

Клинические рекомендации

Трансплантация печени, трансплантированной печени, и отторжение трансплантата печени

**наличие
отмирание**

Кодирование по Международной
статистической классификации **Z94.4, T86.4**
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

Возрастная группа: Взрослые, дети

Год утверждения: 20__

Разработчик клинической рекомендации:

- Профессиональная ассоциация: Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество»

Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	7
1. Краткая информация	8
1.1 Определение	8
1.2 Этиология и патогенез.....	8
1.3 Эпидемиология	10
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	10
1.5 Классификация.....	11
1.6 Показания и противопоказания к трансплантации печени.....	13
1.6.1 Показания к трансплантации печени	13
1.6.2 Абсолютные противопоказания к ТП	16
1.6.3 Относительные противопоказания	16
2. Диагностика	17
2.1 Первичная и динамическая оценка тяжести состояния пациентов, ожидающих ТП. Распределение донорских органов среди пациентов из листа ожидания	17
2.2 Жалобы, анамнез жизни и заболевания.....	18
2.3 Лабораторные анализы.....	18
2.4 Инструментальная диагностика	19
2.5 Иная диагностика.....	19
2.6 Оценка функции сердечно-сосудистой системы	19
2.7 Оценка функции органов дыхания.....	20
2.9 Нутритивный статус	22
2.10 Иммунологический статус	23
2.11 Визуализация.....	25
2.12 Расположение пациентов в листе ожидания, определение срочности показаний к трансплантации печени	27
3. Лечение.....	28
3.1 Консервативное лечение	28
3.2 Хирургическое лечение.....	31
3.3 Иное лечение	31
4. Реабилитация	55

4.1 Поддерживающая иммуносупрессия после трансплантации печени	55
4.2 Иммуносупрессия у реципиентов печени и функция почек	56
4.3 Минимизация назначения глюкокортикоидов при трансплантации печени	57
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	58
5.1 Иммуносупрессия	59
5.2 Позднее отторжение	60
5.4 Заболевания почек	60
5.5 Артериальная гипертензия.....	61
5.6 Гиперлипидемия	61
5.7 Онкологические заболевания	61
5.8 Иммуносупрессия и беременность.....	62
5.9 Инфекционные заболевания	62
5.10 Особенности лечения пациентов после трансплантации печени при различной этиологии заболевания печени	63
6. Организация оказания медицинской помощи	65
Критерии оценки качества медицинской помощи	65
Список литературы.....	66
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	81
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	86
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	90
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента	91
Приложение В. Информация для пациента	92

Список сокращений

АД – артериальное давление;
АИГ – аутоиммунный гепатит;
АЛТ – аланинаминотрансфераза;
АСТ – аспартатаминотрансфераза;
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;
ВРВП – варикозное расширение вен пищевода;
ВЭБ – водно-электролитный баланс;
ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза;
ГД – гемодиализ;
ГКС – глюкокортикостероиды;
ГПС – гепатопульмональный синдром;
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома;
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание;
ДНК (DNA) – дезоксирибонуклеиновая кислота;
ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение;
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
ИВЛ – искусственная вентиляция легких;
ИМТ – индекс массы тела;
ИФН – интерферон;
КЩС – кислотно-щелочное состояние;
ЛДГ – лактатдегидрогеназа;
МАО – макроагрегированный альбумин;
МНО – международное нормализованное отношение;
МРТ – магнитно-резонансная томография;
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография;
МТКРР – метастазы колоректального рака;
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени;
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит;
НПВ – нижняя полая вена;
НПР – неблагоприятные побочные реакции;

ОПН – острая почечная недостаточность;
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция;
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;
ОТП – ортотопическая трансплантация печени;
ПБЦ – первичный билиарный цирроз;
ППГ – портопульмональная гипертензия;
ПСХ – первичный склерозирующий холангит;
ПТВ – протромбиновое время;
ПТИ – протромбиновый индекс;
ПЦР – полимеразная цепная реакция;
РНК – рибонуклеиновая кислота;
СД – сахарный диабет;
СЗП – свежезамороженная плазма;
СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита;
СОЭ – скорость оседания эритроцитов;
СРБ – С-реактивный белок;
ТП – трансплантация печени;
УЗИ – ультразвуковое исследование;
ХБП – хроническая болезнь почек;
ХВГС – хронический вирусный гепатит С;
ХПН – хроническая почечная недостаточность;
ЦВК – центральный венозный катетер;
ЦМВ (CMV) – цитомегаловирус;
ЧДД – частота дыхательных движений;
ЧСС – частота сердечных сокращений;
ЩФ – щелочная фосфатаза;
ЭБВ – вирус Эпштейна-Барр;
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия;
ЭКГ – электрокардиография;
ЭМОЛТ – эритроцитарная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами;
Эхо-КГ – эхокардиографическое исследование;

CTP – шкала Child- Turcotte-Pugh;

HAV – вирус гепатита А;

HBV – вирус гепатита В;

HCV – вирус гепатита С;

HEV – вирус гепатита Е;

HSV – вирус простого герпеса;

HZV – вирус опоясывающего герпеса (герпеса зостер);

HLA – (англ., human leukocyte antigen, лейкоцитарные антигены человека) главный комплекс гистосовместимости человека

IgG – иммуноглобулин G;

MARS – молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система;

MELD – шкала Model for End-stage Liver Disease;

MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк;

RAI – rejection activity index (индекс активности отторжения);

SpO₂ – сатурация кислорода.

Термины и определения

Трансплантация печени – оперативное вмешательство, в результате которого печень, пораженная патологическим процессом, заменяется на удовлетворительно функционирующий трансплантат.

Потенциальный реципиент печеночного трансплантата – пациент с показаниями к трансплантации печени, включенный в лист ожидания.

Реципиент трансплантированной печени – пациент, у которого была выполнена трансплантация печени.

Отторжение трансплантированной печени – патологический процесс, при котором иммунная система реципиента распознает печеночный трансплантат как чужеродный объект, и активируется система гуморального и/или клеточного воспалительного ответа, что может привести к выраженной дисфункции органа.

1. Краткая информация

Трансплантация печени является наиболее эффективным и часто единственным радикальным методом лечения больных с терминальной стадией хронических диффузных болезней печени, фульминантной печеночной недостаточностью, злокачественными и доброкачественными опухолями печени [1,2,3].

1.1 Определение

В данных рекомендациях представлено описание технологии оказания медицинской помощи, предполагающей проведение обследований с целью выбора тактики ведения больных с терминальной стадией хронических диффузных заболеваний печени и очаговых поражений, определения показаний для трансплантации печени и статуса очередности для включения больных в лист ожидания, а также стабилизацию клинического состояния и оценку возможности восстановления/реабилитации больного после проведения операции ортотопической трансплантации печени.

Категория возрастная: взрослые, дети.

Пол: муж/жен.

Фаза: компенсация/декомпенсация, острая.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно.

Форма оказания медицинской помощи: плановая; неотложная; экстренная.

1.2 Этиология и патогенез

Фульминантная печеночная недостаточность

Ее причиной у 30–80% больных служит вирусный гепатит, 30–50% – химические реагенты и лекарства, 5% — яды, 5% — ишемия и гипоксия печени, 5–10% – метаболические нарушения. Летальность при фульминантной печёночной недостаточности достигает 50–90% [3]. Трансплантация печени должна быть выполнена в течение 2-3 дней до развития необратимых неврологических нарушений (**УУР В, УДД 2**).

Терминальная стадия хронических диффузных заболеваний печени

Наиболее частым показанием к трансплантации печени у взрослых пациентов являются цирроз печени вирусной этиологии.

Гепатит С

Пациенты с некоррегируемой печеночно-клеточной недостаточностью в исходе хронического гепатита С должны быть направлены на трансплантацию печени (**УУР В, УДД 3**). При сохраняющейся до трансплантации виремии реинфекция трансплантата неизбежна. Хотя у большинства реципиентов гепатит С протекает с минимальными

клиническими проявлениями несмотря на высокую вирусную нагрузку, в некоторых случаях в течение первых лет после трансплантации развивается быстро прогрессирующий фиброз и цирроз [4]. При возможности лечение HCV инфекции должно проводиться до трансплантации печени (**УУР В, УДД 3**). Лечение возвратной HCV инфекции после ОТП должно проводиться под наблюдением трансплантолога, по строгим показаниям, с осторожностью из-за высокого риска развития побочных эффектов (**УУР В, УДД 3**).

Гепатит В

Пациенты с циррозом печени в исходе хронического гепатита В должны получать противовирусную терапию по согласованию с центром трансплантации (**УУР В, УДД 3**). Не рекомендуется использовать интерфероны [5] из-за высокого риска декомпенсации цирроза печени (**УУР В, УДД 2**). Всем пациентам после трансплантации печени должна проводиться противовирусная профилактика и/или терапия (**УУР А, УДД 1**).

Аутоиммунный гепатит

Пациентов с аутоиммунным гепатитом направляют на трансплантацию печени при исчерпании ресурсов консервативного лечения (**УУР В, УДД 3**). Из-за высокого риска возврата заболевания и отторжения пациентам с аутоиммунным гепатитом необходим более высокий уровень иммуносупрессии, чем при другой этиологии цирроза печени (**УУР В, УДД 3**).

Алкогольный цирроз печени

При рассмотрении вопроса возможности трансплантации по поводу алкогольного цирроза печени необходимо удостовериться в стойкой абстиненции [6]. Приветствуется помощь специалиста, квалифицированного в вопросах ведения больных с алкогольной зависимостью. Абстиненция ассоциируется с увеличением выживаемости больных с декомпенсированным алкогольным циррозом. Поэтому трансплантация печени должна быть осуществлена только при сроке сознательной абстиненции не менее 6 месяцев (**УУР В, УДД 2**).

Первичный билиарный цирроз печени

У взрослых пациентов трансплантация печени по поводу первичного билиарного цирроза (ПБЦ) выполняется в 10,9% случаев [3], первичного склерозирующего холангита (ПСХ) — 9,9%. Трансплантация печени – единственный радикально эффективный метод лечения больных с печеночной недостаточностью при первичном билиарном циррозе, циррозе печени в исходе ПСХ (**УУР В, УДД 2**). Все пациентам, страдающим

воспалительными заболеваниями кишечника, необходимо регулярное проведение колоноскопии до и после ОТП с целью раннего выявления колоректального рака (УУР В, УДД 3).

Нарушения метаболизма на фоне врожденных дефектов развития гепатоцита:

Болезнь Вильсона-Коновалова

Ургентная трансплантация печени – единственная эффективная мера при фульминантной печеночной недостаточности в результате болезни Вильсона-Коновалова (УУР В, УДД 3). При циррозе печени в исходе болезни Вильсона-Коновалова трансплантация печени показана в случае декомпенсированного цирроза печени при отсутствии ответа на патогенетическое лечение (УУР В, УДД 3).

Очаговые образования печени

Трансплантация печени может быть рассмотрена в качестве варианта лечения при очаговых образованиях печени различной этиологии, преимущественно для первичных опухолей печени.

1.3 Эпидемиология

Увеличивающееся с каждым годом количество выполняемых операций (ежегодно около 25000 во всем мире) служит свидетельством успешности данного метода. Потребность в трансплантации печени составляет ежегодно не менее, чем 20 на 1 000 000 населения. В 2015 г. в РФ всего было выполнено 325 трансплантаций печени (2,2 на 1 млн населения), это больше, чем в предыдущие годы, в частности в 2014 г. (302, +7,6%) [9]. После трансплантации печени выживаемость реципиентов в течение года составляет 85%-90%, пятилетняя – 70%-75%, десятилетняя – 60%, двадцатилетняя – 40%. Наилучший прогноз – у больных холестатическими заболеваниями. При злокачественных опухолях печени пятилетняя выживаемость больных составляет 50-70% в зависимости от характера опухоли и стадии.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

К70.3 – Алкогольный цирроз печени;

К74.3 – Первичный билиарный цирроз печени;

К74.4 – Вторичный билиарный цирроз печени;

К74.5 – Билиарный цирроз печени неуточненный;

К74.6 – Другой и неуточненный цирроз печени;

C22.0 – Печеночноклеточный рак печени;
Q44.2 – Атрезия желчных протоков;
Q44.5 – Другие врожденные аномалии желчных протоков;
Q44.6 – Кистозная болезнь печени;
Q44.7 – Другие врожденные аномалии печени;
E80.4 – Синдром Жильбера;
E80.5 – Синдром Криглера-Найяра;
E74.0 – Болезни накопления гликогена;
D13.4 – Доброкачественное новообразование других и неточно обозначенных органов пищеварения (внутрипеченочных желчных путей).

1.5 Классификация

Терминальная стадия хронических диффузных заболеваний печени:

- токсические (в т.ч. алкогольной этиологии);
- аутоиммунные и др.;
- вирусные.

Преимущественно холестатические поражения

- первичный билиарный цирроз;
- первичный склерозирующий холангит
- вторичный билиарный цирроз;
- болезнь Кароли;
- билиарная атрезия;
- несиндромальная билиарная гипоплазия;
- дуктопия (в т.ч. синдром Алажилль).

прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз I-III типов (в т.ч. болезнь и синдром Байлера) и др.

Сосудистые заболевания, приводящие к нарушению функции печени и/ или развитию синдрома портальной гипертензии:

- синдром Бадда-Киари;
- вено-окклюзивная болезнь.

Нарушения метаболизма на фоне врожденных дефектов развития гепатоцита: заболевания, клинически проявляющиеся тяжелым поражением печени
болезнь:

- Вильсона-Коновалова;

- дефицит альфа1-антитрипсина;
- идиопатический гемохроматоз;
- наследственная тирозинемия;
- муковисцидоз;
- протопорфирия;
- галактоземия;
- гликогенозы 1 и 4 типов;
- болезнь Гоше 1 типа;
- синдром Криглера-Найяра I типа.

Заболевания, при которых генетический дефект, вызывающий аномальное функционирование печеночных клеток, не влияет на структуру и функцию самой печени, но приводит к разнообразным нарушениям со стороны других органов и систем:

- первичная гипероксалурия 1 типа;
- дефицит протеина C;
- нарушения цикла мочевины;
- семейная гиперхолестеринемия;
- гемофилия A и B и др.

Острая печеночная недостаточность:

- острый вирусный гепатит;
- острый аутоиммунный гепатит;
- фульминантная форма болезни Вильсона-Коновалова;
- фульминантное течение синдрома Бадда-Киари;
- токсической этиологии (например, при фторотановой ингаляционной анестезии, передозировке парацетамола, отравлении грибами и др.).

Очаговые образования печени:

злокачественные:

- гепатоцеллюлярная карцинома;
- холангиокарцинома;
- гепатобластома;
- саркома и др.

доброкачественные:

- гепатоцеллюлярная аденома;

- инфантильная гемангиоэндотелиома;
- цистаденома и др.;
- паразитарные (альвеококкоз);
- Вторичное очаговое (метастатическое) поражение печени.

Ретрансплантации печени:

- первичное отсутствие функции трансплантата;
- тромбоз артерии трансплантата;
- некупирующийся криз острого клеточного или гуморального отторжения;
- хроническое отторжение.

1.6 Показания и противопоказания к трансплантации печени

1.6.1 Показания к трансплантации печени

Трансплантация печени (ТП) должна быть рассмотрена в качестве метода лечения для пациентов с выявленными осложнениями цирроза печени (асцит, кровотечение из варикозных вен верхних отделов ЖКТ, печеночная энцефалопатия), либо при выраженной печеночно-клеточной недостаточности (показатель MELD ≥ 15) (**УУР А, УДД 1**).

ТП рассматривается в качестве лечения пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии при соблюдении ряда условий:

При сроке абстиненции не менее 6 месяцев — в связи с возможным восстановлением функции печени, а также в связи с улучшением прогноза выживаемости ТП (**УУР В, УДД 3**).

При сознательном пожизненном отказе от приема алкоголя, наблюдении у нарколога (психиатра) на этапе установления показаний, ожидания и посттрансплантационном наблюдении (**УУР С, УДД 3**).

Комментарий: *ТП является наиболее эффективным и часто единственным радикальным методом лечения больных с терминальной стадией хронических диффузных болезней печени, фульминантной печеночной недостаточностью [1,2,3]. Цирроз печени любой этиологии, наличие его осложнений может быть рассмотрено в качестве показания к выполнению ТП [10,11,12]. Перечень наиболее частых показаний приведен в таблице 1 [13].*

Таблица 1. Острая печеночная недостаточность или осложнения цирроза печени

Острая печеночная недостаточность или осложнения цирроза печени
Асцит Кровотечения из варикозных вен или портальная гастропатия Печеночная энцефалопатия Опухоли печени Печеночно-клеточная недостаточность
Связанные с печенью метаболические заболевания с системным поражением
Дефицит α 1-антитрипсина Наследственная амилоидная полинейропатия Болезни накопления гликогена Гемохроматоз Первичная оксалурия Болезнь Вильсона-Коновалова
Системные осложнения хронических диффузных заболеваний печени
Гепатопульмональный синдром Портопुльмональная гипертензия

При рассмотрении вопроса возможности трансплантации по поводу алкогольного цирроза печени необходимо удостовериться в стойкой абстиненции [14]. Приветствуется помощь специалиста, квалифицированного в вопросах ведения больных с алкогольной зависимостью. Абстиненция ассоциируется с увеличением выживаемости больных с декомпенсированным алкогольным циррозом. Поэтому трансплантация печени должна быть осуществлена только при сроке сознательной абстиненции не менее 6 месяцев [14,15].

ТП эффективна в качестве метода лечения для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) в пределах Миланских критериев (**УУР А, УДД 1**).

В случае выполнения ТП по поводу ГЦК за пределами Миланских критериев – критерии Калифорнийского Университета Сан-Франциско (критерии UCSF) – возможно достижение сравнимой эффективности, желательно проведение down-stage-терапии (**УУР А, УДД 2**).

ТП может быть рассмотрена в качестве варианта лечения для пациентов при фиброламеллярном варианте ГЦК, гепатобластоме, гемангиоэндотелиоме печени (**УУР В, УДД 3**).

