. We propose clinico-morphological correlations in liver allograft acute rejection.

Key words: liver allograft, immunity, acute rejection, morphology.

Ортотопическая трансплантация печени (ОТП) за последние 10 лет стала одной из самых передовых медицинских технологий, позволяющих продлить жизнь больных хронической печеночной недостаточностью, улучшить качество их жизни, обеспечить социальную реабилитацию [6, 13]. На сегодняшний день более чем у 80% пациентов после трансплантации печени продолжительность жизни составляет свыше пяти лет, и многие из них социально реабилитированы [14]. Однако до настоящего времени остается актуальной проблема после-

операционных осложнений [7, 22, 43, 69, 73, 76, 98]. Принято считать, что большинство осложнений наблюдается в ранние и ближайшие сроки после ОТП [16], практически у каждого реципиента донорской печени в послеоперационном периоде возникает как минимум одно осложнение [1, 3, 8, 12, 23].

Послеоперационные осложнения в аллотрансплантированной печени можно разделить на четыре группы: обусловленные состоянием пациента перед трансплантацией [4, 18, 39], качеством донорской печени [17, 20], хирургическими осложнени-

Статья поступила в редакцию 21.10.11 г.

Контакты: Ильинский Игорь Михайлович, д. м. н., профессор, руководитель отделения клинической патологии ФНЦТИО.
Тел. 8 926 811 84 55, e-mail: iljinsky@mail.ru

ями [9, 10, 34, 70] и осложнениями иммуносупрессивной терапии [16, 19].

Среди всех осложнений острое отторжение по-прежнему занимает одну из ведущих позиций [90] и наблюдается у 20–40% пациентов [44, 90, 93]. Острое отторжение аллотрансплантата печени, так же как и других аллотранспантированных органов, является ответом иммунной системы реципиента на чужеродные антигены и представляет собой реакцию гиперчувствительности замедленного типа [54]. Поэтому это осложнение развивается чаще всего на 7–14-е сутки [12]. Более поздние проявления острого клеточного отторжения в основном связаны с недостаточным уровнем базовой иммуносупрессии при лечении сопутствующих инфекций [5].

Иммунные механизмы острого отторжения аллотранспантированной печени

Уже во время операции ОТП создаются условия для сочетанной активации систем адаптивного и врожденного иммунитета, осуществляющих иммунный гомеостаз [59]. Роль системы врожденного (неспецифического) иммунитета при ОТП заключается в активации системы адаптивного иммунитета посредством продукции высокого уровня провоспалительных цитокинов и мигрирующих воспалительных клеток в ответ на обширную хирургическую травму тканей реципиента и ишемию донорской печени во время трансплантации [25, 67, 85]. Возникает реакция развернутого неспецифического воспаления, которая даже при отсутствии выраженных различий в системе HLA донора и реципиента провоцирует развитие острого отторжения [42, 65]. В посттрансплантационном периоде воспалительные процессы, особенно вирусные, через активацию системы врожденного иммунитета также могут способствовать развитию острого отторжения [78].

Основной фигурой адаптивного (специфического) иммунитета является антиген, презентруемый на молекулах системы HLA, расположенных на внешней мембране всех ядросодержащих клеток организма. В систему адаптивного иммунитета входят Т- и В-лимфоциты, специализированные антиген-презентирующие клетки (АПК) [56].

С донорской печенью в организм реципиента попадают донорские АПК, активируя адаптивную систему иммунитета и запуская процесс острого отторжения за счет активации прямого пути представления донорских HLA антигенов (прямой метаболический путь) [89]. Суть прямого метаболического пути заключается в том, что донорские лейкоциты и дендритные клетки из трансплантата мигриру-

ют в лимфоидные органы реципиента, где происходит их быстрое созревание и приобретение функции донорспецифичных АПК. Донорспецифичные АПК напрямую стимулируют большую субпопуляцию нативных Т-клеток реципиента (до 10%) с образованием CD4 Т-лимфоцитов (хелперов) 1-го и 2-го типов, которые активируют CD8 Т-лимфоциты (киллеры) и В-лимфоциты, ответственные за точную и гуморальную составляющие процесса отторжения органа [2]. Действие прямого метаболического пути ослабляется при максимальном совпадении структур молекул HLA у донора и реципиента [81, 92].

Существует три типа эффекторного пути острого отторжения аллотранспантированной печени: Т-клеточно опосредованная цитотоксичность, отсроченный тип гиперчувствительности и антителоопосредованное повреждение.

После трансплантации в гепатоцитах возрастает экспрессия антигенов HLA 1-го класса, что ведет к активации прежде всего CD8 цитотоксических Т-лимфоцитов, взаимодействующих с трансплантатом напрямую, вызывая повреждение ткани печени и запуская первый тип эффекторного пути – Т-клеточно опосредованную цитотоксичность [99].

Отсроченный тип гиперчувствительности инициируется CD4 Т-лимфоцитами (хелперами), которые активированы антигенами HLA 2-го класса. При повторной активации специфическим аллоантигеном CD4 Т-лимфоциты (хелперы) начинают продуцировать гамма-интерферон и провоспалительные цитокины, вызывая активацию макрофагов с последующей выработкой ими различных растворимых медиаторов. Эти воспалительные медиаторы инициируют клеточный антитрансплантационный ответ или прямое тканевое повреждение [75].

Антителоопосредованное повреждение аллотрансплантата печени связано с образованием специфических антител к антигенам трансплантата. Специфические антитела вызывают повреждение трансплантата через активацию комплемента, или связываясь с Fc рецепторами эффекторных клеток [75].

Широко распространено мнение о печени как об иммунологически толерантном органе, где механизмы отторжения почти всегда основаны на Т-клеточном иммунном ответе [77]. До недавнего времени считалось, что случаи чисто гуморального отторжения в аллотрансплантатах печени чрезвычайно редки, чаще имеют фульминантный характер, сообщения о них были эпизодичны [79].