При метастатическом поражении печени внепеченочными опухолями (нейроэндокринные опухоли ЖКТ) в качестве метода лечения может быть рассмотрена ТП (**УУР В, УДД 3**).

ТП может быть рассмотрена в качестве метода лечения пациентов с нерезектабельными метастазами колоректального рака с удовлетворительными результатами (УУР В, УДД 1).

Холангиоцеллюлярный рак обычно является противопоказанием к выполнению ТП в связи с высокой частотой рецидивов. Однако выполнение ТП при нераспространенном холангиоцеллюлярном раке может быть рассмотрено в центрах с доступной возможностью проведения адъювантной и неоадъювантной терапии в рамках клинических исследований (УУР В, УДД 3).

Комментарий: трансплантация печени является значимым вариантом лечения пациентов с очаговыми образованиями печени. Лучшие отдалённые результаты отмечены при фиброламеллярном варианте ГЦК, гепатобластоме. Доброкачественные опухоли, поражающие всю печень (гемангиоматоз, печёчно-клеточная аденома, узловатая фиброзная гиперплазия) относятся к редким показаниям к трансплантации. Показания к трансплантации печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы обычно ограничивается Миланскими критериями [16, 17]. Соблюдение этих критериев позволяет рассчитывать на удовлетворительные отдаленные результаты – пятилетнюю выживаемость 70%, менее 10% рецидивов [16, 17]. Соблюдение критериев UCSF при тщательном отборе пациентов, проведении down-stage-терапии опухоли позволяет достичь сходных показателей выживаемости [18]. Традиционно метастатическое поражение печени является противопоказанием к выполнению ТП, однако в настоящее время считается возможным выполнение ТП по поводу метастазов нейроэндокринных опухолей ЖКТ. ТП может быть рассмотрена для пациентов с симптоматическими метастазами: при массивной гепатомегалии, гормон-продуцирующих опухолях, при отсутствии ответа на проводимую химиотерапию. Важными условиями для этого являются медленная прогрессия опухоли и отсутствие внепеченочного поражения [19]. В настоящее время взгляды специалистов на проведение ТП при нерезектабельных метастазах колоректального рака (МТКРР) расходятся. Традиционно МТКРР считаются противопоказанием к ТП, однако в последнее время накоплен значительный опыт, показывающий возможность такого лечения с удовлетворительными результатами [20,21,22,23]. При тщательном отборе реципиентов возможно достижение 5-летней выживаемости до 60% [20]. Однако, учитывая недостаток донорских органов, рассмотрение данного вопроса необходимо проводить коллегиально, в индивидуальном порядке [24]. Внутривенная холангиокарцинома является противопоказанием к ТП в

связи с высоким риском рецидива. Результаты таких трансплантаций ниже, чем соответствующее онкологическое лечение [24, 25]. Однако при отсутствии внепеченочного распространения, при наличии цирроза печени, приводящего к невозможности выполнения резекции печени, ТП при воротной холангиокарциноме в высокоселективной группе больных обеспечивает 5-летнюю выживаемость до 60% [26].

1.6.2 Абсолютные противопоказания к ТП

(УУР А, УДД 3)

- ВИЧ-инфекция (в отсутствии АРВТ, при наличии репликации ВИЧ);
- внепечёночное распространение злокачественных опухолей;
- активная внепеченочная инфекция (туберкулез и другие);
- активный алкоголизм;
- психические заболевания, исключающие регулярный прием

иммунодепрессантов.

1.6.3 Относительные противопоказания

(УУР А, УДД 3)

- высокий кардиологический или анестезиологический риск;
- распространенный тромбоз воротной вены (**УУР В, УДД 1**);
- ранее перенесенные вмешательства на печени;
- возраст более 60 лет;
- индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м².

Комментарий: после того как были исчерпаны возможности консервативного лечения и установлена необходимость трансплантации печени, требуется ответить на 3 основных вопроса:

1. Сможет ли пациент перенести операцию и ранний послеоперационный период;
2. Будет ли пациент привержен к терапии и режиму необходимому для выживания после трансплантации печени;
3. Есть ли у пациента сопутствующие заболевания, которые могут скомпрометировать его выживание или функцию трансплантата.

Результаты ответов на эти вопросы и обуславливают наличие противопоказаний к ТП [27].

Вопрос противопоказаний к ТП основывается, помимо принципов доказательной медицины, также на законодательном уровне в каждой стране, занимающейся трансплантацией. В настоящее время не подлежит сомнению необходимость ТП при

циррозе печени вирусной этиологии, однако наличие ВИЧ в основном рассматривается как противопоказание к ТП [27]. Однако в ряде стран наличие контролируемой ВИЧ-инфекции не является противопоказанием к ТП [28].

Отдельной строкой в противопоказаниях к ТП стоит вопрос технической выполнимости операции. Наиболее важной анатомической особенностью при циррозе печени является наличие тромбоза воротной вены (ТВВ). ТВВ 1-2 стадии (Yerdell) не является противопоказанием к ТП [29,30]. Однако распространенный ТВВ (3-4 стадия Yerdell) считается относительным противопоказанием, зависящим от центра ТП [27-30]. В настоящее время выполнение ТП при распространенном ТВВ возможно в центрах с большим опытом подобных вмешательств, с применением различных вариаций восстановления портального кровотока. При этом результаты таких ТП не отличаются от результатов ТП без ТВВ [30].

2. Диагностика

2.1 Первичная и динамическая оценка тяжести состояния пациентов, ожидающих ТП. Распределение донорских органов среди пациентов из листа ожидания

Основной перечень обследований, необходимых для оценки пациента после установления показаний к ТП, приведен в таблице 2 (УУР А, УДЗ 3).

Таблица 2. Основной перечень обследований, необходимых для оценки пациента после установления показаний к ТП

Функция печени	Оценка тяжести заболевания печени, прогноз, подтверждение диагноза, оптимизация лечения
Хирургический статус	Ожидаемые технические трудности (предшествующие операции, ТВВ), выбор донора (посмертный, живой)
Лабораторное обследование	Синтетическая функция печени, электролиты плазмы, функция почек, АТ к вирусам, маркеры диффузных заболеваний печени, онкомаркеры, определение группы крови и Rh-фактора
Оценка сердечно-сосудистой системы	ЭКГ, ЭХО-КГ, неинвазивные стресс-тесты и консультация кардиолога при наличии факторов риска
Визуализация	УЗИ печени+доплерография для оценки портального кровотока; СКТ/МРТ с контрастным усилением для оценки анатомии и внепеченочного распространения опухолей (при наличии опухолей)
Общее состояние здоровья	Рентгенография ОГК, мазок по Папаниколау (женщины), колоноскопия (возраст более 50 лет/первичный склерозирующий холангит), состояние ротовой полости (санация при необходимости)

Анестезиологический статус	Оценка анестезиологического риска (при наличии портрпульмональной гипертензии/кардиомиопатии/ранее известных осложнениях анестезии)
Психиатрический статус	Определение патологических зависимостей, наличия заболеваний, исключающих регулярный прием иммунодепрессантов
Нутритивный статус	Оценка нутритивного статуса и его коррекция
Инфекционный статус	Наличие хронических/острых инфекционных заболеваний, требующих коррекции до ТП

Комментарий: детальная оценка пациента с установленными показаниями к ТП включает в себя значительный перечень обследований, необходимых для прогнозирования исхода ТП, комплексной оценки тяжести состояния пациента [30,32,33].

2.2 Жалобы, анамнез жизни и заболевания

Стандартный общемедицинский опрос. Окончательное решение о выборе метода лечения терминальной стадии хронической печеночной недостаточности принимается консилиумом врачей-специалистов клинического центра, в котором планируется выполнение хирургического лечения.

- Стандартный физикальный осмотр;
- Стандартный осмотр реципиента, включая сердечно-сосудистую, дыхательную, мочеполовую системы, опорно-двигательный аппарат;
- Консультации врачей специалистов в стационаре: терапевта, гастроэнтеролога, анестезиолога-реаниматолога;
- Консультации врачей-специалистов: эндокринолога, нефролога, инфекциониста, уролога.

2.3 Лабораторные анализы

Для подтверждения этиологии, определения тяжести заболевания, определения СКФ:

- вирус гепатита В, гепатита С, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, ВИЧ;
- клинический анализ крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, уровень гемоглобина);
- биохимический анализ крови (определение уровня общего билирубина и его фракций, общего белка и альбумина, глюкозы, холестерина, креатинина, мочевины, активности щелочной фосфатазы, гамма-ГТ, АСТ, АЛТ, уровня кальция, фосфора, железа);
- коагулограмма (уровень фибриногена, антитромбина-III, плазминогена, протромбиновый индекс, АЧТВ);

- исследование кислотно-щелочного состояния, газового и электролитного состава крови;
- определение группы крови и резус-фактора;
- вирусологические исследования (маркеры гепатитов В, С, ВИЧ, ПЦР ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр); реакция Вассермана;
- иммунологическое обследование: HLA-типирование (определение антигенов (генов) главного комплекса гистосовместимости I и II классов; проводится как реципиентам, так и потенциальным донорам), перекрестная лимфоцитотоксическая проба с кровью потенциальных доноров.

2.4 Инструментальная диагностика

- УЗИ органов брюшной полости (наличие кровотока по воротной вене);
- томография органов брюшной полости для определения сосудистой анатомии, диагностики новообразований, тромбоза воротной вены;
- ЭКГ, ЭхоКГ;
- холтеровское мониторирование, пробы с нагрузкой, коронарография по показаниям, спирометрия.

2.5 Иная диагностика

Кроме того, по показаниям (для уточнения этиологии поражения печени) пациентам проводится определение уровня органических кислот и аминокислот, альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови, активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в эритроцитах, концентрации сукцинилацетона в моче; генетическое обследование на предмет дефицита альфа-1-антитрипсина, прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза, галактоземии; определение онкомаркеров (уровень альфа-фетопротеина).

2.6 Оценка функции сердечно-сосудистой системы

- Для кандидатов к проведению ТП с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, пациентов старше 50 лет необходимо проведение нагрузочной пробы. Если целевая ЧСС не была достигнута при выполнении стандартного исследования, показано проведение фармакологической пробы **УДД В, УУР 3**.

***Комментарий:** пациенты с циррозом печени зачастую скомпрометированы по наличию сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы. Более того, описана т.н. «цирротическая кардиомиопатия», включающая в себя снижение сократительной способности миокарда в комбинации с систолической и диастолической дисфункцией*

сердца [34]. Несмотря на очевидную важность оценки состояния сердечно-сосудистой системы, не существует идеального алгоритма для пациентов с циррозом печени. В первую очередь необходимо выявление коронарного атеросклероза [35]. ЭКГ и трансторакальная эхокардиография должны быть выполнены всем пациентам, рассматриваемым в качестве кандидатов для ТП. При наличии факторов риска, возрасте старше 50 лет с целью выявления бессимптомной ИБС показано выполнение нагрузочной пробы. Толерантность к аэробной нагрузке значительно снижена у большинства пациентов с хроническими заболеваниями печени. Для пациентов, перенесших ТП, толерантность к кардиопульмональной нагрузке коррелирует с продолжительностью госпитализации и послеоперационной выживаемостью [36]. При подозрении на ИБС необходимо выполнение коронароангиографии с последующим лечением. При адекватном дооперационном лечении ИБС у пациентов, ожидающих ТП, выраженность поражения коронарного русла (обструктивная/необструктивная) не влияет на выживаемость после операции [37].

2.7 Оценка функции органов дыхания

Оценка функции дыхательной системы необходима перед проведением ТП для выявления и стадирования тяжелых осложнений цирроза печени – гепатопульмонального синдрома (ГПС) и портопульмональной гипертензии (ППГ) (УДД В, УУР 3).

ГПС является показанием к выполнению ТП (УДД В, УУР 2).

Пациентам с ППГ и положительным ответом на медикаментозную терапию (среднее давление в легочной артерии ≤ 35 мм рт. ст.) возможно выполнение ТП (УДД В, УУР 2).

Комментарий: для оценки функции легочной системы рентгенография ОГК показана всем кандидатам на выполнение ТП. При подозрении на ГПС, ППГ необходимо более детальное обследование [38]. При тщательном обследовании ГПС выявляется у 10-17% пациентов с циррозом печени. Функциональной основой ГПС является внутрилегочная вазодилатация, которая приводит к артериальной гипоксемии, и, следовательно, к возможной необходимости кислородотерапии. Выполнение ТП наиболее часто приводит к закрытию внутрилегочных шунтов и является единственным возможным методом лечения ГПС. Наличие ГПС может быть выявлено с помощью альвеолярно-артериального градиента кислорода либо контрастной эхокардиографии [39]. Поскольку тяжесть ГПС не коррелирует с тяжестью заболевания печени, ГПС сам по себе служит показанием к выполнению ТП. Крайне важна адекватная оценка

тяжести ГПС, поскольку это определяет послеоперационный прогноз. У пациентов с $PaO_2 < 50$ мм рт. ст., устойчивым к ингаляции 100% кислородом, имеется крайне высокий риск необратимой послеоперационной дисфункции легких с высокой летальностью [40]. Необходимо также учитывать, что разрешение ГПС после трансплантации может потребовать срок до нескольких месяцев [41]. ППГ выявляется у 2-8% пациентов, страдающих циррозом печени. Предполагаемой причиной развития ППГ является дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами в условиях скомпрометированной функции печени [42]. Наличие ППГ можно заподозрить при повышении среднего АД в легочной артерии (СЛАД) выше 30 мм рт. ст. по данным трансторакальной эхокардиографии. При подозрении на ППГ целесообразно рассмотрение зондирования сердца для подтверждения диагноза. Умеренная (СЛАД выше 35 мм рт. ст.) и тяжелая (СЛАД выше 45 мм рт. ст.) ППГ значительно повышают раннюю летальность после выполнения ТП [43]. Выявление ППГ при обследовании кандидатов для ТП является показанием к назначению легочных вазодилататоров. Фармакотерапия простаглицлинами, их аналогами (илопрост), антагонистами эндотелииновых рецепторов или ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (силденафил) достоверно снижает СЛАД. При положительном ответе на терапию результаты ТП у таких пациентов сопоставимы с общей популяцией [44]. Таким образом, при наличии ППГ выполнение ТП целесообразно для пациентов с ответом на гипотензивную терапию, с достижением СЛАД ≤ 35 мм рт. ст. Наличие ППГ значительно повышает риски периоперационной летальности и требует тщательной оценки анестезиологического риска [45].

2.8 Оценка функции почек

- Гепаторенальный синдром не является противопоказанием к трансплантации печени (УДД В, УУР 2);
- Тяжелая хроническая болезнь почек может быть рассмотрена как показание к симультанной трансплантации печени и почки (УДД В, УУР 2).

Комментарий: наличие почечной недостаточности, ассоциированной с циррозом печени, семикратно повышает летальность, при этом месячная летальность составляет до 50% [46]. Таким образом, оценка функции почек у кандидатов на ТП является краеугольным камнем обеспечения сохранности жизни пациентов до операции. Гепаторенальный синдром (ГРС) – обычно обратимая причина почечной недостаточности, должен быть дифференцирован от прочих причин, таких как сепсис,

гиповолемия и, собственно, болезни почек. Острое почечное повреждение – нарастание уровня креатинина плазмы более чем на 50% в течение 48 часов. Хроническая болезнь почек – снижение СКФ менее 60 мл/мин в течение более чем 3 месяцев [47]. Оценка СКФ у пациентов с циррозом печени может быть затруднена в связи с нарушением синтеза креатина [48], и потребовать инвазивного исследования с инулином либо другими экзогенными маркерами функции почек. Пациенты с терминальной стадией заболевания печени и расчетной СКТ менее 30 мл/мин, либо наличием ГРС, нуждающиеся в заместительной почечной терапии более 8-12 недель, а также пациенты с гломерулосклерозом более 30% (по данным биопсии) могут быть рассмотрены в качестве кандидатов для симультанной трансплантации печени и почки [49].

2.9 Нутритивный статус

Всем пациентам с наличием показаний к ТП показана оценка нутритивного статуса. Уменьшение толщины поясничной мышцы по данным рентгенографического исследования коррелирует со снижением выживаемости после ТП (УДД В, УУР 2).

Улучшение нутритивного статуса показано всем пациентам с выявленной нутритивной недостаточностью (УДД С, УУР 3).

Пациенты с ожирением (класс 1 и выше по классификации ВОЗ) нуждаются в коррекции веса до выполнения ТП (УДД А, УУР 3).

Ожирение 3 степени (ИМТ более 40 кг/м²) является относительным противопоказанием к выполнению ТП (УДД В, УУР 2).

При наличии остеопороза всем показано выполнение остеоденситометрии в рамках предоперационного обследования (УДД С, УУР 3).

Комментарий: цирроз печени часто приводит к нутритивной недостаточности, которая выявляется у 70% пациентов с терминальной стадией заболеваний печени [50]. Истощение ухудшает прогнозы после ТП. Пациенты с ИМТ менее 18,5 кг/м² находятся в группе высокого риска послеоперационной летальности [51]. Оценка тяжести нутритивной недостаточности у пациентов с циррозом печени нередко может представлять большие трудности. Использование стандартных клинических (ИМТ) и лабораторных тестов (преальбумин) не отражает реального результата в случае тяжелой печеночной недостаточности. Толщина зоны поясничной мышцы по данным КТ-исследования коррелирует с выраженностью саркопении, ее уменьшение связано с худшим прогнозом после ТП [52]. Наличие ожирения также ухудшает прогнозы после выполнения ТП. Пациенты с ИМТ более 40 имеют достоверно более плохие результаты по сравнению

с пациентами с нормальным весом [52, 53]. Пациенты с ожирением имеют более высокий риск развития посттрансплантационного сахарного диабета [53]. Остеопороз часто встречается у пациентов с циррозом печени, и наиболее тесно связан с холестатическими заболеваниями печени [54]. Выполнение остеоденситометрии показано для оценки риска развития патологических переломов, определения необходимости коррекции терапии. Дополнительными факторами риска развития остеопороза у пациентов с циррозом печени являются: женский пол, снижение ИМТ, курение [55].