В недавних исследованиях T. Sawada et al. [88] показали, что гуморальный иммунитет частично все же отвечает за повреждение аллотрансплантата печени при остром отторжении, а D.A.H. Neil and S.G. Hübscher [82] обнаружили маркер антитело-

опосредованного повреждения при остром отторжении печени – C4d-депозиты. M. Schemedl et al. [90] при остром отторжении аллотрансплантата печени продемонстрировали 90% специфичность C4d при чувствительности 67,7%.

Данные публикации поднимают вопрос об анти-тело-опосредованном отторжении как возможной причине раннего и позднего повреждения трансплантата печени. Однако современные знания по этому вопросу нуждаются в дальнейшей разработке, так как истинная частота анти-тело-опосредованного отторжения неизвестна, иммуногистохимическое окрашивание на C4d в диагностике ограничено недостаточными исследованиями донор-специфичных антител, поэтому непонятно функциональное значение этих наблюдений.

Современные представления о роли клеток в деструктивном иммунном ответе при остром отторжении аллотрансплантированной печени

Несмотря на имеющиеся в литературе сообщения и накопленный мировой опыт в области трансплантологической иммунологии, очень сложно выделить вклад специфических эффекторных путей, их взаимодействия при остром отторжении печени и определить, насколько активно каждый тип клеток вовлекается в деструктивный иммунный ответ [75].

На сегодняшний день известно, что АПК в печени обладают врожденной способностью активировать и индуцировать толерантные ответы в Т-клетках [61]. Дендрические клетки (ДК) являются профессиональными АПК. Они присутствуют практически во всех органах и обеспечивают связь между врожденной и адаптивной иммунными системами. По данным литературы, ДК из печени могут подавлять иммунный ответ, включая и обеспечивая периферическую Т-клеточную толерантность [66].

НК-клетки составляют до 45% популяции лимфоцитов в печени [41, 100], имеют множественные рецепторы, которые могут распознавать различные антигены или сигналы опасности, что опосредует МНС-независимый цитолиз [37, 64]. Недавние исследования продемонстрировали, что огромное количество НК-клеток реципиента инфильтрируют аллотрансплантат печени в ранний посттрансплантационный период и экспрессируют высокие уровни Fas-лиганда, перфорина и гранзима В [51]. После клонирования нового рецептора активации НК-клеток rNKp30 было высказано предположение о том, что НК-клетки в печени могут обладать цитотоксичностью [52]. L.B. Lilly et al. [68] считают, что НК-клетки поставляют сигналы смерти к циркули-

рующим Т-клеткам реципиента, мигрирующим после трансплантации печени, что вносит вклад в развитие толерантности.

Клетки Купфера обладают уникальным иммунным фенотипом, экспрессируя маркеры, типичные для клеток миелоидного ряда (CD1, CD4, CD11c), хотя и происходят от предшественников гепатоцитов [84]. Они являются единственными, кто вступает в прямой контакт с иммунными клетками, проходящими через печень, и антигенная презентация с их помощью является первичным механизмом системной толерантности [96].

Макрофаги важны в иммунном ответе при остром отторжении аллотрансплантированной печени как антиген-презентирующие клетки [65]. Полиморфноядерные лейкоциты, обнаруживаемые при остром отторжении в аллотрансплантированной печени, отражают влияние локальной продукции цитокинов [65]. По мнению David F. LaRosa et al. [65], чем меньше в воспалительном инфильтрате портальных трактов нейтрофилов, тем лучше прогноз трансплантата. Эозинофилы являются специфическим признаком острого отторжения в аллотрансплантированной печени, и их наличие в портальных трактах свидетельствует об активности процесса [26, 29]. A. Nagral et al. [80] в своих исследованиях продемонстрировали стероидную резистентность и худший прогноз у пациентов с повышенным уровнем эозинофилов. Некоторые исследователи выделяют обособленно альтернативный путь повреждения аллотрансплантата печени, опосредованный через интерлейкин 5 (ИЛ 5) активированными эозинофилами, так как известно, что ИЛ 5 является фактором роста для предшественников эозинофилов в костном мозге [74].

Международная система градации острого отторжения аллотрансплантата печени

Долгое время для градации острого отторжения аллотрансплантированной печени не существовало общей номенклатуры, гистопатологических критериев и единого метода описания. Использовались национальные классификации: Миннесотская [94], Ганноверская [57, 58], Бирмингемская [38, 47, 49, 95], Лондонская [28] и другие, которые имели и положительные [29, 33, 35, 40, 47, 55, 60, 74, 87, 91, 94] и отрицательные [30, 32, 57, 58] стороны.

В 1995 году в Банффе (Канада) по рекомендации группы признанных экспертов в патологии трансплантации печени была принята [54], а в 1997 году модифицирована [53] Международная система градации острого отторжения аллотрансплантированной печени, широко применяемая в настоящее время. В соответствии с принятой Международной

классификацией Банфф-1995 [54] острое отторжение аллотрансплантата печени определяется как «воспаление аллотрансплантата, вызванное генетической несовместимостью между донором и реципиентом с первичным повреждением междольковых желчных протоков и эндотелия сосудов, включая портальные вены и печеночные венулы, и иногда, печеночную артерию и ее ветви».

В основе патологии при остром отторжении печени лежат воспалительные и некротические процессы, характеризующиеся классической триадой признаков: портальным воспалением, воспалением желчных протоков и вен [48, 50, 53, 54]. По мнению многих авторов, наиболее тяжело острое отторжение в аллотрансплантированной печени протекает в случаях воспалительного повреждения печеночных венул и прилежащей к ним паренхимы печени, что в последующем приводит к развитию хронического отторжения [27, 31, 44, 45, 54, 71, 83]. В исследовании B.S. Höroldt et al. [46] венозное эндотелиальное воспаление даже легкой степени коррелировало с неблагоприятным исходом и повышенным риском некроза печени, но не было связано с хроническим отторжением.

В соответствии с критериями Банфф-1995 градация острого отторжения может осуществляться двумя способами: качественной оценкой с определением степени отторжения (легкая, умеренная, тяжелая) и/или полуколичественным методом с выражением в числовых баллах различных гистопатологических параметров, сумма которых определяет индекс активности отторжения (RAI).

Качественная оценка острого отторжения основана на степени и распространенности воспалительного процесса в портальных трактах (табл. 1).

Полуколичественная оценка степени острого отторжения основана на определении индекса активности острого отторжения (RAI) по сложению степени воспаления в трех структурах биоптата: портальных трактах, желчных протоках и венах (RAI = степень воспаления портальных трактов + степень воспаления желчных протоков + степень воспаления вен). Степень воспаления каждой из структур определяется в баллах от 0 до 3 (табл. 2).

Объединение качественной и полуколичественной оценки острого отторжения в аллотрансплантированной печени представлено в табл. 3.

Современный взгляд на Банфф-классификацию. На сегодняшний день Банфф-классификация 1995 года широко применяется в большинстве трансплантологических центров мира. Тем не менее пока не решен вопрос о наиболее достоверных морфологических признаках острого отторжения в аллотрансплантированной печени, особенно в свете дифференциальной диагностики с другими состоя-

ниями, прежде всего с возвратом или возникновением *de novo* гепатита С.

Исследования L.R. Dixon et al. [36], J. Ludwig and J. Lefkowitz [72], A. Regev [86] доказывают, что для диагноза острого отторжения наиболее значимыми являются повреждение желчных протоков (при остром отторжении балл по Banff 1,5 при $p = 0,01$; при возврате гепатита С балл по Banff 0 при $p = 0,012$) и венозный эндотелиит (при остром отторжении балл по Banff 1 при $p = 0,0033$; при возврате гепатита С балл по Banff 0 при $p = 0,095$).

В последнее время стали появляться публикации, свидетельствующие о необходимости дополнений и уточнений существующей Банфф-классификации. Ранее считалось, что Банфф-схема предсказывает потерю трансплантата от острого отторжения, выводит корреляцию между тяжестью острого отторжения и уровнем трансаминаз [31]. С. Tüppner et al. в своей работе не обнаружили корреляции между тяжестью острого отторжения и клиническим исходом [97].

В исследовании B.S. Höroldt et al. ни общее количество баллов по RAI, ни отдельные компоненты RAI не коррелировали с ответом на стероиды и с выживаемостью трансплантата, что подвергает сомнению использование RAI в точном определении исхода острого отторжения [46].

Экспертная группа Банфф-1995 не рекомендует для острого отторжения трансплантата печени употреблять такие встречающиеся в литературе синонимы, как раннее отторжение, клеточное отторжение, недуктопническое отторжение, отторжение без потери протоков, обратимое отторжение.

Несмотря на рекомендации Банфф-1995, в настоящее время многие исследователи выделяют раннее и позднее острое отторжение. В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с 2000-го по 2010 г. из 39 случаев диагностированного острого отторжения после 146 ортотопических трупных трансплантаций печени у 31 реципиента был поставлен диагноз раннего острого отторжения, у 8 реципиентов – позднего [15]. Desley A.H. Neil and Stefan G. Hübscher не только выделяют раннее и позднее острое отторжение, но и предлагают дифференциально-диагностические критерии этих состояний (табл. 4) [82].

Очевидно, интерес по вопросу диагностики раннего и позднего острого отторжения обусловлен различными гистологическими проявлениями этих состояний. Все больше доказательств, что при позднем остром отторжении могут появляться признаки, имитирующие *de novo* аутоиммунный гепатит и «идиопатический» посттрансплантационный хронический гепатит [82]. Встречаются публикации, описывающие центральный перивенулит как признак позднего острого отторжения [24, 62].

Таблица 1

Качественная оценка острого отторжения аллотрансплантированной печени [54]

Степень отторжения	Критерии
Неопределенная	Воспалительный инфильтрат в портальных трактах незначительный для постановки диагноза «острое отторжение»
I степень (легкая)	Умеренная инфильтрация не всех триад, не выходящая за пределы портальных трактов
II степень (умеренная)	Умеренная инфильтрация большинства или всех портальных трактов
III степень (тяжелая)	Воспаление как при средней степени с переходом его на перипортальную зону. От средней до тяжелой перивенулярной воспалительной инфильтрации, которая распространяется на паренхиму печени с развитием перивенулярного некроза гепатоцитов

Таблица 2

Показатель активности острого отторжения по степени портального воспаления, воспалительного повреждения желчных протоков, степени воспаления вен [54]

Категория	Критерии	Баллы
Портальное воспаление	Инфильтрация главным образом лимфоцитами меньшей части триад	1
	Экспансия воспаления на большинство или все триады, инфильтрат состоит из лимфоцитов, лимфобластов, нейтрофилов и эозинофилов	2
	Экспансия воспаления не только на большинство или все триады, но и на перипортальную паренхиму, в инфильтрате большое количество лимфобластов и эозинофилов	3
Воспалительное повреждение желчных протоков	Меньшая часть желчных протоков инфильтрирована мононуклеарами и только умеренные реактивные изменения эпителиоцитов с увеличением ядерно-цитоплазматического соотношения	1
	Большинство или все желчные протоки инфильтрированы воспалительными клетками. Во многих протоках имеются дегенеративные изменения эпителия типа ядерного плеоморфизма, нарушения поляриности и вакуолизация цитоплазмы	2
	Как выше при 2-й степени, но в большинстве или во всех желчных протоках, а также повреждение их просветов	3
Воспалительное повреждение вен	Субэндотелиальная инфильтрация лимфоцитами части портальных и/или центральных вен	1
	Субэндотелиальная инфильтрация лимфоцитами большинства или всех портальных и/или центральных вен	2
	Как выше при 2-й степени, но воспаление распространяется на перивенулярные зоны паренхимы с развитием некроза гепатоцитов	3

Клинико-морфологические корреляции при остром отторжении аллотрансплантированной печени

Своевременность диагностики острого отторжения зависит от выбранного режима иммуносупрессии, способа диагностики, сроков выполнения пункционной биопсии печени в посттрансплантационном периоде [12, 16, 19].