2.10 Иммунологический статус

Наличие донорспецифических антител ассоциировано с более высокой частотой и тяжестью острого и хронического антителоопосредованного отторжения. Для определения риска отторжения рекомендовано определение донорспецифических антител (УДД С, УУР 3).

***Комментарий:** в настоящее время по данным множественных исследований происходит переоценка роли лейкоцитарных донорспецифических антител в остром и хроническом антителоопосредованном отторжении. Аллоантитела ассоциированы с более тяжелым гистологическим повреждением – фиброзом трансплантата, рецидивами заболевания и т.д. Однако механизм корреляции между появлением донорспецифических антител и повреждением печени, результатом ОТП до конца не ясен [56].*

Оценка инфекционного статуса

Скрининг на наличие бактериальной, грибковой, вирусной инфекции необходим перед трансплантацией печени. Активная инфекция является противопоказанием к выполнению ОТП (УДД С, УУР 3).

ЦМВ-статус донора и реципиента печени определяет старт проведения профилактической терапии (УДД Б, УУР 3).

***Комментарий:** пациенты с циррозом печени обладают повышенным риском развития инфекций, которые могут привести к развитию полиорганной недостаточности и смерти [57]. Скрининг скрытых инфекций необходим для лечения потенциально смертельных инфекционных осложнений до трансплантации и для предотвращения обострения в посттрансплантационном периоде на фоне проведения иммуносупрессивной терапии. Тщательная оценка наличия очагов острой или хронической инфекции у потенциального реципиента печени имеет решающее значение.*

Инфекционный скрининг при трансплантации печени. При обследовании до трансплантации потенциальные реципиенты могут быть разделены на три группы по объему обследования:

- первый уровень для всех кандидатов на ОТП;
- второй уровень – для пациентов, непосредственно вносимых в лист ожидания ТП;
- третий уровень – скрининг эндемичных инфекции для каждого конкретного пациента из листа ожидания [58]. Первый уровень скрининга состоит из скрининга на антитела против вируса иммунодефицита (ВИЧ) 1 и 2, антител к гепатиту А, HBV, HCV, исследование антител к *Treponema pallidum*, цитомегаловирусу (ЦМВ) и рентгенографии грудной клетки [58]. На втором уровне необходимо проводится скрининг на туберкулез (анамнез + ППД/Манту + t-spot-тест), вирус Эпштейна-Барра (ЭБВ), вирус герпеса 8 (HHV-8), вирус ветряной оспы (VZV), вирус простого герпеса 1 (ВПГ-1), вирус простого герпеса 2 (ВПГ-2), бактериологическое исследование мочи, осмотр стоматолога [58]. Скрининг третьего уровня должен проводиться в зависимости от эндемических заболеваний для отдельных реципиентов [58].

Вакцинация пациентов в листе ожидания. При отсутствии медицинских противопоказаний рекомендуется проводить иммунизацию потенциальных реципиентов против вирусных гепатитов А и В, ветряной оспы, пневмококка, гриппа и столбняка.

Инфекционные противопоказания к трансплантации печени. Пациенты с циррозом печени имеют повышенные риски инфекционных осложнений, в том числе к генерализации местных инфекций. При проведении инвазивных процедур, таких как трансартериальная химиоэмболизация, склеротерапия, необходимо проведение антибиотикопрофилактики [59]. Пневмония является третьей по значимости причиной инфекций у пациентов с циррозом печени [60, 61], с повышенным риском септических осложнений [62]. Наиболее частыми возбудителями внебольничной пневмонии у таких пациентов является *S. pneumonia* и *H. influenza* [63]. Грибковая инфекция часто встречается у пациентов с первичным склерозирующим холангитом. До 44% пациентов с ПСХ имеют положительный посев на кандидозную инфекцию желчных путей [64, 65]. Наличие инвазивной грибковой инфекции, такой как аспергиллез, является противопоказанием для трансплантации печени, потенциальному реципиенту необходимо проведение терапии до достижения положительной клинической, лучевой и микробиологической динамики [66].

Наличие ВИЧ-инфекции долгое время являлось противопоказанием к трансплантации печени в связи с крайне негативным прогнозом течения. Появление активных антиретровирусных препаратов изменило прогноз для таких пациентов. В случае наличия HBV, HCV-коинфекции с ВИЧ, у значительного количества пациентов в течение жизни может развиваться цирроз печени [67]. Пациенты с контролируемым течением ВИЧ, проводимой антиретровирусной терапией и CD4-лимфоцитами свыше 100–150/мм³ могут быть рассмотрены в качестве реципиентов для трансплантации.

2.11 Визуализация

Оценка анатомических особенностей потенциальных реципиентов печени должна проводиться с помощью трехфазного контрастного исследования – КТ либо МРТ (УДД В, УУР 3).

Наличие тромбоза воротной вены не является противопоказанием к выполнению трансплантации. Однако распространенный тромбоз (Yerdell 3-4) может привести к невозможности трансплантации. Трансплантация печени при распространенном тромбозе системы воротной вены должна выполняться только в центрах с большим объемом операций (УДД В, УУР 3).

***Комментарий:** знание особенностей сосудистой анатомии реципиента является одной из критических точек предстоящей трансплантации печени. Важным пунктом оценки является поиск предсуществующих порто-системных шунтов, требующих лигирования. Наличие тромбоза воротной вены ранее рассматривалось в качестве противопоказания к трансплантации печени. В настоящее время, в связи с развитием технологий сосудистой хирургии, тромбоз сам по себе может являться показанием к ОТП. Различные методики, такие как хирургическая тромбэктомия, тромбэндovenэктомия, использование венозных шунтов, позволяют восстановить портальный кровоток у реципиента. При этом выживаемость пациентов с портальным тромбозом и без него сопоставимы [68]. Изолированный тромбоз воротной вены является показанием к назначению антикоагулянтной терапии. Однако наличие распространенного тромбоза воротной вены (класс 3-4 по Yerdell) может являться противопоказанием к ОТП ввиду невозможности восстановления афферентного кровотока. Проведение подобных операций является прерогативой центров с высоким объемом трансплантационной активности (более 50 ОТП в год) [68]. Оценка анатомии желчного дерева особенно важна у реципиентов части печени от прижизненного донора. В настоящее время наиболее безопасным и высокоинформативным исследованием для*

этого является магнитно-резонансная холангиопанкреатография. Оценка общего хирургического статуса и осмотр анестезиолога необходимы по завершению этапа обследования потенциального реципиента.

2.13 Оценка онкологического статуса

Онкологический скрининг является неотъемлемой частью обследования потенциального реципиента печени (УДД С, УУР 3).

Наличие в анамнезе онкологического заболевания не является противопоказанием к ОТП. В зависимости от типа и распространенности опухоли, 5-летний безрецидивный интервал после проведенного лечения в настоящее время считается достаточным для выполнения трансплантации (УДД С, УУР 3).

Комментарий: наличие у пациента проведенного лечения по поводу онкологического заболевания не должно быть противопоказанием для трансплантации печени. Необходимо проведение оценки риска рецидива заболевания через 1, 5 и 10 лет после лечения совместно с онкологом. Приемлемая частота рецидива, при которой возможна постановка в лист ожидания – менее 10%. Принятый в настоящее время 5-летний интервал может варьировать, в зависимости от типа и распространенности опухоли. Однако на сегодняшний день не опубликовано исследований, достоверно оценивающих частоту рецидива первичного злокачественного заболевания у пациентов с выполненной трансплантацией.

Онкопоиск в качестве предтрансплантационного обследования должен проводиться в зависимости от возраста, пола, потребления алкоголя и статуса курения реципиента. Скрининг колоректального рака является обязательным для кандидатов старше 50 лет. Если колоноскопия под общей анестезией противопоказана в связи с анестезиологическим риском, КТ-колоноскопия может быть рассмотрена в качестве альтернативы. Однако ее эффективность не была оценена в опубликованных исследованиях. Скрининг онкопатологии дыхательных путей, верхних отделов ЖКТ и мочевого пузыря является обязательным при наличии алкогольного анамнеза и курения. Обязательным является регулярное наблюдение гинеколога (маммография + PAP-тест) для реципиентов женского пола. Для мужчин необходима консультация уролога. Исключение метастазов для пациентов с гепатоцеллюлярным раком включает в себя КТ грудной клетки и костей скелета. В ряде исследований отмечена информативность позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для выявления скрытых злокачественных образований. [69].

2.12 Расположение пациентов в листе ожидания, определение срочности показаний к трансплантации печени

Показатель MELD используется для оценки краткосрочной летальности пациентов перед ТП (УДД В, УУР 1).

Для кандидатов на ТП, чей показатель MELD не отражает в полной мере тяжесть состояния пациента, необходимо добавление баллов MELD в соответствии с локальными рекомендациями центра ТП (УДД А, УУР 2).

Комментарий: приоритет в листе ожидания ТП изначально определялся сроком ожидания и тяжестью заболевания печени. Шкала Child -Turcotte-Pugh (ЧТП) шкала MELD, введенная позднее, в настоящее время используются повсеместно для определения приоритетов в листе ожидания [70]. Шкала MELD первоначально была разработана для определения краткосрочной выживаемости пациентов, перенесших TIPS после гастроинтестинальных кровотечений. В дальнейшем MELD распространен в качестве инструмента для определения 3-месячной летальности у пациентов с терминальными заболеваниями печени [71]. Для пациентов с MELD 14 баллов ожидаемая 1-летняя выживаемость меньше, чем при выполнении ТП [72, 73]. Соответственно, порог 15 баллов MELD в большинстве центров считается условием для постановки в лист ожидания. Показатель MELD не отражает влияние на прогноз осложнений цирроза печени, таких как резистентный асцит, рецидивирующие гастроинтестинальные кровотечения, персистирующая энцефалопатия. Для коррекции этих отклонений, а также для коррекции баллов MELD у пациентов из листа ожидания без цирроза печени (перечень заболеваний приведен в таблице 3), существуют различные системы коррекции баллов MELD, определяемые локальными рекомендациями центра ТП [74, 75].

Таблица 3. Перечень заболеваний пациентов из листа ожидания на трансплантацию печени

Осложнения цирроза печени
Рефрактерный асцит Рецидивирующие гастроинтестинальные кровотечения Стойкая энцефалопатия Гепатопульмональный синдром Портопульмональная гипертензия Выраженный зуд, рефрактерный к медикаментозной терапии
Прочие заболевания печени
Синдром Бадда-Киари Наследственная амилоидная полинейропатия Муковисцидоз Поликистоз печени

Синдром Рандю-Ослера Первичная гипероксалурия Рецидивирующий холангит Метаболические заболевания
Злокачественные заболевания
Холангиокарцинома Гепатоцеллюлярная карцинома Прочие опухоли печени
Другое

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Предоперационная подготовка реципиентов детского возраста перед трансплантацией печени

Всем детям – потенциальным реципиентам печени – в предоперационном периоде рекомендуется проводить консервативную терапию, лечение и профилактику осложнений основного заболевания, а также лечение сопутствующих заболеваний, санацию очагов инфекции [76, 77, 86] (УУР А, УДД 2).

***Комментарий:** во всех случаях с профилактической целью назначается гастропротективная терапия; в случае выявления эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и/или появления признаков желудочно-кишечного кровотечения гастропротективная терапия должна быть усилена. При отсутствии противопоказаний пациенты получают урсодезоксихолевую кислоту 25-30 мг/кг/сут. Также, в зависимости от клинической картины и результатов проведенного комплексного обследования, при наличии показаний назначается антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, инфузионная, заместительная трансфузионная (в т.ч. свежезамороженная плазма, растворы альбумина, отмывые эритроциты), диуретическая (спиронолактон, фуросемид, ацетазоламид) терапия, коррекция водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия, а также гипогликемии; симптоматическая терапия. При развитии тяжелой нейтропении или агранулоцитоза (на фоне гиперспленизма) проводятся инъекции филграстима. Пациентам с диуретикорезистентным асцитом должен быть выполнен лапароцентез.*

При появлении признаков печеночной энцефалопатии назначается L-орнитина L-аспартат, по показаниям проводится альбуминовый диализ. Из прочих экстракорпоральных методов детоксикации может быть использован плазмаферез (при наличии повышенных титров антигрупповых антител либо положительного результата

перекрестной лимфоцитотоксической пробы с донором), а также постоянная низкопоточная вено-венозная гемодильтрация (при развитии ОПН на фоне гепаторенального синдрома) [83, 84, 87, 88] (УУР А, УДД 2).

Во всех случаях, когда рассматривается вариант АВ0-несовместимой трансплантации, коррекцию коагулопатии реципиентам рекомендуется проводить с использованием свежесзамороженной плазмы только группы АВ(IV), а анемии – только отмытыми одноклассовыми эритроцитами. Трансфузии тромбоконцентрата не рекомендуется проводить даже при выраженной тромбоцитопении в связи с невозможностью полного отделения тромбоцитарной массы от плазмы [79, 80, 81, 83, 87] (УУР А, УДД 2).

3.1.2 Десенсибилизирующая подготовка реципиентов к АВ0-несовместимой трансплантации

Допустимыми рекомендуется считать титры естественных антигрупповых антител не более 1:8, иммунных – не более 1:4. Всем реципиентам не реже, чем 1 раз в неделю, рекомендуется проводить исследование уровня группоспецифических антител: агглютининов α/β и иммунных анти-А/В антител [87, 89]. УУР В, УДД 3

В случаях, когда уровень антител умеренно превышает целевые значения (до 1:32) и состояние реципиента позволяет не выполнять трансплантацию в экстренном порядке, возможно проводить динамическое мониторирование титров антител на фоне ежедневной трансфузии СЗП АВ(IV) [87,89,90,91] (УУР А, УДД 3).

В случаях, когда, несмотря на трансфузионную терапию, титры антител превышают допустимые значения, либо при необходимости быстрой подготовки реципиента (при наличии ургентных показаний к трансплантации), либо в случае исходно высоких значений антител (более 1:32), реципиентам рекомендуется проведение плазмафереза с полным замещением объема циркулирующей плазмы свежесзамороженной плазмой АВ(IV) – до элиминации избытка антител [80, 87, 89, 90] (УУР А, УДД 2).

При отсутствии противопоказаний (персистирующего инфекционного процесса, тяжелой цитопении) пациентам с повышенными титрами антигрупповых антител, устойчивыми к трансфузионной терапии СЗП АВ(IV), рекомендуется введение ритуксимаба 375 мг/м² перед трансплантацией [80, 87, 89, 90] (УУР А, УДД 2).

Всем пациентам с повышенными титрами группоспецифических антител рекомендуется введение внутривенного иммуноглобулина [87] (УУР А, УДД 3).

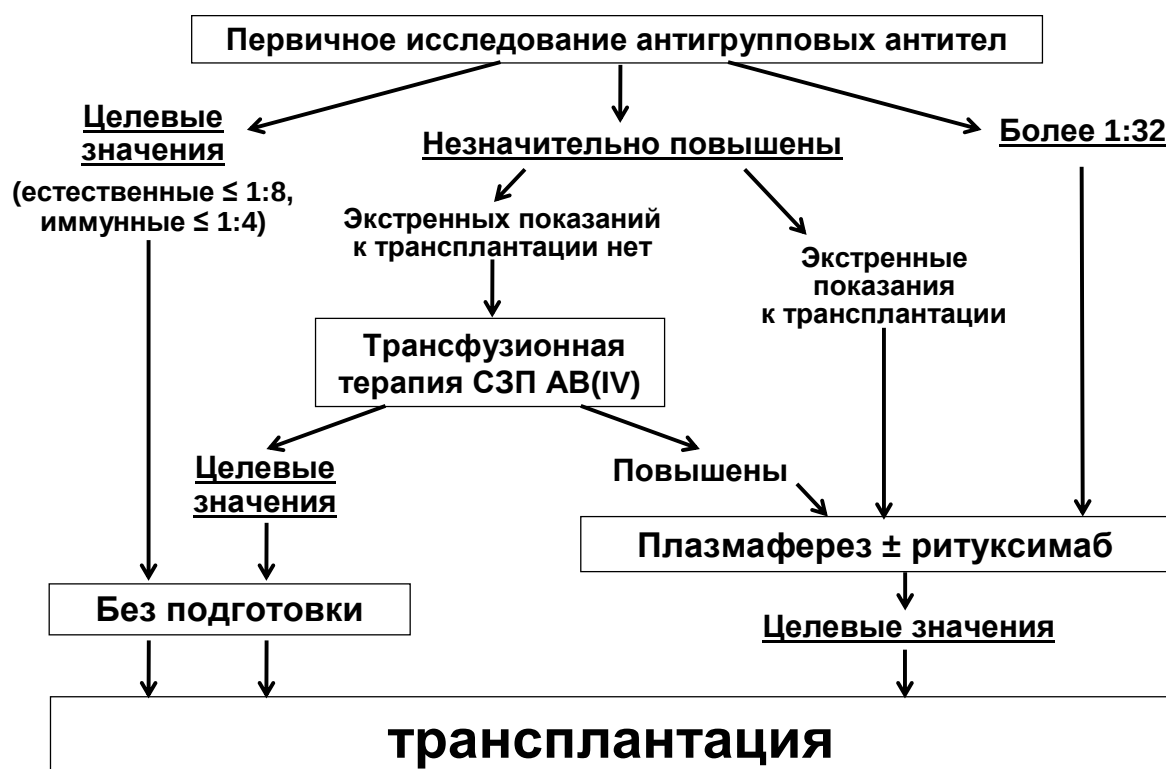


Рисунок 1. Алгоритм подготовки детей к АВ0-несовместимой трансплантации печени (СЗП – свежзамороженная плазма).