Биопсия печени, являясь инвазивной манипуляцией, сопровождается небольшим количеством осложнений. Центры трансплантации в разных странах используют различные протоколы ее проведения [63], но чаще всего пункционную биопсию печени в послеоперационном периоде выполняют не по протоколу, а при наличии клинико-лабораторных признаков дисфункции трансплантата. Вопрос о сроках выполнения биопсии аллотрансплантированной печени в посттрансплантационном периоде остается дискуссионным по сей день.

Таблица 3

Степень острого отторжения в зависимости от балла RAI [54]

RAI	Степень острого отторжения
0–2	Отторжение отсутствует
3	«Неопределенное»
4–5	Легкая степень
6–7	Умеренная степень
8–9	Тяжелая степень

Клинико-лабораторные признаки дисфункции печени при остром отторжении обычно проявляются как сопутствующее неселективное повышение уровня некоторых или всех стандартных показателей: общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, лейкоцитов и эозинофилов.

В недавно опубликованной работе К.Б. Шадрина [21] предложен диагностический алгоритм мо-

Таблица 4

**Дифференциально-диагностические критерии раннего и позднего острого отторжения
аллотрансплантированной печени [82]**

	Раннее острое отторжение	Позднее острое отторжение
Клинические признаки		
Время возникновения	В течение 1-го месяца после трансплантации печени	От 30 дней до 12 месяцев после трансплантации
Симптомы	Лихорадка, слабость, желтуха, болезненность в области трансплантата, снижение продукции желчи	Чаще бессимптомно, особенно на ранних стадиях. Постепенно могут развиваться признаки, характерные для раннего острого отторжения
Биохимические изменения	Преимущественно холестатические (повышение щелочной фосфатазы, гамма-ГТП, билирубина)	Преимущественно печеночные (повышение АЛТ, АСТ)
Гистологические признаки		
Воспаление портальных трактов	Смешанный воспалительный инфильтрат (лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы)	Мононуклеарный воспалительный инфильтрат (лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги)
Желчные протоки	Воспалительное повреждение от легкого до тяжелого	Воспалительное повреждение чаще легкое
Реакция мелких желчных протоков	Различная (распространенность коррелирует с тяжестью холестаза и повреждением желчных протоков)	Воспалительное повреждение чаще легкое
Центральные вены	Воспалительное повреждение от легкого до тяжелого	Воспалительное повреждение чаще легкое
Печеночные вены	Воспалительное повреждение от легкого до тяжелого	Воспалительное повреждение чаще легкое
Печеночные артерии	Артериит наблюдается только в тяжелых случаях и редко выявляется по материалу пункционных биопсий	Артериальное повреждение редко выявляется по материалу пункционных биопсий
Интерстициальный гепатит	Преимущественно легкой степени	Различной степени (может быть выраженным в случаях сочетания с «аутоиммунными признаками повреждения»)
Воспаление дольки	Различной степени тяжести центральный перивенулит, часто выявляется связь с эндотелиитом печеночных вен. Редко – очаговая и диффузная воспалительная инфильтрация	Часто наблюдается центральный перивенулит, который протекает типично, с минимальным и/или с отсутствием эндотелиита печеночных вен
Центролобулярные изменения гепатоцитов	Часто наблюдаются баллонная дистрофия и холестаз (особенно в первые несколько недель после трансплантации печени). В большинстве случаев эти изменения относятся к ишемически-реперфузионному повреждению. При наличии центрального перивенулита может наблюдаться некроз центролобулярных гепатоцитов	Редко наблюдаются баллонная дистрофия и холестаз. При наличии центрального перивенулита может наблюдаться некроз центролобулярных гепатоцитов
Фиброз	Нет	Перипортальный (в случаях с интерстициальным гепатитом) и центролобулярный (в случаях с центральным перивенулитом). Чаще бывает легким, но может со временем прогрессировать
Дифференциальный диагноз	1. Ишемически-реперфузионное повреждение (возникают центролобулярные изменения в виде баллонной дистрофии и холестаза без воспаления). 2. Билиарная обструкция или антитело-опосредованное отторжение должны исключаться в случаях с необычно выраженной реакцией желчных протоков, часто с портальным отеком	1. Возвратный вирусный гепатит (HBV, HCV). 2. Возвратный аутоиммунный гепатит 3. De novo аутоиммунный гепатит. 4. «Идиопатический» посттрансплантационный гепатит

нитинга, позволяющий в течение первых 5 суток после ОТП прогнозировать развитие осложнений, в том числе криза острого отторжения. По данным автора, для острого криза отторжения характерно: изменение АЛТ и АСТ в диапазоне 1000–1500 Ед/л в 1–4-е сутки, повышение билирубина более 100 ммоль/л с первых суток, повышение активности ЩФ более 320 Ед/л со 2-х по 5-е сутки, уменьшение величины иммунорегуляторного индекса после 3 суток до 1,5 и менее.

Патогистологический диагноз острого отторжения не обязательно означает, что отторжение клинически значимо и требует лечения. Как правило, острое отторжение легкой степени разрешается самостоятельно и не требует дополнительной иммуносупрессивной терапии [5, 12, 54].

При тяжелом остром отторжении обязательно проводится антикризовая терапия и усиление базовой иммуносупрессивной терапии с биопсийным контролем динамики и эффективности проведенного лечения [5].

Нелеченные, клинически значимые острые кризы отторжения аллотрансплантированной печени приводят к необратимым структурным и функциональным изменениям. Неполное купирование острых кризов ведет к развитию хронического отторжения аллотрансплантированной печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных научной литературы последних 20 лет о морфологии острого отторжения аллотрансплантированной печени показал необходимость дальнейшего изучения этой области с учетом современных знаний и накопленного мирового опыта.

В настоящее время в мире ведутся непрерывные поиски режимов иммуносупрессии, которые эффективно с наименьшим побочным действием предотвращают первый острый эпизод отторжения, а также лекарственных средств, которые при последующем длительном приеме не допускают развития реакций отторжения и не создают угрозы жизни пациента за счет побочных реакций [11]. Решение этой проблемы невозможно без понимания естественных механизмов работы иммунной системы и роли различных типов клеток в деструктивном иммунном ответе при остром отторжении аллотрансплантата печени.

С введением Banff-классификации в 1995, 1997 гг. большинство трансплантологических центров мира используют унифицированный подход к диагностике и градации острого отторжения аллотрансплантированной печени. На современном этапе накопленные знания по проблеме острого отторжения в аллотрансплантате печени подтверждают

актуальность дополнений и уточнений существующей Banff-классификации.

Необходимость совершенствования клинкоморфологических корреляций при остром отторжении аллотрансплантированной печени не вызывает сомнений и подразумевает тесное сотрудничество клиницистов и патологоанатомов [101–102].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аммосов А.А., Ахаладзе Д.Г., Хизроев Х.М. и др. Эффективность противовирусной терапии в профилактике развития цитомегаловирусной инфекции после трансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Приложение. Материалы Всероссийской конференции «Инфекции в трансплантологии». М.–Тверь: Триада, 2009. Т. XI. С. 72.
2. Артамонов С.Д., Онищенко Н.А., Баикина Л.В. и др. Роль систем врожденного и адаптивного иммунитета в развитии деструктивного иммунного ответа организма на аллотрансплантат // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т. XII. № 3. С. 112–120.
3. Валюшева Т.П., Минов А.Ф., Щерба А.Е., Руммо О.О. Частота, структура и факторы риска бактериальных осложнений после ортотопической трансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Приложение. Материалы Всероссийской конференции «Инфекции в трансплантологии». М.–Тверь: Триада, 2009. Т. XI. С. 73–74.
4. Габриэлян Н.И., Цирульников О.М., Спирина Т.С. и др. Особенности микрофлоры зева и кишечника у пациентов до трансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Приложение. Материалы Всероссийской конференции «Инфекции в трансплантологии». М.–Тверь: Триада, 2009. Т. XI. С. 77–78.
5. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 248 с.
6. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Ибрагимова О.С. Тенденции развития органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2008 гг. Сообщение I (по данным регистра Российского трансплантологического общества) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. Т. XI. № 3. С. 8–17.
7. Готье С.В., Цирульникова О.М. Ортотопическая трансплантация печени // Клиническая трансплантология; под ред. Б.А. Константинова. М.: Аир-Арт, 2004. С. 120–152.
8. Журавель С.В., Кузнецова Н.К., Чугунов А.О., Чжао А.В. Бактериальные осложнения в раннем послеоперационном периоде после трансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Приложение. Материалы Все-