Стандартный протокол подготовки реципиентов с исходно высокими титрами антигрупповых антител к АВ0-несовместимой трансплантации печени

После подтвержденной клиническими и лабораторными методами санации всех очагов инфекции, за 14-20 суток до планируемой даты трансплантации детям однократно проводится внутривенная инфузия ритуксимаба 375 мг/м². Введение препарата предваряется премедикацией (глюконат кальция, тавегил, метилпреднизолон в/в, ибупрофен per os), учитывая частое развитие нежелательных реакций на его введение (лихорадка, озноб, высыпания на коже). Ввиду вызываемого ритуксимабом существенного иммуносупрессивного эффекта с профилактической целью параллельно необходимо назначать 2- или 3-компонентную антибактериальную, а также противогрибковую и противовирусную терапию в сочетании с охранительным режимом (максимально возможная изоляция, ношение маски и т.д.). Далее проводится курс плазмафереза с полным замещением объема циркулирующей плазмы свежзамороженной плазмой АВ(IV) – до достижения целевого уровня группоспецифических антител, который необходимо контролировать после каждого сеанса.

У пациентов с высоким риском инфекционных осложнений, а также с тяжелой цитопенией, введение ритуксимаба следует считать нецелесообразным, в связи с чем специфическая предоперационная подготовка у этих больных включает только плазмаферез – несколько сеансов до достижения допустимых титров антигрупповых антител.

3.2 Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство у реципиента включает в себя следующие этапы:

- Гепатэктомия;
- Наложение сосудистых анастомозов (в следующей последовательности: кавальная, портальная, артериальная реконструкция);
- Гемостаз и формирование желчеотводящего анастомоза.

Удаление пораженной печени в большинстве случаев представляет собой наиболее трудоемкий этап. В случае опухолевых поражений печени это связано с выраженной гепатомегалией. В случаях же цирроза, несмотря на значительное уменьшение размеров печени, гепатэктомия усложняется наличием венозных коллатералей в связках печени и ее воротах, наличием спаек, а также изменением обычных топографо-анатомических отношений в верхнем отделе брюшной полости и нарушениями свертывающей системы крови. Наложение сосудистых анастомозов является залогом успеха трансплантации. Анастомозы должны быть сформированы таким образом, чтобы исключить развитие скручивания и перегибов анастомозов. При выполнении трансплантации фрагментов печени может быть рекомендовано проведение интраоперационной ультразвуковой доплеровской флоуметрии или оценка характеристик кровотока с помощью специальных флоуметрических датчиков, которые оценивают кровоток дистальнее анастомоза. В случае трансплантации целой печени указанная рекомендация может применяться как при сомнениях в адекватности афферентного или эфферентного кровотока в трансплантате, так и рутинно на каждой операции в зависимости от предпочтений трансплантационного центра (УДД В, УУР 3).

Формирование желчеоттока может быть реализовано как с использованием билио-билиарного анастомоза, так и с выключенной петлей тонкой кишки (УДД В, УУР 3).

3.3 Иное лечение

3.3.1 Мониторинг пациентов после трансплантации печени в раннем послеоперационном периоде

1. Мониторинг [27] (УУР А, УДД 3):

- ЭКГ – ежедневно, запись на ленту – 1 раз в сутки с последующим описанием в отделении функциональной диагностики;
 - Пульсоксиметрия – постоянно;
 - Частота дыхания – постоянно;
 - Диурез – катетер Фолея со стерильным мочеприемником для измерения почасового диуреза;
 - Контроль отделяемого из дренажей, учет отделяемого по каждому дренажу в отдельности;
 - Учет отделяемого по назогастральному зонду;
 - Температура тела – постоянно.
2. Контроль показателей газового и электролитного состава крови, кислотно-щелочного равновесия каждые 3 часа.
 3. Контроль показателей тканевого метаболизма каждые 3 часа: уровень лактата, содержание глюкозы в плазме крови.
 4. Общий анализ крови (подсчет форменных элементов крови, уровень гемоглобина, гематокрита) один раз в сутки в течение 14 дней, далее при благоприятном течении послеоперационного периода 2 раза в неделю.
 5. Биохимическое исследование крови (билирубин (общий + прямой), АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТ, ЩФ, мочевины, креатинин, холестерин) один раз в сутки в течение 14 дней, затем два раза в неделю.
 6. Показатели коагулограммы (время свертывания крови, протромбиновый индекс, МНО, агрегационная способность тромбоцитов, фибриноген, антитромбин III, протеин С) один раз в сутки в течение 14 дней, затем два раза в неделю.
 7. Контроль титров группоспецифических антител проводится в течение первой недели после трансплантации – ежедневно, далее 1 раз в 1-2 дня. С 3-й недели после операции, при условии гладкого течения послеоперационного периода, определение титров антигрупповых антител проводится дважды в неделю. С 4-й недели после операции и до выписки пациентов, перенесших трансплантацию от АВО-несовместимого донора, из стационара достаточным можно считать определение группоспецифических антител 1 раз в неделю (при отсутствии эпизодов их повышения).
 8. Ежедневные микробиологические исследования крови в течение 7 суток, затем в течение 7 суток 2 раза в неделю.

9. Определение концентрации иммуносупрессивных препаратов. В течение 14 суток – ежедневно, далее - не менее 2-х раз в неделю.

10. УЗИ - ежедневно 1-2 р/сут в течение 14 суток.

11. Рентгенография органов грудной клетки 1-2 раза в неделю первые 2-3 недели.

12. КТ по показаниям.

3.3.2 Терапия в раннем послеоперационном периоде

Протокол лечения пациента включает в себя назначение антибактериальных и противогрибковых препаратов, спазмолитиков и протекторов слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки [27]. (УУР А, УДД 3)

3.3.3 Антибактериальная профилактика

Антибактериальный препарат в зависимости от эпидемиологической ситуации в стационаре. Дальнейшая тактика по результатам микробиологического мониторинга.

3.3.4 Противогрибковая терапия

Стандартно флуконазол в дозе 100–200 мг/сут. В случае ретрансплантации, а также при использовании флуконазола до операции другой противогрибковый препарат (вориконазол, каспофунгин). При высеве грибов рода *Candida* и/или положительном маннановом тесте – Каспофунгин, Микамин, Вориконазол, Амфотерицин В (липидная форма) в возрастных терапевтических дозах. При высеве грибов рода *Apergillus* – вориконазол в возрастных терапевтических дозах. При росте других грибов, отрицательном маннановом и галактоманнановом тесте, положительном бета-D-глюкановом тесте – липосомальный амфотерицин В в возрастных терапевтических дозах.

Блокаторы желудочной секреции: чаще всего ингибиторы протонной помпы и антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов.

Спазмолитические средства при билиарном анастомозе по типу «конец в конец» - но-шпа 2,0 3р/сут, после восстановления перистальтики - дюспаталин перорально.

Гепарин по показаниям. Далее переход на низкомолекулярные гепарин.

Артериальное давление, ЧСС, ЧДД, температура должны регистрироваться каждые 6 часов до стабилизации состояния пациента, затем дважды в сутки. Необходимо ежедневно фиксировать данные осмотра и жизненно важные показатели: вес, температуру, максимальное и минимальное за сутки артериальное давление, водный баланс, отделяемое по дренажам, ЦВД.

Чрезвычайно важно строго следить за водным и коллоидным балансом. Отдельного внимания требует волемический статус пациента: асцит, жидкость в плевральных

полостях, отеки, анасарка, ЦВД. Вес, объем введенной (выпитое, кристаллоиды) и выведенной жидкости (моча, рвота, желчь, неучитываемые потери – 500 мл/сут при отсутствии лихорадки), окружность живота на уровне пупка, ЦВД должны фиксироваться каждое утро. Коллоидный баланс учитывает потери по дренажам брюшной полости (асцит), грудной полости и замещение их с помощью белковых субстанций (препараты крови, в т.ч. СЗП, альбумин).

Ежедневно должны осматриваться все послеоперационные раны (послеоперационные швы, отверстия дренажей и др.). Все швы обрабатываются растворами антисептиков.

Часто при значительной задержке жидкости происходят существенные потери белка с асцитом по дренажам, через рану, дренажные отверстия. Наряду с усилением диуретической терапии возможно проведение парацентеза и ушивание дренажных отверстий. Значительные потери асцита необходимо компенсировать введением 400 мл 20% альбумина на каждые 2 л. Дренажи следует удалять при минимальном количестве отделяемого.

Катетеры (центральный венозный, периферические венозные, мочевого, дренажи), являясь источниками проникновения и персистирования инфекции, также должны быть под ежедневным контролем. Места введения центральных катетеров, дренажей брюшной полости, желчного дренажа нужно регулярно обрабатывать. При извлечении центрального катетера необходимо отправлять на бактериологический анализ дистальную и подкожную части катетера отдельно. Мочевой катетер нужно извлекать как можно раньше для предотвращения развития мочевого инфекции.

3.3.5 Обследование при лихорадке неясного генеза

При любом значительном повышении температуры тела у реципиента трансплантата печени необходимо провести поиск причин лихорадки. Обязательным являются следующие анализы:

- 3 посева крови с промежутками по 20 минут и посев из катетера на аэробную и анаэробную флору;
- Посев отделяемого из дренажей, цитология;
- ПЦР ДНК ЦМВ;
- Посевы мочи, мазков с поверхностей ран, мокроты, слюны, желчи, отделяемого дренажей, кала (клостридии);

- При наличии асцита – пункция с цитологическим анализом и посевом асцитической жидкости.

3.3.6 Пункционная биопсия

Рекомендуется при наличии дисфункции трансплантата (II-B). Перед проведением процедуры обязательно исследование МНО и количества тромбоцитов. В случае повышения МНО более 2, снижения тромбоцитов менее 40 000 биопсия противопоказана без применения дополнительных мер: переливания двух доз СЗП и/или 6 доз тромбомассы с лабораторным контролем. Процедура проводится обязательно под прикрытием антибиотиков (цефутоксим или аугментин в/в). После процедуры назначается строгий постельный режим в положении на правом боку в течение 4 часов с ежечасным контролем АД и ЧСС, ЧДД. Через 4 часа после биопсии проводится анализ концентрации гемоглобина крови, в случае снижения немедленно УЗИ трансплантата и органов брюшной полости. При возникновении одышки, боли при вдохе, боли под лопаткой необходимо исключить пневмоторакс.

3.3.7 Начальная иммуносупрессивная терапия после трансплантации печени

Уровень иммуносупрессии должен быть одновременно достаточным для того, чтобы предотвратить отторжение, с одной стороны, и минимальным, чтобы не вызывать развитие токсичности, с другой [92].

Иммуносупрессия при трансплантации печени основана главным образом на ингибиторах кальциневрина. При назначении ингибиторов кальциневрина необходимо следовать рекомендациям по использованию препаратов с узким терапевтическим индексом.

- Трансплантат печени менее подвержен отторжению и требует менее интенсивной иммуносупрессии по сравнению с другими органами;
- возможность трансплантации печени при положительной реакции cross-match или при АВ0-несовместимости;
- отсутствие значимого влияния совпадения по HLA-антигенам на результат трансплантации;
- крайне редкие наблюдения сверхострого отторжения;
- полное восстановление функции после перенесенного тяжелого отторжения;
- отсутствие негативного влияния острого отторжения на отдаленный результат и низкая частота хронического отторжения;

- развитие толерантности, допускающей полную отмену иммуносупрессии у некоторых больных.

Однако при всех преимуществах трансплантации печени, связанных с высокой устойчивостью трансплантата к иммунной реакции организма реципиента, проведение медикаментозной иммуносупрессии является решающим компонентом лечения реципиентов, поскольку риск потери трансплантата в результате острого или хронического отторжения существует всегда и представляет угрозу для жизни больного. Использование различных комбинаций препаратов обеспечивает индивидуальный подбор иммуносупрессии, соответствующей функции трансплантата, заболеванию реципиента и его коморбидному статусу, а также степени выраженности побочных эффектов. Результаты трансплантации печени к настоящему времени достигли высоких показателей. Мировая статистика свидетельствует о средней 90% 1-летней и 50-75% 5-летней выживаемости реципиентов. В то же время частота острого отторжения в течение 1-го года после трансплантации печени колеблется от 5% до 30%, и большинство случаев приходится на первые месяцы после трансплантации. Успешно пролеченные эпизоды острого отторжения не приводят к нарушению функции трансплантата печени в последующем, однако повторные эпизоды острого отторжения, часто субклинические, предрасполагают к развитию хронического отторжения и ускорению утраты функции трансплантата.

Индукция иммуносупрессии при трансплантации печени желательна не столько с точки зрения профилактики отторжения, сколько в целях временного прикрытия на период, когда невозможно, нежелательно или ограничено применение других иммунодепрессантов. Использование индукции позволяет свободно и безопасно модифицировать начальную иммуносупрессию, вплоть до ее отсроченного назначения, при развитии нестандартных клинических ситуаций и осложнений (почечная и полиорганная недостаточность, лейкопения и тромбоцитопения, инфекция, неврологические нарушения).

Обычно для индукции применяется базиликсимаб по стандартной схеме. Антитимоцитарный иммуноглобулин показан в случае выполнения трансплантации сенсibilизированным больным, при положительной реакции cross-match, одномоментных трансплантациях с почкой или поджелудочной железой. Применять его следует с осторожностью, учитывая исходную лейко- и тромбоцитопению у больных циррозом печени.

Глюкокортикоиды. Метилпреднизолон в обычной дозе (500 мг или 10 мг/кг) обычно вводится интраоперационно внутривенно за 5–10 мин перед реперфузией донорской печени. Следует отметить, что большинство трансплантационных центров давно отказалось от введения 1000 мг метилпреднизолона и ограничиваются болюсом 500 мг, независимо от массы тела взрослого реципиента. При невозможности использования других иммунодепрессантов и при отсутствии ранних признаков инфекции внутривенное введение метилпреднизолона может быть продолжено в течение нескольких дней с последующей отменой. Пероральное назначение преднизолона показано особенно пациентам с первичным билиарным циррозом, аутоиммунным гепатитом, первичным склерозирующим холангитом в начальной дозе 20 мг со снижением до 15 мг через 2 недели, до 10 мг к концу 1-го месяца, до поддерживающей дозы 5 мг через 2–3 мес. после операции (**УДД В, УУР 3**).

Широкое распространение получил протокол иммуносупрессии с полной отменой глюкокортикоидов через 3 мес. после операции. «Ступенчатая» отмена преднизолона (или метилпреднизолона) чаще всего не оказывает негативного влияния на трансплантат, но позволяет избежать развития ряда побочных эффектов, связанных с его длительным применением (остеопороз, стероидный диабет, увеличение массы тела, артериальная гипертензия, катаракта, гиперурикемия и кушингоид, акне, эрозивно-язвенные изменения ЖКТ). Однако у реципиентов с аутоиммунными/холестатическими заболеваниями печени (в т.ч. и в сочетании с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника) продолжение использования глюкокортикоидов, даже в низких дозах (не менее 5 мг), благотворно влияет на функцию трансплантата в целом, профилактику рецидива и/или ремиссию основного заболевания, а также на развитие острого отторжения (**УДД В, УУР 2**).

«Бесстероидные» протоколы определяются как те, в которых вообще не используются глюкокортикоиды, или же используются только в интраоперационном и ближайшем послеоперационном периоде (не более 7 дней). Применение «бесстероидных» протоколов, демонстрируя сопоставимую частоту развития отторжения и меньшие частоту и агрессивность инфекционных осложнений по сравнению со «стероидными» протоколами, находит все большее число сторонников.

Теоретические преимущества исключения глюкокортикоидов:

- отсутствие зависимости от глюкокортикоидов у пациентов, не подвергавшихся воздействию этих препаратов;

- устранение всех потенциальных побочных эффектов с момента пересадки печени;
- отсутствие отрицательного воздействия на естественный процесс индукции толерантности.

«Бесстероидные» протоколы в большей степени применяются в рамках схем иммуносупрессивной терапии на основе такролимуса (Табл. 4, 5). Монотерапия такролимусом является эффективным способом как начальной, так и поддерживающей иммуносупрессивной терапии при трансплантации печени у взрослого контингента пациентов, и бесстероидный статус может быть достижим даже без усиления индукционной иммуносупрессии (Табл. 6).

Таблица 4. Протокол трехкомпонентной иммуносупрессии с индукцией после трансплантации печени

Препарат	Срок введения	Дозы и режим дозирования
Базиликсимаб	1-е введение интраоперационно, 2-е введение 4 сутки	Внутривенно в течение 30 минут
Метилпреднизолон	Перед реперфузией	Внутривенно 10 мг/кг
Метилпреднизолон	1-е сутки	125 мг
	2-е сутки	100 мг
	3-и сутки	80 мг
	4-е сутки	60 мг
Такролимус	1-3 сутки	Внутрь 0,05- 0,075 мг/кг в 2 приема после восстановления перистальтики
Микофенолаты	С 1-3 суток	Внутрь 1000 (720) мг 2 р/сут

Таблица 5. «Бесстероидный» протокол двухкомпонентной иммуносупрессии с индукцией после трансплантации печени

Препарат	Срок введения	Дозы и режим дозирования
Базиликсимаб	1-е введение интраоперационно, 2-е введение 4 сутки	Внутривенно в течение 30 минут
Метилпреднизолон	Перед реперфузией	Внутривенно 10 мг/кг
Такролимус	1-3 сутки	Внутрь 0,05- 0,075 мг/кг в 2 приема после восстановления перистальтики
Микофенолаты	С 1-3 суток	Внутрь 1000 (720) мг 2 р/сут

Таблица 6. Протокол монотерапии такролимусом с индукцией после трансплантации печени

Препарат	Срок введения	Дозы и режим дозирования
Базиликсимаб	1-е введение интраоперационно, 2-е введение 4 сутки	Внутривенно в течение 30 минут
Метилпреднизолон	Перед реперфузией	Внутривенно 10 мг/кг
Такролимус	1-3 сутки	Внутрь 0,05- 0,075 мг/кг в 2 приема после восстановления перистальтики

3.3.8 Особенности начальной иммуносупрессии у детей

Иммуносупрессивная терапия (стандартная схема) включает в себя:

- Инфузию базиликсимаба 10 мг в/в интраоперационно и на 4-е послеоперационные сутки;
- Инфузию метилпреднизолона 10 мг/кг в/в интраоперационно перед портальной реперфузией трансплантата с дальнейшим пятикратным уменьшением дозировки с 1-х послеоперационных суток и далее снижением на 5 мг ежедневно до 15-25 мг/сут (в зависимости от массы тела). В такой дозировке метилпреднизолон вводится ежедневно в течение 2-3 недель, пока энтеральное питание ребенка не расширится до полного объема по возрасту, после чего пациент переводится на пероральный прием 2 или 4 мг метилпреднизолона 1 раз в сутки в утренние часы;
- Прием такролимуса с конца 4-х послеоперационных суток в начальной дозе 0,1-0,2 мг/кг/сут внутрь с дальнейшей коррекцией дозировки в зависимости от сывороточной концентрации препарата, а также артериального давления, уровня сывороточной мочевины, креатинина, наличия или отсутствия признаков инфекционных осложнений. Целевая концентрация такролимуса в течение первого полугодия после трансплантации составляет 7-12 нг/мл, далее – 6-10 нг/мл;
- При наличии показаний, не ранее 3-й недели после трансплантации, после нормализации функции ЖКТ и купирования исходной цитопении, к терапии могут быть добавлены микофенолаты: микофеноловая кислота 900 мг/м² или микофенолата мофетил 1200 мг/м².