- русской конференции «Инфекции в трансплантологии». М.–Тверь: Триада, 2009. Т. XI. С. 81.
9. Корнилов М.Н., Милосердов И.А., Мойсюк Я.Г. Дренирование желчных протоков при ортотопической трансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Приложение. Материалы V Всероссийского съезда трансплантологов. М.–Тверь: Триада, 2010. Т. XII. С. 139.
10. Коротков С.В., Щерба А.Е., Руммо О.О. и др. Клиническое значение вариантной анатомии и типа артериальной реконструкции печеночной артерии при ортотопической трансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Приложение. Материалы V Всероссийского съезда трансплантологов. М.–Тверь: Триада, 2010. Т. XII. С. 136–137.
11. Минина М.Г., Гуляев В.А., Губарев К.К., Ахметшин Р.Б. Влияние некоторых донорских факторов на функцию трансплантированной печени // Актуальные вопросы трансплантации органов: Материалы городской научно-практической конференции. Тверь: Триада, 2008. С. 29–32.
12. Павлов Ч.С., Андрейцева О.И., Мусселиус С.Г. и др. Частота и факторы риска развития отторжения печени после трансплантации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2003. Т. 13. № 1. С. 26–35.
13. Состояние органного донорства и трансплантации в России по итогам 2009 г. // Трансплантология 2009: итоги и перспективы / Под ред. С.В. Готье. Выпуск I. М.–Тверь: Триада, 2010. С. 8–20.
14. Хубутия М.Ш. Состояние и перспективы трансплантации органов в г. Москве // Актуальные вопросы трансплантации органов: Материалы городской науч.-практ. конференции. Тверь: Триада, 2008. С. 3–15.
15. Хубутия М.Ш., Андрейцева О.И., Журавель С.В. и др. Результаты трансплантации печени в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т. XII. № 2. С. 14–15.
16. Хубутия М.Ш., Чжао А.В., Шадрин К.Б. Послеоперационные осложнения у реципиентов при трансплантации печени: современные представления о патогенезе и основных направлениях профилактики и лечения // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. Т. XI. № 2. С. 60–66.
17. Цирульников О.М. Печень в ранние сроки после ее обширных резекций и трансплантации: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 37 с.
18. Чеклецова Е.В., Дегтярева А.В., Мухина Ю.Г. и др. Влияние исходного состояния потенциального реципиента на развитие инфекционных осложнений в раннем посттрансплантационном периоде // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Приложение. Материалы Всероссийской конференции «Инфекции в трансплантологии». М.–Тверь: Триада, 2009. Т. XI. С. 82–83.
19. Чжао А.В., Джагарев К.Р., Чузунов А.О., Олисов О.Д. Билиарные осложнения после ортотопической трансплантации печени // Актуальные вопросы трансплантации органов: Материалы городской науч.-практ. конференции. Тверь: Триада, 2008. С. 70–71.
20. Шагидулин М.Ю., Габриэлян Н.И., Спирина Т.С. и др. Предупреждение инфекционных осложнений при трансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Приложение. Материалы Всероссийской конференции «Инфекции в трансплантологии». М.–Тверь: Триада, 2009. Т. XI. С. 20–21.
21. Шадрин К.Б. Клинико-лабораторный мониторинг при трансплантации печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Приложение. Материалы V Всероссийского съезда трансплантологов. М.–Тверь: Триада, 2010. Т. XII. С. 152.
22. Шумаков В.И. Трансплантология: Руководство. Тула: Медицина, 1995. С. 275–280.
23. Ярошенко Е.Б., Мойсюк Я.Г., Абдурахманов Д.Т. Значение ортотопической трансплантации печени в улучшении прогноза у больных циррозом печени различной этиологии // Вестник трансплантологии и искусственных органов. Приложение. Материалы V Всероссийского съезда трансплантологов. М.–Тверь: Триада, 2010. Т. XII. С. 140–142.
24. Abraham S.C., Freese D.K., Ishitani M.B. et al. Significance of central perivenulitis in pediatric liver transplantation // Am J. Surg. Patol. 2008. Vol. 32 (10). P. 1479–1488.
25. Andrade C.F., Waddell T.K., Keshavjee S. et al. Innate immunity and organ transplantation: The potential role of toll-like receptors // Am. J. Transplant. 2005. Vol. 5. P. 969–975.
26. Ben-Ari Z., Dhillon A.P., Moqbel R. et al. Monoclonal antibodies against eosinophils in liver allograft rejection // Liver Transpl. Surg. 1996. Vol. 2 (1). P. 46–51.
27. Blakolmer K., Jain A., Ruppert K. et al. Chronic liver allograft rejection in a population treated primarily with tacrolimus as baseline immunosuppression: long-term follow-up and evaluation of features for histopathological staging // Transplantation. 2000. Vol. 69 (11). P. 2330–2336.
28. Datta Gupta S., Hudson M., Burroughs A.K. et al. Grading of cellular rejection after orthotopic liver transplantation // Hepatology. 1995. Vol. 1. P. 46–57.
29. de Groen P.C., Kephart G.M., Gleich G.J., Ludwig J. The eosinophil is an effector cell of the immune response during hepatic allograft rejection // Hepatology. 1994. Vol. 20 (3). P. 654–662.
30. Demetris A.J., Belle S.H., Hart J. et al. Intraobserver and interobserver variation in the histopathological assessment of liver allograft rejection. The Liver Transplantation Database (LTD) Investigators [see comments] // Hepatology. 1991. Vol. 14 (5). P. 751–755.
31. Demetris A.J., Ruppert K., Dvorchik I. et al. Real-time monitoring of acute liver allograft rejection using the Banff schema // Transplantation. 2002. Vol. 74 (9). P. 1290–1296.
32. Demetris A.J., Seaberg E.C., Batts K.P. et al. Reliability and predictive value of the NIDDK liver transplant database nomenclature and grading system for cellu-

- lar rejection of liver allografts // *Hepatology*. 1995. Vol. 21. P. 408–416.
33. Demetris A.J., Qian S.G., Sun H., Fung J.J. Liver allograft rejection: an overview of morphologic findings. [Review] // *Am J. Surg. Pathol.* 1990. Vol. 1. P. 49–63.
 34. Denys A., Chevallier P., Doenz F. et al. Interventional radiology in the management of complications after liver transplantation // *Eur. Radiol.* 2004. Vol. 14. P. 431–439.
 35. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging // *Hepatology*. 1994. Vol. 19. P. 1513–1520.
 36. Dixon L.R., Crawford J.M. Early histologic changes in fibrosing cholestatic hepatitis C // *Liver Transpl.* 2007. Vol. 13 (2). P. 219–226.
 37. Doherty D.S., O'Farrelly C. Lymphoid repertoires in healthy liver // *Liver immunology*; Gershwin M.E., Vierling J.M., Manns M.P. eds. Philadelphia: Hanley & Belfus. 2003. P. 31–46.
 38. Dousset B., Hubscher S.G., Padbury R.T. et al. Acute liver allograft rejection-is treatment always necessary // *Transplantation*. 1993. Vol. 55. P. 529–534.
 39. Emond J.C., Renz J.F., Ferrell L.D. et al. Functional analysis of grafts from living donors. Implications for the treatment of older recipients // *Ann Surg.* 1996. Vol. 224 (4). P. 544–552.
 40. Foster P.F., Sankary H.N., Hart M. et al. Blood and graft eosinophilia as predictor of rejection in human liver transplantation // *Transplantation*. 1989. Vol. 47. P. 72–74.
 41. Golden-Mason L., O'Farrelly C. Having et al. Stem cells, haematopoiesis and lymphopoiesis in adult human liver // *Immunol. Cell. Biol.* 2002. Vol. 80. P. 45–51.
 42. Goldstein D.R., Tesar B.M., Akira S., Lakkis F.G. Critical role of the Toll-like receptor signal adaptor protein MyD88 in acute allograft rejection // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111 (10). P. 1571–1578.
 43. Gomez-Manero N., Herrero J.I., Quiroga J. et al. Impact of early acute rejection on outcome after liver transplantation // *J. Hepatol*; Postgraduated course and Abstracts of the 35th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. 2000. Rotterdam (The Netherlands): C 01/10.
 44. Gouv A.S., van den Heuvel M.C., van den Berg A.P. et al. Significance of parenchymal changes of acute cellular rejection in predicting chronic liver graft rejection // *Transplantation*. 2002. Vol. 73 (2). P. 243–247.
 45. Hassoun Z., Shah V., Lohse C.M. et al. Centrilobular necrosis after orthotopic liver transplantation: association with acute cellular rejection and impact on outcome // *Liver Transpl.* 2004. Vol. 10 (4). P. 480–487.
 46. Höroldt B.S., Burattin M., Gunson B.K. et al. Does the Banff rejection activity index predict outcome in patients with early acute cellular rejection following liver transplantation? // *Liver Transpl.* 2006. Vol. 12 (7). P. 1144–1151.
 47. Hubscher S.G. Diagnosis and grading of liver allograft rejection: a European perspective // *Transplant Proc.* 1996. Vol. 28. P. 504–507.
 48. Hubscher S.G. Transplantation pathology // *Semin Liver Dis.* 2009. Vol. 29 (1). P. 74–90.
 49. Hubscher S.G. Histological findings in liver allograft rejection – new insights into the pathogenesis of hepatocellular damage in liver allografts (comment) // *Histopathol.* 1991. Vol. 18. P. 377–383.
 50. Hubscher S.G., Portmann B.C. Transplantation pathology // *MacSween's Pathology of the Liver*, Burt A.D., Portmann B.C., Ferrel L.D., eds. 5th edn. Edinburgh: Churchill Livingstone. 2007. P. 815–879.
 51. Hsieh C.L., Obara H., Ogura Y. et al. NK cells and transplantation // *Transpl. Immunol.* 2002. Vol. 9. P. 111–114.
 52. Hsieh C.L., Ogura Y., Obara H. et al. Identification, cloning and characterization of a novel rat natural killer receptor, rNKp30: molecule expressed in liver allografts // *Transplantation*. 2004. Vol. 77. P. 121–128.
 53. International Panel. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document // *Hepatology*. 1997. Vol. 25. P. 658–663.
 54. International Working Party. Terminology for hepatic allograft rejection // *Hepatology*. 1995. Vol. 22. P. 648–654.
 55. Ishak K.G., Baptista A., Bianchi L. et al. Histologic grading and staging of chronic hepatitis // *J. Hepatol.* 1995. Vol. 21. P. 696–699.
 56. Jiang H., Chess L. Regulatory of Immune Responses by T-Cells // *NEJM*–2006. Vol. 11 (354). P. 1166–1176.
 57. Kemnitz J., Gubernatis G., Bunzendahl H. et al. Criteria for the histopathologic classification of liver allograft rejection and their clinical significance // *Transplant Proc.* 1989. Vol. 21. P. 2208–2210.
 58. Kemnitz J., Ringe B., Cohnert T.R. et al. Bile duct injury as part of diagnostic criteria for liver allograft rejection // *Hum Pathol.* 1989. Vol. 20. P. 132–143.
 59. Kim I.K., Bedi D.S., Denecke C., Ge X., Tullius S.G. Impact of Innate and Adaptive Immunity on Rejection and Tolerance // *Transplantation*. 2008. Vol. 86. P. 889–894.
 60. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histologic activity in asymptomatic chronic active hepatitis // *Hepatology*. 1981. Vol. 1. P. 431–435.
 61. Knolle P.A., Limmer A. Role and function of liver sinusoidal endothelial cells // *Liver immunology*. Gershwin M.E., Vierling J.M., Manns M.P. eds. Philadelphia: Hanley & Belfus. 2003. P. 59–73.
 62. Krasinskas A.M., Demetris A.J., Poterucha J.J., Abraham S.C. The prevalence and natural history of untreated isolated central perivenulitis in adult allograft livers // *Liver Transpl.* 2008. Vol. 14 (5). P. 625–632.
 63. Kwekkeboom J., Bruyneel B. et al. Are donor-livers with low expression of CD80 at the time of transplantation less susceptible to acute rejection? // *J. Hepatol*; Postgraduated course and Abstracts of the 35th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. 29 april–3 may 2000. Rotterdam (The Netherlands): P/C 01/49.
 64. Lanier L.L. Natural killer cell receptor signaling // *Curr. Opin. Immunol.* 2003. Vol. 15. P. 308–314.