Показания к назначению микофенолатов:

- перенесенный криз отторжения трансплантата;

- признаки недостаточности иммуносупрессии на фоне адекватной сывороточной концентрации такролимуса;
- целесообразность поддержания низкой концентрации такролимуса по причине сопутствующих заболеваний (неврологических заболеваний и/или поражения почек).

Ингибиторы кальциневрина

Такролимус – основной иммунодепрессант, применяемый после трансплантации печени в виде монотерапии или в составе двух- или трехкомпонентной терапии более чем у 90% больных. Первый прием должен быть назначен при восстановлении перистальтики. Начальная суточная доза составляет 0,05–0,075 мг/кг в зависимости от почечной функции и назначается в 2 приема. Минимальная доза назначается при наличии установленной тяжелой дисфункции трансплантата и острой почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии. В тяжелых случаях острого повреждения почек назначение такролимуса может быть отсрочено на 3–5 дней. Целевой уровень концентрации препарата в крови, который должен быть достигнут к концу 1-й недели, при сохраненной почечной функции составляет 8–12 нг/мл. При возможности одновременного назначения микофенолатов и почечной дисфункции доза такролимуса может быть редуцирована на 50% с целевой концентрацией не менее 6 нг/мл.

Контроль концентрации препарата в крови должен осуществляться не реже 2 раз в неделю, и при монотерапии она должна поддерживаться на уровне 8–12 нг/мл в течение первых 3 мес., затем — 6–8 нг/мл. При сопутствующем приеме микофенолатов и/или глюкокортикоидов концентрация должна поддерживаться в диапазоне 6–8 нг/мл в течение первых 3 мес. Снижение концентрации ниже 5 нг/мл допускается при снижении СКФ ниже 40 мл/мин, при этом требуется назначение других иммунодепрессантов.

Доза такролимуса зависит от функции трансплантата печени и функции почек. Поскольку такролимус метаболизируется печенью при тяжелой ранней дисфункции трансплантата постоянно высокая концентрация может привести к развитию нежелательных побочных реакций. Появление нефро-, нейротоксичности, служит поводом для снижения дозы такролимуса.

Циклоспорин А с начала 70-х годов являлся основным ингибитором кальциневрина и широко использовался при трансплантации различных органов. С появлением такролимуса циклоспорин А уступил ему место в большинстве протоколов иммуносупрессии при трансплантации печени. Но он может быть назначен в некоторых

ситуациях, в основном, при непереносимости или манифестации нейротоксичности такролимуса или наличии грубых исходных неврологических нарушений (например, при болезни Вильсона–Коновалова, сахарном диабете).

В течение раннего посттрансплантационного периода при использовании трехкомпонентного протокола (глюкокортикоиды + циклоспорин А + микофенолаты) минимальный уровень циклоспорина А в крови целесообразно поддерживать в пределах 200–250 нг/мл. Циклоспорин А назначается внутрь в начальной дозе 5–6 мг/кг в сутки 2 раза в день. Мониторинг концентрации препарата выполняется в раннем послеоперационном периоде ежедневно или так часто, как позволяют возможности трансплантационного центра. Это необходимо в связи с тем, что в раннем периоде наблюдается дисфункция трансплантата, а метаболизм и выведение препарата замедлены и часто непредсказуемы. При двухкомпонентном («бесстероидном») протоколе иммуносупрессии у реципиентов трансплантата печени минимальную концентрацию циклоспорина А желательно держать в пределах 200–300 нг/мл в течение первых 1–3 мес. после трансплантации. При использовании индукции антителами некоторые трансплантационные центры применяют протоколы с более низкими целевыми уровнями циклоспорина А. У пациентов с почечной дисфункцией назначение циклоспорина А может быть отложено на 48–72 ч.

Микофенолаты назначаются при восстановлении перистальтики. Суточная доза – 2000 мг микофенолата мофетила или 1440 мг микофенолофой кислоты. Это удается не более чем у половины реципиентов. Доза должна быть редуцирована при лейкопении менее 4×10^9 кл/л или тромбоцитопении менее 100×10^9 кл/л. От включения этих препаратов в схему иммуносупрессии следует временно воздержаться при исходном количестве лейкоцитов менее 3000 кл/мкл и тромбоцитов менее 60 000 кл/мкл. Лейко- и тромбоцитопения часто наблюдаются в первые дни после операции в связи с исходным гиперспленизмом, массивной кровопотерей и гемотрансфузией, применением экстракорпоральных методов. Использование микофенолатов в составе начальной иммуносупрессии позволяет снизить дозы ингибиторов кальциневрина или временно их отменить, сохраняя и улучшая тем самым функцию почек (**УДД В, УУР 3**). Использование микофенолатов с ингибиторами кальциневрина в ряде протоколов полностью исключает использование глюкокортикоидов. Добавление микофенолатов может быть особенно полезно пациентам с более высоким риском отторжения, таким как молодые пациенты,

подлежащие трансплантации печени по поводу фульминантной печеночной недостаточности и пациенты с аутоиммунным поражением печени.

3.3.9 Отторжение после трансплантации печени

При современных схемах иммуносупрессии частота острого клеточного отторжения составляет не более 30% в первые 12 мес. после трансплантации [92, 93]. Как правило, оно подавляется усилением иммуносупрессии, и случаи потери трансплантата в результате острого отторжения в настоящее время встречаются весьма редко.

Отторжение пересаженной печени может развиваться на любых сроках и должно быть заподозрено при развитии дисфункции трансплантата, проявляющейся клинически (асцит, желтуха, гепатомегалия, кожный зуд, лихорадка) или только биохимическими отклонениями. Дифференциальный диагноз проводится между следующими состояниями (Табл. 7).

Таблица 7. Дифференциальная диагностика при отторжении трансплантата

Группа причин	Причины
Паренхиматозное повреждение трансплантата	Реакция отторжения; Лекарственная токсичность.
Желчные осложнения	Стриктура (анастомотическая, ишемическая); Желчный сладж/конкременты; Холангит; Подтекание желчи и желчные скопления.
Сосудистые осложнения	Тромбоз и/или стеноз печеночной артерии; Синдром обкрадывания; Тромбоз и/или стеноз воротной вены.

При исключении других причин клиническими, лабораторными и инструментальными методами диагноз отторжения должен быть обязательно подтвержден морфологически по результатам пункционной биопсии трансплантата.

3.3.10 Морфологическая диагностика патологии аллотрансплантированной печени по результатам пункционной биопсии

Морфологическую оценку отторжения трансплантированной печени проводят при исследовании пункционных тонкоигольных биоптатов. Биоптат считается адекватным, если в гистологических срезах имеется не менее семи портальных трактов. Именно в них появляются изменения, характерные для отторжения и других видов патологии. В основе патологии при остром отторжении лежат воспалительные и некротические процессы [94, 95].

3.3.11 Острое отторжение аллотрансплантированной печени

В соответствии с принятой международной классификацией Banff-95 [96], острое отторжение печени определяется как «воспаление аллотрансплантата, вызванное генетическими различиями между донором и реципиентом, при котором прежде всего повреждаются междольковые желчные протоки и эндотелий портальных вен и печеночных венул, иногда печеночной артерии и ее ветвей». Экспертная группа Banff-95 не рекомендует для острого отторжения трансплантированной печени употреблять такие синонимы, встречающиеся в литературе, как: ранее отторжение, клеточное отторжение, недуктопеническое отторжение, отторжение без потери протоков, обратимое отторжение. В соответствии с критериями Banff-95 существует качественная и полуколичественная оценка степени острого отторжения.

Качественная оценка острого отторжения основана на степени и распространенности воспалительного процесса в портальных трактах (Таблица 8).

Таблица 8. Качественная оценка острого отторжения аллотрансплантированной печени

Степень отторжения	Критерии
Неопределенная	Воспалительный инфильтрат в портальных трактах незначительный для постановки диагноза острого отторжения
I степень (легкая)	Умеренная инфильтрация не всех триад, не выходящая за пределы портальных трактов
II степень (умеренная)	Умеренная инфильтрация большинства или всех портальных треугольников
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

Полуколичественная оценка степени острого отторжения осуществляется на основании так называемого индекса активности острого отторжения (RAI). Индекс получают путем сложения степеней воспаления трех структур биоптата: портальных трактов, желчных протоков и вен ($RAI = \text{степень воспаления портальных трактов} + \text{степень воспаления желчных протоков} + \text{степень воспаления вен}$) (Таблицы 9 – 11).

Таблица 9. Показатель активности острого отторжения по степени портального воспаления

Критерии	Баллы
Портальные тракты без инфильтрации лейкоцитами	0

Инфильтрация, главным образом, лимфоцитами меньшей части триад	1
Экспансия воспаления на большинство или все тракты, инфильтрат состоит из лимфоцитов, лимфобластов, нейтрофилов и эозинофилов	2
Экспансия воспаления не только на большинство или все тракты, но и на перипортальную паренхиму, в инфильтрате большое количество лимфобластов и эозинофилов	3

Таблица 10. Показатель активности острого отторжения по степени воспалительного повреждения желчных протоков

Критерии	Баллы
Желчные протоки не изменены	0
Меньшая часть желчных протоков инфильтрирована мононуклеарами, имеются 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 полярности и вакуолизации цитоплазмы	2
Как при 2-ой степени, но в большинстве или во всех желчных протоках, а также повреждение их просветов	3

Таблица 11. Показатель активности острого отторжения по степени воспаления вен

Критерии	Баллы
Вены не изменены	0
Субэндотелиальная инфильтрация лимфоцитами части портальных и/или центральных вен	1
Субэндотелиальная инфильтрация лимфоцитами большинства или всех портальных и/или центральных вен	2
Как при 2-ой степени, но воспаление распространяется на перивенулярные зоны паренхимы с развитием некроза гепатоцитов	3

От величины индекса активности зависит степень острого отторжения: RAI 0-2 – отторжение отсутствует; RAI 3- неопределенная степень острого отторжения; RAI 4-5 – легкая степень острого отторжения; RAI 6-7 – умеренная степень острого отторжения; RAI 8-9 – тяжелая степень острого отторжения.

3.3.12 Хроническое отторжение аллотрансплантированной печени

Хроническое отторжение аллотрансплантированной печени характеризуется необратимой потерей желчных протоков и мелких артерий, а также облитерирующей артериопатией. Это ведет к гепатоцеллюлярному холестазу, дистрофии и некрозу гепатоцитов, центрилобулярной атрофии. Характерным признаком является наличие склероза и гиалиноза стенки артерий. В сохранившихся желчных протоках может быть незначительная мононуклеарная инфильтрация эпителия, нарушение базальной мембраны

и пролиферация соединительной ткани. В соответствии с критериями Banff-95 различают раннее и позднее хроническое отторжение. Раннее хроническое отторжение обратимо и излечивается иммуносупрессивными препаратами. При позднем хроническом отторжении имеются тяжелые структурные изменения мелких желчных протоков, микроциркуляторных путей, а также крупных артерий и крупных желчных протоков [97] (Таблицы 12 – 14).

Таблица 12. Структурные изменения желчных протоков при раннем и позднем хроническом отторжении

Структура	Раннее хроническое отторжение	Позднее хроническое отторжение
Мелкие желчные протоки (<60 мкм)	Дегенеративные изменения большинства протоков: эозинофилия цитоплазмы, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, гиперхромазия ядер, различия в размерах ядер, протоки только частично выстланы эпителиоцитами	Потеря желчных протоков в 50% или более портальных трактов. Дегенеративные изменения в сохранившихся желчных протоках.

Таблица 13. Структурные изменения микроциркуляторных путей при раннем и позднем хроническом отторжении

Структура	Раннее хроническое отторжение	Позднее хроническое отторжение
Терминальные печеночные венулы и зона 3 печеночных долек	Воспалительная инфильтрация интимы и просветов. Некроз и воспаление в 3 зоне ацинусов. Легкий перивенулярный фиброз	Очаговая облитерация, различная степень воспаления, тяжелый мостовидный некроз
Печеночные артерии портальных трактов	Потеря < 25%портальных трактов	Потеря > 25%портальных трактов
Другое	Транзиторный гепатит с очаговым некрозом гепатоцитов	Аккумуляция в синусоидах пенистых клеток, холестаза

Таблица 14. Структурные изменения крупных ветвей печеночной артерии и крупных желчных протоков при раннем и позднем хроническом отторжении

Структура	Раннее хроническое отторжение	Позднее хроническое отторжение
Большие внепеченочные ветви печеночной артерии	Воспалительная инфильтрация интимы, очаговое формирование пенистых клеток без изменения просвета артерии	Уменьшение просвета артерии из-за субэндотелиальной пролиферации соединительной ткани и образования пенистых клеток
Большие внепеченочные	Воспалительные повреждения и образование пенистых	Фиброз стенок

желчные протоки	клеток	
-----------------	--------	--

Традиционным способом лечения криза отторжения (RAI 6 и более) является внутривенное введение глюкокортикоидов (обычно трехкратное болюсное введение 0,5–1,0 г метилпреднизолона, но не более 3г). Эффективность лечения оценивается по динамике лабораторных показателей.

С накоплением опыта использования такролимуса и тенденцией к исключению глюкокортикоидов из протоколов иммуносупрессии появился опыт борьбы с начальными проявлениями отторжения (RAI 3–5) путем повышения дозы такролимуса или добавления микофенолатов. Кроме того, возможна конверсия с циклоспорином А на такролимус.

С особой осторожностью следует подходить к назначению пульс-терапии у больных хроническим гепатитом С, поскольку внутривенное введение глюкокортикоидов может усилить репликацию вируса и спровоцировать прогрессирование гепатита.

Сохранение дисфункции трансплантата и отсутствие отчетливой положительной динамики морфологической картины трансплантата при контрольной биопсии после проведенной пульс-терапии означает наличие стероидрезистентного отторжения, которое может включать и гуморальный компонент. Имеются указания на предрасположенность к стероидрезистентности при повторных кризах отторжения, а также на увеличение доли стероидрезистентных кризов у пациентов, длительно лечившихся глюкокортикоидами до трансплантации. Наличие стероидрезистентного криза представляет непосредственную угрозу для трансплантата и требует назначения более мощных иммунодепрессантов. Таким препаратом является антитимоцитарный глобулин. Медикаментозное лечение может сочетаться с плазмаферезами. Следует отметить, что лечение антителами сопряжено с повышенным риском развития инфекции, а также анафилактических реакций на введение препарата.

3.3.13 Профилактика инфекции при трансплантации печени

Изоляция пациента обязательна только в случае лейко- (менее $1 \times 10^9/\text{л}$) и/или нейтропении (менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) или активной инфекции *C. difficile* или MRSA. Тем не менее, не рекомендуется посещение пациента более чем 2-3 родственниками, контакты с маленькими детьми, людьми с вирусными, кожными, респираторными заболеваниями [98].

Профилактика инфекции

Профилактика инфекции после трансплантации печени может проводиться в двух режимах [98]:

1. Стандартная - обычный риск

Трансплантация выбранному из листа ожидания реципиенту, в удовлетворительном состоянии, без осложнений.

2. Усиленная – высокий риск

- ургентная трансплантация;
- фульминантный гепатит;
- тяжелая энцефалопатия;
- тяжелое состояние реципиента, низкий ИМТ;
- лечение рецидивирующего асцит-перитонита;
- лечение на этапе листа ожидания в отделении интенсивной терапии или госпитализация на срок более 48 часов в течение последних 3-6 месяцев;
- ретрансплантация;
- тяжелое кровотечение до операции (с переливанием более 6 доз эритроцитарной массы);
- билиарные, септические осложнения, артериальный тромбоз.

Профилактика системной бактериемии

Первые дозы антибиотикопрофилактики пациент получает в операционной перед кожным разрезом и в отделении реанимации. Тактика зависит от риска инфекционных осложнений.

«Обычный риск»

Препараты первого ряда: цефалоспорины III поколения в/в, в первый день 1,5 г 3 раза в сутки, затем в зависимости от функции почек. При СКФ >20 мл/мин доза не меняется, при СКФ 10-20 мл/мин 1,5 г 2 раза в сутки, при СКФ 0-10 мл/мин 1,5 г в сутки.

При непереносимости б-лактамовых антибиотиков ципрофлоксацин в/в, 400 мг 2 раза в сутки (400 мг 3 раза в сутки при увеличении объема распределения. Продолжительность: 48 часов с момента начала операции.

При «Высоком риске» препарат для антибиотикопрофилактики применяют согласно локальным рекомендациям эпидемиолога. При наличии активной инфекции на момент трансплантации необходимо продлить и модифицировать антибиотикотерапию (бактериологические анализы до операции, посевы желчи, перфузата, асцитической жидкости). Далее, при восстановлении перистальтики, расширении диеты рекомендуется применение пробиотиков (лакто-, бифидобактерии), пребиотиков (пищевые волокна) для уменьшения количества энтерококков и грибов *Candida* в составе кишечной флоры.

Профилактика микозов

«Обычный риск»

Флуконазол в/в или внутрь в первые сутки 200 мг, затем дозировка определяется в зависимости от СКФ: > 50 мл/мин - 200 мг в сутки, 10-50 мл/мин - 100 мг 1 раз в сутки, при диализе 200 мг после каждого сеанса. Учитывая высокую биодоступность флуконазола, рекомендуется назначать препарат внутрь насколько можно раньше. Продолжительность: 7 дней, включая день операции.

«Высокий риск»

Амфотерицин В/в 20 мг 1 раз в сутки в течение как минимум 6 часов. Амфотерицин нельзя смешивать с другими препаратами, в том числе даже с физиологическим раствором, во избежание их взаимодействия.

Продолжительность: 7 дней, включая день операции.

Профилактика вирусной инфекции

- ЦМВ (цитомегаловирус)

Профилактика ЦМВ-инфекции необходима в течение 6-12 месяцев после ОТП.

Препарат выбора:

- Ганцикловир - внутривенно в профилактической дозе. Назначается в период использования центрального венозного доступа.

- Валганцикловир - внутрь. Дозировка зависит от СКФ: >60 мл/мин 900 мг 1 раз в сутки, 40-60 мл/мин 450 мг 1 раз в сутки, 25-40 мл/мин 450 мг через день, 10-25 мл/мин 450 мг 2 раза в неделю. Принимать во время еды для увеличения биодоступности.

- Вирус простого герпеса (HSV, HerpesSimplex), вирус ветряной оспы (HZV, HerpesZoster) Профилактика проводится только тем пациентам, которые не получали профилактику ЦМВ-инфекции. Ацикловир, в дозах, определяемых скоростью клубочковой фильтрации: >20 мл/мин 400 мг 2 раза в сутки, <20 мл/мин 200 мг 2 раза в сутки. Доза снижается при развитии побочных эффектов: нейротоксичности, гастроэнтерологических симптомов, лейкопении. Продолжительность 2 месяца с 7 дня после ОТП. При контакте серонегативного реципиента с больным ветряной оспой необходимо назначение иммуноглобулина против вируса H.zoster.

Вирус гепатита В

HBsAg-негативным, anti-HBs - негативным кандидатам на трансплантацию печени крови необходима вакцинация на этапе листа ожидания [99]. Вакцинацию рекомендуется

проводить как можно раньше, поскольку эффективность ее гораздо ниже на стадии декомпенсации цирроза печени.

Профилактика реинфекции вирусом гепатита В проводится с помощью иммуноглобулина против гепатита В под контролем титра HBs-антител. При выявлении репликации HBV реципиент получает аналоги нуклеозидов: ламивудин 100 мг в сутки или энтекавир 0,5-1 мг/сут. После трансплантации печени возможно проведение вакцинации. Эффективная вакцинация позволит прекратить введение иммуноглобулина для профилактики возврата HBV – инфекции. Существует 2 стратегии профилактики реинфекции HBV:

- Иммуноглобулин против гепатита В до и после ОТП в высоких дозах длительно под контролем уровня анти- HBs;
- Аналоги нуклеозидов до и после трансплантации для снижения вирусной нагрузки и увеличения эффективности лечения иммуноглобулином против гепатита В;
- Ламивудин 100 мг в сутки для больных гепатитом В в течение года;
- Энтекавир 0,5 мг в сутки при отсутствии мутаций к ламивудину в прошлом, 1 мг в сутки при наличии. Режим дозирования согласно рекомендации производителя.

3.3.14 Диагностика и лечение инфекции после трансплантации печени

Пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию, необходимо назначать антибиотикопрофилактику при проведении (УДД В, УУР 2):

- холангиографии, ретроградной эндоскопической холангиопанкреатографии или чрескожной холангиографии;
- пункционная биопсия печеночного трансплантата.

При отсутствии роста бактерий в посевах желчи назначают ципрофлоксацин 500 мг или амоксициллин с клавуланатом 1 г за 30 минут до исследования.

Даже «банальные» инфекции опасны для иммунокомпрометированных пациентов после трансплантации и занимают значительную долю в структуре трети смертности [98,100]. Бактериальные инфекции развиваются у трети реципиентов. Факторами риска развития инфекционных осложнений являются: анастомоз по Ру, ЦМВ-инфекция донора, продолжительность операции, наличие билиарного стеноза. Значительно увеличивается риск развития оппортунистической инфекции при дисфункции трансплантата.

Диагностическая схема при развитии лихорадки после трансплантации печени

Обследование при развитии лихорадки:

- Полный осмотр (дыхательная, сердечно-сосудистая система, флебит, катетеры, раны (в том числе в паховой и подмышечной областях), ЛОР-органы, глаза, лимфоузлы, неврологический статус (менингит, энцефалопатия), ректальный осмотр, исследование органов малого таза;
- Рентгенография органов грудной клетки;
- Посевы: мочи, мокроты (скопия и посев), крови, ЦВК, с поверхности ран, дренажей;
- ПЦР ЦМВ и антитела к ЦМВ, ЭБВ, HSV, если реципиент был серонегативен;
- Вирусологическое исследование мочи и слюны (ЦМВ, ЭБВ, HSV);
- Маннан, галактоманнан;
- УЗИ для исключения артериальных и билиарных осложнений;
- КТ органов брюшной полости, грудной клетки, головы. Пункция обнаруженных скоплений жидкости с посевом;
- Холангиография (через билиарный дренаж, ретро-, антеградная). Использовать нежелательно, т.к. при наличии стриктуры может развиваться холангит. Обязательна антибиотикопрофилактика. Предпочтительна МР-холангиография;
- Бронхоальвеолярный лаваж с микроскопией, посевом по показаниям (исключение *Pneumocystiscarinii*);
- Люмбальная пункция (исключение криптококцидоза в т.ч.) по показаниям.

При обнаружении инфильтрата в легких неизвестной этиологии необходимо назначение эритромицина (1г х 4/сут) для лечения легионеллеза (под тщательным контролем концентрации ингибиторов кальциневрина) и ко-тримоксазола (20 мг/кг/сут разделенные на 4 дозы) для лечения *Pneumocystis* до получения результатов микробиологических исследований. Такая предупредительная терапия необходима из-за высокого уровня смертности при развитии этих инфекций у реципиентов печени. Пневмоцистная пневмония часто манифестирует одышкой и гипоксией до развития видимых при рентгенографии изменений.

Эмпирическая антибактериальная терапия

Выбор препарата при наличии признаков интоксикационно-воспалительного синдрома.

Эмпирическую терапию начинают с назначения антибиотиков широкого спектра действия, в том числе эффективного против анаэробов (бактероидов), *Pseudomonas*, *Enterobacter* и *Serratia*:

- Пиперацилин/тазобактам в/в;
- Меропенем в/в;
- Добавить к терапии ванкомицин при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию, при выявленном MRSA, при лихорадке > 48 часов.

При наличии инфильтративных изменений в легких: если при микроскопии мокроты не выявлено большого количества бактерий, гранулоцитов, необходимо проведение бронхо-альвеолярного лаважа.

При подозрении на инфицирование венозного катетера (при отрицательных посевах крови) принципиально важна замена катетера со сменой локализации.

Лечение ЦМВ-инфекции

ЦМВ-инфекция достаточно распространена среди реципиентов солидных органов. Первичная инфекция обычно протекает тяжелее, чем эндогенная реактивация. При отсутствии профилактики ЦМВ-инфекция обычно развивается в период с 1 по 4 месяц после ОТП (инкубационный период ЦМВ), но может манифестировать и в первую неделю после трансплантации. Естественно, сроки меняются при проведении профилактики после ОТП. Редко ЦМВ-инфекция может развиваться очень поздно (через год после операции), проявляясь атипичными симптомами. Не исключено, что ЦМВ-инфекция может играть роль в развитии острого и особенно хронического отторжения. Риск развития инфекции различается при отсутствии и наличии инфекции у донора. Наиболее высокий риск при положительном ЦМВ у донора и отрицательном у реципиента - 59%, если у реципиента также положительный ЦМВ риск снижается до 25%. Риск эндогенной реактивации составляет 11%. При отрицательном ЦМВ у донора и реципиента риск развития ЦМВ-инфекции остается.

Для мониторинга необходимо осуществлять серологический контроль раз в неделю, конечно, только в случае отсутствия антител на дооперационном этапе. Конверсия антиЦМВ IgM может свидетельствовать об активной инфекции. Если реципиент имел ЦМВ-инфекцию до ОТП, необходимо проведение ПЦР на ЦМВ ДНК еженедельно. Риск развития инфекции увеличивается при применении АТГ, азатиоприна, микрофенолатов.

Диагностика: ПЦР ЦМВ ДНК.

Дополнительно к критериям ЦМВ-инфекции необходимы гистологические доказательства ЦМВ- болезни («тканевая инвазия» или «поражение органов»). При положительном цитологическом, культурологическом исследовании бронхо-альвеолярного лаважа должны присутствовать клинические, рентгенологические признаки пневмонии. Часто после трансплантации печени развивается ЦМВ-гепатит. Кроме того, ЦМВ-инфекция может индуцировать развитие других оппортунистических инфекций.

Лечение: в первую очередь необходимо редуцировать иммуносупрессию, отменить микофеолаты, минимизировать стероиды.

При ЦМВ-болезни: ганцикловир в/в в течение 14-21 дней в дозах, адаптированных к СКФ. Болюсное введение усугубляет токсичность. При СКФ > 70 мл/мин 5 мг/кг 2 раза в сутки, 50-70 мл/мин 2,5 мг/кг 2 раза в сутки, 25-50 мл/мин 2,5 мг/кг 1 раз в сутки, 10-25 мл/мин 1,25 мг/кг/ 1 раз в сутки, диализ – 1,25 мг/кг после диализа. При высокой вирусной нагрузке необходимо длительное лечение ганцикловиром в/в. Перед переходом на валганцикловир *per os* необходимо проверить вирусологический ответ (ПЦР), в случае его отсутствия лечение необходимо продолжить до наступления авиремии. Валганцикловир назначают в дозе 450 мг внутрь в течение 2 мес. после окончания лечения ганцикловиром. Суточные дозы рассчитываются по СКФ: >60 мл/мин 900 мг 1 раз в сутки, 40-60 мл/мин 450 мг 1 раз в сутки, 25-40 мл/мин 450 мг через день, 10-25 мл/мин 450 мг 2 раза в неделю.

Валганцикловир обладает большей биодоступностью, чем ганцикловир, поэтому предпочтительным является применение валганцикловира.

3.3.15 Лечение вирусных гепатитов, ассоциированных с циррозом печени и рецидива вирусных гепатитов после трансплантации печени

Вирусный гепатит С

Рецидив HCV после трансплантации печени является универсальным у пациентов с обнаруживаемой РНК HCV во время операции [101]. Проведение эффективной противовирусной терапии до трансплантации печени предотвращает рецидив заболевания после операции [102]. Кроме того, достижение авиремии у некоторых пациентов сопровождается стабилизацией и улучшением функции печени и, как следствие, улучшением состояния пациента вплоть до выведения из листа ожидания на неопределенное время [103, 104]. Однако проведение противовирусной терапии у пациентов с декомпенсированным циррозом печени сопряжено с высоким риском нежелательных явлений. Большинство противовирусных режимов не рекомендовано к

применению у данной категории пациентов. Пациентам с декомпенсированным циррозом печени, имеющим ≥ 18 –20 баллов по шкале MELD, рекомендовано проведение трансплантации печени и лечение рецидива HCV-инфекции после трансплантации печени [105]. Возврат HCV после трансплантации значительно снижает выживаемость реципиентов печени, являясь ведущей причиной летальности в этой когорте пациентов [106]. Эффективная противовирусная терапия позволяет улучшить исходы трансплантации у реципиентов печени с рецидивом HCV [107 - 109]. Рецидив HCV-инфекции является неблагоприятным фактором, снижающим выживаемость трансплантатов, в среднем на 30% по сравнению с другими заболеваниями, приводящими к трансплантации печени. В течение первых 5 лет после операции примерно у трети пациентов с рецидивом HCV-инфекции формируется цирроз трансплантата, у половины реципиентов - в течение первых 10 лет [110].

Эффективная противовирусная терапия повышает выживаемость после трансплантации печени [111, 112] (**УУР А, УДД 1**).

Проведение противовирусной терапии рекомендовано всем пациентам с рецидивом HCV-инфекции после трансплантации печени [104, 107, 108, 111, 113] (**УУР А, УДД 1**).

Лечение можно начинать в ранние сроки после трансплантации печени (обычно после 1 – 3 месяцев после трансплантации) [113, 114] (**УУР А, УДД 1**).

Комментарий: прогрессирование фиброза трансплантата печени, вызванное рецидивом HCV-инфекции, сопряжено с более низкой частотой достижения устойчивого вирусологического ответа в результате проводимой противовирусной терапии [113].

При развитии фиброзирующего холестатического гепатита или прогрессировании портальной гипертензии рекомендовано немедленное начало противовирусной терапии [115, 116] (**УУР А, УДД 1**).

Комментарий: пациенты с фиброзирующим холестатическим гепатитом или прогрессированием портальной гипертензии имеют высокий риск развития необратимой дисфункции трансплантата печени в течение одного года.

Применение препаратов пегилированного интерферона и рибавирина не рекомендовано для лечения рецидива HCV-инфекции после трансплантации печени (**УУР А, УДД 1**).

Комментарий: эффективность стандартной терапии (включающей препараты интерферона и рибавирин) после трансплантации печени низка (устойчивый вирусологический ответ достигают не более 30–40 % реципиентов), она

сопровождается плохой переносимостью лечения и повышенным риском отторжения трансплантата [117 - 123].

Для лечения рецидива HCV-инфекции 1 и 4 генотипов возможно применение комбинации софосбувира и ледипасвира в течение 12-24 недель [113] **(УУР А, УДД 2).**

Для лечения рецидива HCV-инфекции 1 генотипа возможно применение комбинации паритапревира, омбитасвира, ритонавира и дасабувира в сочетании или без рибавирина в течение 24 недель [214, 125] **(УУР А, УДД 3).**

Для лечения рецидива HCV-инфекции 1 и 4 генотипов возможно применение комбинации элбасвира и grazoprevira в течение 12 недель [126] **(УУР А, УДД 3).**

Для лечения рецидива HCV-инфекции 1-4 генотипов возможно применение комбинации софосбувира и велпатасвира в сочетании с рибавирином в течение 12 недель [127] **(УУР А, УДД 3).**

Для лечения рецидива HCV-инфекции 1-6 генотипов у пациентов без цирроза трансплантата с опытом неэффективной противовирусной терапии возможно применение комбинации глекапревира и пибрентасвира в течение 12 недель [129, 130] **(УУР А, УДД 2).**

Для лечения рецидива HCV-инфекции 1-6 генотипов у возможно применение софосбувира и даклатасвира в течение 12 недель в сочетании или без рибавирина [131] **(УУР А, УДД 3).**

Применение рибавирина в сочетании с препаратами прямого противовирусного действия у реципиентов печени с рецидивом HCV-инфекции 1 генотипа не повышает частоту достижения УВО [132] **(УУР С, УДД 1).**

Вирусный гепатит В

Всем HBsAg-положительным пациентам с декомпенсированным циррозом печени на дотрансплантационном этапе рекомендовано назначение противовирусной терапии аналогами нуклеозидов с целью достижения неопределяемого уровня ДНК HBV [133] **(УУР А, УДД 3).**

Реципиентам печени рекомендован длительный прием аналогов нуклеозидов с целью профилактики рецидива HBV-инфекции после трансплантации [134] **(УУР А, УДД 3).**

Применение энтекавира или тенофовира в качестве монотерапии предотвращает развитие рецидива HBV-инфекции после трансплантации печени [134 - 138] **(УУР А, УДД 3).**

У пациентов с высоким риском рецидива HBV-инфекции после трансплантации печени (пациенты с определяемым уровнем HBV ДНК во время трансплантации, HBeAg-положительные пациенты, а также пациенты с коинфекцией HDV или ВИЧ) рекомендовано

длительное применение аналогов нуклеотидов в сочетании с иммуноглобулином человека против гепатита В (HBIG) для профилактики рецидива HBV [139 - 143] (УУР С, УДД 2).

Лечение рецидива гепатита В нужно начинать немедленно, как только это возможно [144] (УУР А, УДД 3).

4. Реабилитация

4.1 Поддерживающая иммуносупрессия после трансплантации печени

В настоящее время большинство больных через год после трансплантации [92] (более 60%) получают монотерапию такролимусом, 20% — комбинацию такролимуса с микофенолатами, остальные — комбинацию такролимуса/циклоспорина А с микофенолатами и/или глюкокортикоидами, менее 10% — такролимус и метилпреднизолон, 5% — эверолимус.

Рекомендуемая концентрация такролимуса при поддерживающей монотерапии в сроки более 6 мес. составляет 5–7 нг/мл, при сочетании с микофенолатами и/или глюкокортикоидами — 4–6 нг/мл, при сочетании с эверолимусом — 3–5 нг/мл.

Через 6 мес. для предотвращения отторжения и минимизации токсических эффектов может быть достаточным поддержание минимальных уровней циклоспорина А в пределах от 100 до 125 нг/мл. В ближайшее время после трансплантации циклоспорин А обычно используется в комбинации с глюкокортикоидами, либо с микофенолатами. Через 3–6 мес. другие препараты могут быть отменены, в качестве единственного иммунодепрессанта остается циклоспорин.

Использование микофенолатов дает возможность корректировать иммуносупрессию у конкретного больного в зависимости от ситуации. Например, микофенолаты могут быть добавлены при развитии острого или рефрактерного отторжения, при необходимости быстро снизить дозу глюкокортикоидов или поддерживать низкую концентрацию ингибиторов кальциневрина в случае их выраженного нефротоксического эффекта.