65. LaRosa D.F., Rahman A.H., Turka L.A. The Innate Immune System in Allograft Rejection and Tolerance // *The Journal of Immunology*. 2007. Vol. 178. P. 7503–7509.
66. Lau A.H., Thomson A.W. Dendritic cells and immune regulation in the liver // *Gut*. 2003. Vol. 52. P. 307–314.
67. Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L. et al. The dorso-ventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults // *Cell*. 1996. Vol. 86. P. 973–983.
68. Lilly L.B., Ding J., Levy G.A. The immunology of hepatic allograft rejection // *Transplantation of the liver*. Maddrey W.C., Schiff E.R., Sorrell M. eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001. P. 211–228.
69. Lo C.M. Complications and long-term outcome of living liver donors: a survey of 1,508 cases in five Asian centers // *Transplantation*. 2003. Vol. 15 (75). P. 12–15.
70. Lo C.M., Fan S.T., Liu C.L. et al. Lessons learned from one hundred right lobe living donor liver transplants // *Ann Surg*. 2004. Vol. 240 (1). P. 151–158.
71. Lovell M.O., Speeg K.V., Halff G.A. et al. Acute hepatic allograft rejection: a comparison of patients with and without centrilobular alterations during first rejection episode // *Liver Transpl*. 2004. Vol. 10 (3). P. 369–373.
72. Ludwig J., Lefkowitz J. Histopathology of the liver following transplantation // *Transplantation of the liver*; Maddrey W., Schiff E., Sorrell M., eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001. P. 229–250.
73. Makuuchi M., Sugawara Y. Technical progress in living donor liver transplantation for adults // *H.P.B: the official of the international Hepato Pancreato Biliary Association*. 2004. Vol. 6 (2). P. 95–98.
74. Martinez O.M., Ascher N.L., Ferrell L. et al. Evidence for a nonclassical pathway of graft rejection involving interleukin 5 and eosinophils // *Transplantation*. 1993. Vol. 55 (4). P. 909–918.
75. Martinez O.M., Rosen H.R. Basic concept in transplant immunology // *Liver Transplantation*. 2005. Vol. 11 (4). P. 370–381.
76. Matsuo K., Sekido H., Morioka D. et al. Surveillance of perioperative infections after adult living donor liver transplantation // *Transplant Proc*. 2004. Vol. 36 (8). P. 2299–2301.
77. Michaels P.J., Fishbein M.C., Colvin R.B. Humoral rejection of human organ transplants // *Springer Semin Immunopathol*. 2003. Vol. 25. P. 119–140.
78. Miller D.M., Thornley T.B., Greiner D.L., Rossini A.A. Viral Infection: A Potent Barrier to Transplantation Tolerance // *Clin. Dev. Immunol*. 2008. Vol. 2008. P. 742–810.
79. Moeller J., Krukemeyer M.G., Morawietz L. et al. Molecular case report: IgVH analysis in acute humoral and cellular liver allograft rejection suggests a selected accumulation of effector B cells and plasma cells // *Virchows Arch*. 2005. Vol. 446. P. 325–332.
80. Nagral A., Ben-Ari Z., Dhillon A.P., Burroughs A.K. Eosinophils in acute cellular rejection in liver allografts // *Liver Transpl. Surg*. 1998. Vol. 4 (5). P. 355–362.
81. Najafi an N., Albin M.J., Newell K.A. How Can We Measure Immunologic Tolerance in Humans // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2006. Vol. 17. P. 2652–2663.
82. Neil D.A.H., Hübscher S.G. Current views on rejection pathology in liver transplantation // *Transplant International*. 2010. Vol. 23 (10). P. 971–983.
83. Neil D.A.H., Hübscher S.G. Histologic and biochemical changes during the evolution of chronic rejection of liver allografts *Hepatology*. 2002. Vol. 35 (3). P. 639–651.
84. O'Farrelly C. Immunoregulation in the liver and its extrahepatic relevance // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2004. Vol. 39 (Suppl 3). P. 727–728.
85. Paterson H.M., Murphy T.J., Purcell E. et al. Injury primes the innate immune system for enhanced toll-like receptor reactivity // *Immunol*. 2003. Vol. 171. P. 1473–1483.
86. Regev A., Molina E., Moura R. et al. Reliability of histopathologic assessment for the differentiation of recurrent hepatitis C from acute rejection after liver transplantation // *Liver Transpl*. 2004. Vol. 10 (10). P. 1233–1239.
87. Sankary H., Foster P., Hart M. et al. An analysis of the determinants of hepatic allograft rejection using stepwise logistic regression // *Transplantation*. 1989. Vol. 47. P. 74–77.
88. Sawada T., Shimizu A., Kubota K. et al. Lobular damage caused by cellular and humoral immunity in liver allograft rejection // *Clin. Transplant*. 2005. Vol. 19. P. 110–114.
89. Sayegh M.H., Carpenter C.B. Transplantation 50 Years Later—Progress, Challenges, and Promises // *NEJM*. 2004. Vol. 26 (351). P. 2761–2766.
90. Schemedlng M., Dankof A., Krenn V. et al. C4d in acute rejection after liver transplantation – a valuable tool in differential diagnosis to hepatitis C recurrence // *Am. J. Transplant*. 2006. Vol. 6. P. 523–530.
91. Scheuer P.J. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment // *J. Hepatol*. 1991. Vol. 13. P. 372–374.
92. Selin L.K., Brehm M.A. Frontiers in Nephrology Heterologous Immunity, T-Cell Cross-Reactivity, and Alloreactivity // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2007. Vol. 18. P. 2268–2277.
93. Shaked A., Ghobrial R.M., Merion R.M. et al. Incidence and severity of acute cellular rejection in recipients undergoing adult living donor or deceased donor liver transplantation // *Am. J. Transplant*. 2009. Vol. 9. P. 301–308.
94. Snover D.C., Freese D.K., Sharp H.L. et al. Liver allograft rejection. An analysis of the use of biopsy in determining outcome of rejection // *Am. J. Surg. Pathol*. 1987. Vol. 11 (1). P. 1–10.
95. Snover D.C., Sibley R.K., Freese D.K. Orthotopic liver transplantation: a pathologic study of 63 serial liver biopsies from 17 patients with specific reference to the diagnostic features and natural history of rejection // *Hepatology*. 1984. Vol. 4. P. 1212–1222.
96. Sun Z., Wada T., Maemura K. et al. Hepatic allograft-derived Kupffer cells regulate T-cell response in rats // *Liver Transpl*. 2003. Vol. 9. P. 489–497.

97. *Tippner C., Nashan B., Hoshino K. et al.* Clinical and subclinical acute rejection early after liver transplantation: contributing factors and relevance for the long-term course // *Transplantation*. 2001. Vol. 72 (6). P. 1122–1128.
98. *Uchiyama H., Hashimoto K., Hiroshige S. et al.* Hepatic artery reconstruction in living-donor liver transplantation: a review of its techniques and complications // *Surgery*. 2002. Vol. 131 (Suppl 1). P. 200–204.
99. *Valiante N.* Natural killer cells and other variations on the theme of a cytotoxic lymphocyte. Hepatic Inflammation and Immunity Meeting, Galveston, TX, March 24, 2002.
100. *Wertheimer A.W., Bakke A., Rosen H.R.* Direct enumeration and functional assessment of circulating dendritic cells in patients with liver disease // *Hepatology*. 2004. Vol. 40. P. 335–345.
101. *Yu Y.Y., Ji J., Zhou G.W., Shen B.Y. et al.* Liver biopsy in evaluation of complications following liver transplantation // *World J. Gastroenterology*. 2004. Vol. 10 (11). P. 1678–1681.
102. *Yu Y.Y., Shen B.Y., Zhou G.W. et al.* Application of Banff schema in grading acute rejection following transplantation // *Zhonghua Qiguan Yizhi Zazhi*. 2003. Vol. 24. P. 76–77.