Сиролимус и эверолимус ингибируют рост ряда опухолей, в частности, гепатоцеллюлярной карциномы, что делает их применение особенно привлекательным после трансплантации печени по поводу онкологических заболеваний. Несмотря на то, что некоторые первоначальные исследования показали, что ингибиторы mTOR могут использоваться в качестве основных препаратов с целью элиминации ингибиторов кальциневрина, сегодня данные препараты применяются в комбинации с последними в

низких дозах для уменьшения нефротоксичности. Основные ограничения к применению данных препаратов в ранние сроки после трансплантации печени включают нарушение заживления раны и развитие артериального тромбоза. Их не рекомендуется вводить в схему иммуносупрессии ранее 2-го месяца после трансплантации. Данные по влиянию ингибиторов mTOR на рецидив ХВГС пока недостаточны, хотя продемонстрированы их антифибротические свойства *in vitro*.

4.2 Иммуносупрессия у реципиентов печени и функция почек

Реципиенты печени имеют исходный и возрастающий со временем риск нарушения функции почек [145]. Эта проблема усугубляется расширением показаний к трансплантации у реципиентов с высоким индексом по шкале MELD. Острая и хроническая нефротоксичность представляет собой негативную сторону иммуносупрессии с применением ингибиторов кальциневрина. Современные стратегии по преодолению токсичности последних включают снижение их дозы или полную отмену с переходом на режимы, в основе которых лежат ингибиторы mTOR или микофенолаты. Согласно многочисленным данным эта стратегия приводит к улучшению почечной функции у значительного числа реципиентов печеночного трансплантата (**УУР В, УДД 2**).

Возможность снижения дозы ингибиторов кальциневрина и применения микофенолатов для улучшения почечной функции была изучена во многих крупных исследованиях. Было установлено, что применение микофенолатов в сочетании со снижением дозы циклоспорина или такролимуса, по крайней мере, на 50% позволяет значительно улучшить почечную функцию реципиентов через год после модификации режима без существенного риска отторжения.

Обычно стратегия минимизации назначения ингибиторов кальциневрина применяется в отношении пациентов, у которых уже развилась индуцированная ими нефропатия, как правило, через год и более после операции. Попытки полной отмены ингибиторов кальциневрина могут быть успешными на более поздних сроках, более 3 лет после операции. При этом почечная функция улучшается у 46% пациентов, в то же время существенно возрастает риск отторжения на фоне монотерапии микофенолатами. Именно по этой причине должны четко дифференцироваться токсическая нефропатия и нефропатия, вызванная другими причинами, такими как СД, васкулит или гломерулонефрит. Надежным инструментом диагностики является биопсия почки.

Альтернативной стратегией при минимизации или элиминации ингибиторов кальциневрина является конверсия на ингибиторы mTOR с микофенолатами или без них.

При этом улучшение почечной функции наблюдается у 25–43% пациентов. Эти результаты поддерживают идею о подборе индивидуализированного, модифицированного специально под состояние конкретного пациента, нефропротективного иммуносупрессивного режима, в котором функция почек играет очень важную роль в принятии решения.

4.3 Минимизация назначения глюкокортикоидов при трансплантации печени

Побочные эффекты глюкокортикоидов вносят значительный вклад в посттрансплантационную заболеваемость и смертность, поэтому минимизация применения глюкокортикоидов до сих пор представляет собой актуальную задачу. Данные многочисленных исследований и регистров доказывают, что трансплантация печени может безопасно проводиться в условиях минимизированной глюкокортикоидной иммуносупрессии без снижения выживаемости как пациентов, так и трансплантатов. Современная тенденция в клинической практике состоит во все большем распространении «бесстероидных» протоколов вместо протоколов, предусматривающих отмену глюкокортикоидов на различных сроках после операции.

У больных с ранней отменой глюкокортикоидов значительно реже встречаются СД, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, остеопороз и рецидив гепатоцеллюлярной карциномы.

Необходимость возобновления терапии глюкокортикоидами может возникнуть у пациентов с внепеченочными проявлениями болезни печени, аутоиммунными заболеваниями и нарушением функции почек. Протоколы отмены глюкокортикоидов при аутоиммунных заболеваниях печени, таких как ПБЦ и склерозирующий холангит, хотя и возможны, но все еще остаются предметом дискуссий. Все эти соображения показывают, что протоколы минимизации назначения глюкокортикоидов должны быть индивидуализированы.

Правильное ведение пациентов после трансплантации печени подразумевает индивидуальный клинический подход и особенно индивидуальную схему иммуносупрессии. Тем не менее, для всех пациентов одинаково справедливы следующие правила:

Иммуносупрессия, даже минимальная, чрезвычайно важна (УДД А, УУР 1).

Токсичность, вне зависимости от ее типа (нефро- и нейро- и др.) указывает на избыточность иммуносупрессии (УДД А, УУР 2).

При многокомпонентном протоколе нельзя менять дозы двух иммунодепрессантов одновременно.

Лечение различных осложнений супрессии (артериальной гипертензии, гиперурикемии, гиперхолестеринемии и т.д.) нужно начинать с уменьшения иммуносупрессии, а не с назначения дополнительных препаратов. Необходимо избегать назначения большого числа дополнительных препаратов, поскольку полипрагмазия уменьшает комплаентность пациента по отношению к иммуносупрессии.

При гепатите С не нужно менять умеренную иммуносупрессию. При тяжелой реактивации гепатита С модификация также не требуется.

Каждое значительное изменение иммуносупрессии должно быть согласовано с центром трансплантации (УДД А, УУР 1).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Наибольшее количество летальных исходов или ретрансплантаций приходится на ранний послеоперационный период. В течение первого года после ОТП около 60% потерь происходит в силу инфекции, пери- и интраоперационных причин. По истечении 12 месяцев на первое место выходят сердечно-сосудистые заболевания и злокачественные опухоли. С увеличением срока после ОТП в структуре причин потерь трансплантата возрастает значение исходного заболевания, особенно вируса гепатита С или аутоиммунного заболевания печени.

С течением времени риск отторжения трансплантата уменьшается. Уже к 90 дню после ОТП потребность в иммуносупрессии существенно снижается. Иногда спустя несколько лет развивается так называемая иммунологическая толерантность (состояние, при котором отсутствует иммунный ответ на антигены трансплантата без применения иммунодепрессантов). Но большинство реципиентов принимает иммуносупрессивные препараты постоянно, что связано с известными негативными последствиями, такими как увеличение риска бактериальной, вирусной и грибковой инфекции; метаболические нарушения, новообразования, в том числе посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание [146]. Развивающаяся артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение и подагра зачастую требуют приема дополнительной терапии [147]. Ведущими внепеченочными причинами заболеваемости и смертности являются сердечно-сосудистые заболевания и почечная недостаточность. Согласно американскому регистру через 5 лет после ОТП у 18% больных развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН), через 10 лет - у 25%. Возврат исходного заболевания: гепатита С, первичного билиарного цирроза (ПБЦ),

первичного склерозирующего холангита (ПСХ), аутоиммунного гепатита (АИГ), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) - также увеличивает заболеваемость и смертность. Манифестация исходного заболевания в сочетании с осложнениями иммуносупрессивной терапии порой значительно снижают качество жизни многих реципиентов трансплантата печени. Стремление к снижению иммуносупрессии, профилактика возврата основного заболевания, контроль метаболических осложнений - три необходимых условия для превращения хирургического успеха в продолжительную здоровую жизнь.

5.1 Иммуносупрессия

Назначение и изменение иммуносупрессии реципиентам печени может проводиться только экспертами в этой области (УДД В, УУР 1). Не существует одного универсального протокола иммуносупрессии для всех пациентов. Выбор иммуносупрессивного препарата проводится с учетом многочисленных факторов, таких как:

- влияние иммунодепрессанта на течение и возврат основного заболевания: гепатита С, злокачественной опухоли или аутоиммунного заболевания, сопутствующие заболевания;
- побочные эффекты иммунодепрессантов (в частности, ингибиторы кальциневрина, обладают нефротоксическим эффектом);
- возможность беременности: микофенолаты и ингибиторы mTOR, например, сиролимус, являются потенциальными тератогенами;
- анамнез тяжелого или рецидивирующего отторжения;
- предыдущий опыт приема различных иммуносупрессивных препаратов;
- инфекционный анамнез.

Нет ни одного надежного маркера для определения эффективного уровня иммуносупрессии, поэтому выбор препарата или нескольких и их доз определяется по совокупности клинических, лабораторных, гистологических данных. Дозировка ингибиторов кальциневрина определяется по концентрации в крови. Целевой уровень такролимуса через 3 месяца после ОТП - 5-10 нг/мл, циклоспорина – 100 – 150 нг/мл. Необходимо стремиться к уменьшению количества и доз препаратов, чтобы минимизировать развитие ассоциированных побочных эффектов и состояний. Режим иммуносупрессии должен пересматриваться при каждом посещении центра трансплантации (УУР А, УДД 2). Для некоторых, очень немногих пациентов на отдаленных сроках после ОТП возможна полная отмена иммуносупрессии, что

определяется только экспертами по четким критериям и требует пристального наблюдения (УДД В, УУР 3).

5.2 Позднее отторжение

Отторжение, развивающееся по истечении 90 дней после ОТП, определяется как позднее. Традиционно выделяют 2 формы позднего отторжения: клеточное и дуктопеническое (синдром исчезающих желчных протоков), которые могут проявляться лишь биохимическими и морфологическими изменениями. Для установления диагноза до начала лечения должна быть выполнена биопсия трансплантата (УДД А, УУР 1). Дифференциальный диагноз, как правило, проводится между возвратом ПБЦ, ПСХ и лекарственной токсичностью.

5.3 Сопутствующие заболевания после трансплантации печени

Необходимо избегать инсоляции для профилактики онкологических заболеваний кожи (УДД А, УУР 1). В период наиболее высокого уровня иммуносупрессии необходимо избегать людных мест (УДД А, УУР 2). Реципиентам необходимо избегать контактов с животными (УДД А, УУР 2), применять репелленты для профилактики трансмиссивных заболеваний (УДД А, УУР 1). Для женщин репродуктивного возраста нужно разъяснить необходимость контрацепции (УДД А, УУР 1).

5.4 Заболевания почек

У некоторых реципиентов печени, переживших 6 месяцев после операции, наблюдается снижение функции почек, развивается хроническая болезнь почек (ХБП). С развитием ХБП риск смерти реципиента печени увеличивается в 4,48 раза в течение года. Терминальная ХПН развивается в 5-8% случаев в течение первых 10 лет после трансплантации печени. Трансплантация почки является методом выбора заместительной почечной терапии, улучшая долгосрочную выживаемость пациентов на 44-60% по сравнению с программным гемодиализом.

Причины развития ХПН после ОТП включают в себя как распространенные в обычной популяции факторы риска: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, атеросклероз, гиперлипидемия, так и специфические для реципиентов печени: токсичность ингибиторов кальциневрина, хроническая HCV-инфекция, предшествующие болезни почек при циррозе печени, и периоперационное повреждение почек. Для своевременной коррекции факторов риска необходим постоянный мониторинг почечной функции, протеинурии (УУР А, УДД 2).

В основе лечения ХБП в общей популяции лежит тщательный контроль артериальной гипертензии и применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эти же меры должны быть эффективны для реципиентов печени. Распространенной тактикой при ХБП является уменьшение доз или полная отмена ингибиторов кальциневрина через несколько месяцев или лет после ОТП (УУР А, УДД 1). В этом случае основным иммунодепрессантом может быть эверолимус, часто в комбинации с микофенолатами.

5.5 Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и ХБП у реципиентов печени так же, как и в общей популяции [148]. Целевой уровень артериального давления – 130/80 мм рт. ст. При отсутствии контроля АД в первую очередь должны быть даны рекомендации по модификации образа жизни. В качестве антигипертензивной терапии после ОТП могут быть эффективными блокаторы кальциевых каналов, которые противодействуют вазоконстрикторному эффекту ингибиторов кальциневрина. При наличии сахарного диабета, ХБП и протеинурии препаратами выбора являются ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина и ингибиторы ренина (УДД А, УУР 1).

В целом коррекция артериальной гипертензии не отличается от общепринятых схем и должна соответствовать современным рекомендациям.

5.6 Гиперлипидемия

Дислипидемия, развивающаяся у 70% реципиентов печени, является ведущим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Если модификации образа жизни и соблюдения диеты недостаточно, может быть назначена терапия статинами (УДД В, УУР 2).

5.7 Онкологические заболевания

Частота возникновения рака *denovo* у реципиентов печени выше, чем в общей популяции [8]. Кумулятивная частота составляет 3-5% к трем годам и 11-20% к десяти годам после ОТП. Реципиентам печени рекомендуется минимизировать факторы риска онкологических заболеваний: исключить инсоляцию, курение, а также проходить стандартный скрининг наиболее распространенных новообразований чаще, чем представителям общей популяции. Больным первичным склерозирующим холангитом рекомендуется проводить колоноскопию с биопсией для профилактики развития колоректального рака (УДД А, УУР 2).

При трансплантации печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) частота рецидивов зависит от размеров опухоли: к 4 годам после ОТП рецидив отмечается у 10% реципиентов, подходивших под миланские критерии и у 40-60% реципиентов, выходявших за них. В качестве скрининга рекомендуется проведение компьютерной томографии органов брюшной полости каждые 6 месяцев в течение 3 лет после ОТП (УДД А, УУР 1).

5.8 Иммуносупрессия и беременность

После трансплантации печени возможна успешная беременность. Частота материнской и детской смерти не превышает таковую в общей популяции, но недоношенность и гипотрофия наблюдаются чаще. Для планирования беременности необходимы следующие условия:

- как минимум год после ОТП стабильная функция трансплантата;
- контроль сопутствующих заболеваний (диабет, артериальная гипертензия и др.);
- низкий поддерживающий уровень иммуносупрессии (УУР А, УДД 1).

Перед планированием беременности необходимо рассмотреть режим иммуносупрессии. Все иммунодепрессанты проникают через плаценту, но наибольшим тератогенным эффектом обладают ингибиторы mTOR: сиролимус, эверолимус и микофеноловая кислота, особенно при приеме на ранних сроках беременности. Наиболее безопасным считается такролимус. Циклоспорин А и преднизолон также могут использоваться в случае необходимости (УДД А, УУР 2). Планирование, конверсия иммуносупрессии, ведение и мониторинг во время беременности должны проводиться только под руководством эксперта (УДД А, УУР 1).

5.9 Инфекционные заболевания

Наиболее опасным в отношении инфекционных осложнений является период до 6 месяцев после ОТП. Через 6 месяцев снижается уровень иммуносупрессии, что значительно уменьшает риск инфекционных заболеваний. При сроках более 3 месяцев наиболее часто инфекционный процесс локализуется в брюшной полости, легких или вызывается внебольничными возбудителями (грамотрицательные возбудители кишечных инфекций, *S. pneumoniae*, респираторные вирусы).

В качестве профилактики инфекционных заболеваний рекомендуется вакцинация, в частности ежегодная вакцинация от гриппа (УДД А, УУР 2). Однако всем реципиентам

печеночного трансплантата необходимо избегать живых противовирусных вакцин (УДД А, УУР 1).

5.10 Особенности лечения пациентов после трансплантации печени при различной этиологии заболевания печени

5.10.1 Первичный билиарный цирроз

Трансплантация печени по поводу ПБЦ характеризуется наилучшими показателями выживаемости по сравнению с другими нозологиями, несмотря на сохраняющееся системное заболевание [3]. После ОТП сохраняются иммунологические отклонения, такие как повышение уровня иммуноглобулинов и аутоантител. Кроме того, актуальными остаются проблемы сухого синдрома, остеопороза, заболеваний щитовидной железы, которые требуют регулярного контроля (УДД В, УУР 2).

Возможно развитие возвратного ПБЦ трансплантата, диагноз которого устанавливается морфологически и не коррелирует ни с наличием биохимических отклонений, ни антимитохондриальных антител. Возврат ПБЦ оказывает минимальное влияние на функцию трансплантата и выживаемость. Цирроз трансплантата развивается менее чем в 5% случаев (УДД В, УУР 2).

5.10.2 Первичный склерозирующий холангит

Пациенты с ПСХ также имеют хорошие перспективы после трансплантации печени, несмотря на известные риски [150]. Так, при формировании анастомоза с петлей по Ру увеличивается вероятность рецидива холангита, при сохранении собственного желчного протока возможно развитие холангикарциномы, при наличии язвенного колита отмечается высокая частота развития полипов и колоректального рака. Течение язвенного колита может как ухудшиться, так и улучшиться после ОТП. В любом случае, всем реципиентам с ПСХ рекомендуется проведение колоноскопии с биопсией как минимум раз в год (УДД В, УУР 2).

Возврат ПСХ в трансплантате наблюдается у половины пациентов в течение 5 лет после ОТП, в 25% случаев возврата происходит потеря трансплантата. Диагноз устанавливается на основе результатов биохимических, лучевых, гистологических методов диагностики при исключении инфекции или ишемии в результате тромбоза печеночной артерии. Факторами риска возврата ПСХ являются мужской пол, отсутствие заболеваний толстой кишки до ОТП, повреждения толстой кишки во время операции, анамнез рецидивирующего или стероид-резистентного отторжения, активный язвенный колит после операции, применение антилимфоцитарных агентов для лечения клеточного

отторжения, несовпадение пола донора и реципиента, ЦМВ-инфекция и некоторые HLA-гаплотипы, например, DRB1*08. Профилактическая колэктомия у реципиентов с язвенным колитом не оказывает влияния на частоту рецидивов ПСХ. Что касается включения в протокол иммуносупрессии стероидов, достаточных данных, поддерживающих эту тактику при трансплантации печени по поводу ПСХ, нет.

5.10.3 Аутоиммунный гепатит

Результаты трансплантации печени при аутоиммунном гепатите считаются хорошими. Для своевременной диагностики рецидива минимум каждые полгода должен осуществляться контроль биохимических показателей. Может обсуждаться проведение протокольных биопсий каждые 5 лет после ОТП. Прогнозы выживаемости при возврате аутоиммунного гепатита достаточно разнообразны. Хотя большинство пациентов хорошо отвечает на увеличение иммуносупрессии как клинически, так и биохимически и гистологически, иногда развивается цирроз трансплантата, требующий ретрансплантации. Несмотря на то, что нет достаточных доказательств, логичным можно считать назначение низких доз кортикостероидов на длительный срок в дополнение к стандартной иммуносупрессии с контролем побочных эффектов глюкокортикоидов (**УДД В, УУР 2**).

5.10.5 Алкогольная болезнь

Выживаемость пациентов после трансплантации по поводу алкогольного цирроза не меньше, чем при других нозологиях при отсутствии HCV-инфекции. Разброс рецидивов алкогольной болезни по данным литературы очень высок – от 10% до 90%. Наиболее точное проспективное исследование продемонстрировало, что 80% реципиентов в течение первых 5 лет не употребляли алкоголь вообще или употребляли маленькие порции эпизодически. Как бы то ни было, необходимо поощрять пациентов обращаться за лечением или консультацией, если они вновь начинают принимать алкоголь (**УДД А, УУР 3**).

5.10.6 Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)/неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)

В 2012 году цирроз печени в исходе НАСГ/НАЖБП вышел на 4 место в числе показаний к ОТП в США. При сохранении тенденций в 2020-2030 этот диагноз будет наиболее частой причиной трансплантации печени. Стеатоз печени после ОТП как возвратный, так и *de novo* наблюдается довольно часто, что обусловлено длительной иммуносупрессией в сочетании с несоблюдением рекомендаций по поводу диеты и образа жизни [151]. Так среди реципиентов с исходным циррозом в исходе жировой болезни или

циррозом неясного генеза 50-70% набирают лишний вес в течение первого года. Факторы риска НАСГ/НАЖБП после ОТП те же, что и при метаболическом синдроме: высокий индекс массы тела, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и стеатоз при биопсии трансплантата. Иммунодепрессанты потенцируют метаболические нарушения: кортикостероиды, такролимус могут провоцировать развитие сахарного диабета, сиролимус может вызывать дислипидемию, циклоспорин и такролимус могут способствовать развитию артериальной гипертензии.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию (экстренные):

- Дисфункция трансплантированной печени, угрожающая потере трансплантата;
- Острая печеночная недостаточность;
- Наличие трансплантата, полученного от посмертного донора (вызов из листа ожидания).

Показания для госпитализации в медицинскую организацию (плановые):

- Тяжелая дисфункция трансплантата;
- Подготовка к трансплантации печени.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- Нормализация или стабилизация основных лабораторных и клинических показателей.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи реципиентам трансплантированной печени представлены в таблице 14.

Таблица 14. Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при выполнении трансплантации печени

№	Критерий	Вид критерия	Этап мед. помощи
1	Достижение рекомендуемой целевой концентрации базового иммунодепрессанта в крови	I	C
2	Консультация ведущего специалиста	I	C
3	Определение концентрации базового иммунодепрессанта в крови не реже 2 раз в неделю в течение периода стационарного лечения	I	C

4	Продолжительность стационарного лечения не более указанной в стандарте оказания помощи	I	C
5	Время послеоперационного пребывания в отделении реанимации не более 24 часов при отсутствии осложнений	I	C
6	Определение функции трансплантата (лабораторные исследования) не реже 3 раз в неделю в течение периода стационарного лечения	I	C
7	Ультразвуковое исследование трансплантата (с доплеровским анализом кровотока по сосудам трансплантата) не реже 2 раз в неделю в течение периода стационарного лечения	I	C
8	Проведение фармакологической профилактики тромботических осложнений	I	C
9	Осмотр (консультация) лечащего врача не реже 1 раза в день при стабильном состоянии пациента	I	C
10	Проведение комбинированной профилактической антимикробной терапии	I	C

Список литературы

1. Шифф, Ю., М. Соррел, У. Мэддрей Болезни печени по Шиффу: Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
2. Трансплантология: руководство для врачей / Под ред В. И. Шумакова. – М: Медицинское информационное агенство, 2006. – 544 с.
3. Bussutil, R. W., G. K. Klintmalm. Transplantation of the liver 3rd edition– Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015. P. 1485
4. Forman, L. M., J. D. Lewis, J. A. Berlin, H. I. Feldman, M. R. Lucey The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation / Forman, L. M., J. D. Lewis, J. A. Berlin, H. I. Feldman, M. R. Lucey //Gastroenterology. – 2002. – No 122 – 4 – P. 889-96.
5. Loomba, R., A. K. Rowley, R. Wesley, K. G. Smith, T. J. Liang, F. Pucino, G. Csako Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis / Loomba, R., A. K. Rowley, R. Wesley, K. G. Smith, T. J. Liang, F. Pucino, G. Csako //Clin Gastroenterol Hepatol. – 2008. – No 6 – 6 – P. 696-700.
6. Lucey, M. R. Liver transplantation in patients with alcoholic liver disease / Lucey, M. R. //Liver Transpl. - 2011.- No 17 - 7 - P. 751-9.
7. Everson, G. T., Trotter J. F. Liver Transplantation. Challenging Controversies and Topics – USA: Humana Press, 2009. P.146.

8. Ahmad, J. Hepatology and transplant hepatology – New York: Springer, 2011. P.427
9. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году.VIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016; XVIII (2): 5-23
10. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al.Morbidity andmortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997;112:463-472.
11. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. Liver Int 2012;32:79-84.
12. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. Liver Int 2012;32:1407-1414.
13. Paul Martin, Andrea DiMartini, Sandy Feng, Robert Brown, Jr., Michael Fallon. Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013 Practice Guideline by the AASLD and the American Society of Transplantation, DOI 10.1002/hep.26972
14. Yates WR, Martin M, LaBrecque D, Hillebrand D, Voigt M, Pfab D. A model to examine the validity of the 6-month abstinence criterion for liver transplantation. Alcohol Clin Exp Res 1998;22:513–517.
15. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2011;365:1790–1800.
16. Pavel, M. C., & Fuster, J. (2018). Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: Future directions. World journal of gastroenterology, 24(32), 3626-3636.
17. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334:693–699
18. Supriya S. Patel, Amanda K. Arrington, Shaun McKenzie, et al., “Milan Criteria and UCSF Criteria: A Preliminary Comparative Study of Liver Transplantation Outcomes in the United States,” International Journal of Hepatology, vol. 2012, Article ID 253517, 7 pages, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/253517>.

19. Hoti E, Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl Int* 2008;21:1107–1117.
20. Moris D, Tsilimigras DI, Chakedis J, et al. Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases: A systematic review. *J Surg Oncol.* 2017;116:288–297. <https://doi.org/10.1002/jso.24671>
21. Andres, A., Oldani, G., Berney, T., Compagnon, P., Line, P. D., & Toso, C. (2018). Transplantation for colorectal metastases: on the edge of a revolution. *Translational gastroenterology and hepatology*, 3, 74. doi:10.21037/tgh.2018.08.04
22. Andre Gorgen, Hala Muaddi, Wei Zhang, Ian McGilvray, Steven Gallinger, and Gonzalo Sapisochin, “The New Era of Transplant Oncology: Liver Transplantation for Nonresectable Colorectal Cancer Liver Metastases,” *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 2018, Article ID 9531925, 7 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9531925>.
23. Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jorgensen PF, Fosby B, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2013;257:800–806.
24. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation *Journal of Hepatology* , Volume 64 , Issue 2 , 433 – 485
25. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014;60:1268–1289
26. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM, Douglas DD, Burton J, Kulik LM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012;143:88–98, e3; quiz e14.
27. Российское трансплантологическое общество, «Национальные клинические рекомендации «Трансплантация печени», 2016 г.
28. Paul Martin, Andrea DiMartini, Sandy Feng, Robert Brown, Jr., Michael Fallon. Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013 Practice Guideline by the AASLD and the American Society of Transplantation, DOI 10.1002/hep.26972
29. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol* 2012;57:203–212
30. Rodríguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a

systematic review. Transplantation. 2012 Dec 15;94(11):1145-53. doi: 10.1097/TP.0b013e31826e8e53.

31. Российское трансплантологическое общество, «Национальные клинические рекомендации «Трансплантация печени», 2016 г.

32. Paul Martin, Andrea DiMartini, Sandy Feng, Robert Brown, Jr., Michael Fallon. Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013 Practice Guideline by the AASLD and the American Society of Transplantation, DOI 10.1002/hep.26972

33. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation Journal of Hepatology , Volume 64 , Issue 2 , 433 - 485

34. Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. J Hepatol 2010;53:179–190.

35. An J, Shim JH, Kim SO, Lee D, Kim KM, Lim YS, et al. Prevalence and prediction of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis: a registrybased matched case-control study. Circulation 2014;130:1353–1362.

36. Bernal W, Martin-Mateos R, Lipcsey M, Tallis C, Woodsford K, McPhail MJ, et al. Aerobic capacity during cardiopulmonary exercise testing and survival with and without liver transplantation for patients with chronic liver disease. Liver Transpl 2014;20:54–62.

37. Wray C, Scovotti JC, Tobis J, Niemann CU, Planinsic R, Walia A, et al. Liver transplantation outcome in patients with angiographically proven coronary artery disease: a multi-institutional study. Am J Transplant 2013;13:184–191

38. Umeda N, Kamath PS. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. Hepatol Res 2009;39:1020–1022.

39. Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. Curr Opin Gastroenterol 2014;30:260–264.

40. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. Hepatology 2003;37: 192–197

41. Pastor CM, Schiffer E. Therapy Insight: hepatopulmonary syndrome and orthotopic liver transplantation. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007;4:614–621.

42. Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm GB, et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. Am J Transplant 2007;7:1258–1264.

43. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant* 2008;8:2445–2453.
44. Hooper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461–1468.
45. Fix OK, Bass NM, De Marco T, Merriman RB. Long-term follow-up of portopulmonary hypertension: effect of treatment with epoprostenol. *Liver Transpl* 2007;13:875–885.
46. Fede G, D’Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012;56:810–818.
47. Wong F, Nadim MK, Kellum JA, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A, et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:702–709.
48. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52: 605–613.
49. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008;8:2243–2251.
50. Cruz Jr RJ, Dew MA, Myaskovsky L, Goodpaster B, Fox K, Fontes P, et al. Objective radiologic assessment of body composition in patients with endstage liver disease: going beyond the BMI. *Transplantation* 2013;95: 617–622.
51. Dick AA, Spitzer AL, Seifert CF, Deckert A, Carithers Jr RL, Reyes JD, et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl* 2009;15:968–977.
52. Durand F, Buyse S, Francoz C, Laouenan C, Bruno O, Belghiti J, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *J Hepatol* 2014;60:1151–1157.
53. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *HEPATOLOGY* 2002;35:105–109.
54. Wibaux C, Legroux-Gerot I, Dharancy S, Boleslawski E, Declerck N, Canva V, et al. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation. *Joint Bone Spine* 2011;78:387–391.

55. Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo JM, Gutierrez Domingo I, Garcia Jimenez R, Sousa Martin JM, Ferrer Rios MT, et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:1496–1498
56. O’Leary JG, Demetris AJ, Friedman LS, Gebel HM, Halloran PF, Kirk AD, et al. The role of donor-specific HLA alloantibodies in liver transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:779–787
57. Gustot T, Durand F, Lebrech D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:2022–2033.
58. Fagioli S, Colli A, Bruno R, Craxi A, Gaeta GB, Grossi P, et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: report of an AISF consensus conference. *J Hepatol* 2014;60:1075–1089.
59. Cheruvattath R, Balan V. Infections in Patients With End-stage Liver Disease. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:403–411.
60. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26–42.
61. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353–358.
62. Falguera M, Trujillano J, Caro S, Menendez R, Carratala J, Ruiz-Gonzalez A, et al. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2009;49:409–416.
63. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730–1754.
64. Lenz P, Conrad B, Kucharzik T, Hilker E, Fegeler W, Ullerich H, et al. Prevalence, associations, and trends of biliary-tract candidiasis: a prospective observational study. *Gastrointest Endosc* 2009;70:480–487.
65. Kulaksiz H, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Sauer P, Geiss H, Stiehl A. Biliary candida infections in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2006;45: 711–716.
66. Fischer SA, Avery RK. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:S7–S18.
67. Samuel D, Weber R, Stock P, Duclos-Vallee JC, Terrault N. Are HIV-infected patients candidates for liver transplantation? *J Hepatol* 2008;48:697–707.

68. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol* 2012;57:203–212.
69. Asman Y, Evenson AR, Even-Sapir E, Shibolet O. [18F]fludeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography as a prognostic tool before liver transplantation, resection, and loco-ablative therapies for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2015;21:572–580.
70. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91–96.
71. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864–871.
72. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5: 307–313.
73. Habib S, Berk B, Chang CC, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl* 2006;12: 440–447
74. Freeman RB Jr, Gish RG, Harper A, Davis GL, Vierling J, Lieblein L, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver Transpl* 2006;12 (12 Suppl 3):S128-S136.
75. Goldberg, D. S., & Olthoff, K. M. (2014). Standardizing MELD Exceptions: Current Challenges and Future Directions. *Current transplantation reports*, 1(4), 232-237.
76. Song GW, Lee SG. Living donor liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2014; 19: 217-22.
77. Karnsakul W, Intihar P, Konewko R, et al. Living donor liver transplantation in children: a single North American center experience over two decades. *Pediatr Transplant* 2012; 16: 486-95.
78. National Institute for Health and Clinical Excellence. Living donor liver transplantation. Interventional procedure guidance 194.2011. <http://www.nice.org.uk/guidance/IPG194/Guidance/pdf>

79. Gelas T, McKiernan PJ, Kelly DA, et al. ABO incompatible pediatric liver transplantation in very small recipients: Birmingham's experience. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 706-11.
80. Wu J, Ye S, Xu X, et al. Recipient outcomes after ABO-incompatible liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6:e16521.
81. Kluger MD, Guarrera JV, Olsen SK, et al. Safety of blood group A2-to-O liver transplantation: an analysis of the United Network of Organ Sharing database. *Transplantation* 2012; 94: 526-31.
82. Kim JM, Kwon CH, Joh JW, et al. ABO-incompatible living donor liver transplantation is suitable in patients without ABO-matched donor. *J Hepatol* 2014 ; 59: 1215-22.
83. Protocols and guidelines for children undergoing deceased donor liver transplantation in the UK. Liver Advisory Group; NHSBT 2010.
84. Tannuri AC, Gibelli NE, Ricardi LR, et al. Living related donor liver transplantation in children. *Transplant Proc* 2011; 43: 161-4.
85. Ueda M, Oike F, Ogura Y, et al. Long-term outcomes of 600 living donor liver transplants for pediatric patients at a single center. *Liver Transpl* 2006; 12: 1326-36.
86. Living donor liver transplantation. British Transplantation Society United Kingdom Guidelines, July 2015.
87. Guidelines for Antibody Incompatible Transplantation. Third edition. British Transplantation Society Guidelines, December 2015.
88. Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicentre observational study. Ong JP, Oehler G, Krüger-Jansen C, Lambert-Baumann J, Younossi ZM. *Clin Drug Investig.* 2011; 31(4):213-20. doi: 10.2165/11586700-000000000-00000.
89. Цирульникова И.Е. Трансплантация печени детям от АВО-несовместимых доноров // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2014 г. 147 С.
90. Цирульникова О.М., Шевченко О.П., Цирульникова И.Е., Ахаладзе Д.Г., Силина О.В., Джанбеков Т.А., Порунова А.К., Морозова В.В., Готье С.В. Способ десенсибилизации реципиента при АВО-несовместимой трансплантации печени детям раннего возраста – патент на изобретение №2582943 от 25.12.2014 г.
91. Цирульникова О.М., Шевченко О.П., Цирульникова И.Е., Ахаладзе Д.Г., Силина О.В., Джанбеков Т.А., Порунова А.К., Морозова В.В., Готье С.В. Способ

профилактики гуморального отторжения при АВО-несовместимой трансплантации печени детям раннего возраста – патент на изобретение №2580640 от 25.12.2014 г.

92. Готье С.В. и соавт. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов // М. – Тверь: ООО «Издательство Триада», 2011. – 382 с.

93. Killenberg, P. G., P.-A. Clavien Medical care of the transplant patient. Tonal Pre-, Intra- and Post- Operative Management – India: Blackwell Publishing, 2006. P.597

94. Ильинский И.М., Можейко Н.П., Шкалова Л.В., Цирульникова О.М., С.В. Готье. Диагностика острого отторжения аллотрансплантированной печени по схеме БАНФФ-1995 // Методические рекомендации.- Москва.- 2010.- 24 с.

95. Шкалова Л.В., Можейко Н.П., Ильинский И.М., Мойсюк Я.Г., Цирульникова О.М., Готье С.В. Диагностика острого отторжения по пункционным биоптатам аллотрансплантированной печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2011.- № 3.- С. 15-19.

96. International Working Party. Terminology for hepatic allograft rejection.- Hepatology.- 1995.- V. 22.- P. 648-654.

97. 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. – V. 69. – P. 2330–2336.

98. Готье С.В. и соавт. Инфекции в трансплантологии // М. – Тверь: ООО «Издательство Триада», 2010. – 384с.

99. Katz, L. H., M. Paul, D. G. Guy, R. Tur-Kaspa Prevention of recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation: hepatitis B immunoglobulin, antiviral drugs, or both? Systematic review and meta- analysis / Katz, L. H., M. Paul, D. G. Guy, R. Tur-Kaspa //Transpl Infect Dis. – 2010. – No 12 – 4 – P. 292-308.

100. Lucey, M. R., N. Terrault, L. Ojo, J. E. Hay, J. Neuberger, E. Blumberg, L. W. Teperman Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation / Lucey, M. R., N. Terrault, L. Ojo, J. E. Hay, J. Neuberger, E. Blumberg, L. W. Teperman //Liver Transplantation. - 2013.- No 19 - 1 - P. 3-26.

101. Firpi RJ, Clark V, Soldevila-Pico C, Morelli G, Cabrera R, Levy C et al. The natural history of hepatitis C cirrhosis after liver transplantation. Liver Transpl. 2009; 15: 1063–1071.

102. Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, Colmenero J, Rubin A, Castells L, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol* 2017;67:1168–1176.
103. Belli LS et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *Journal of Hepatology*. 2016; 65 (3): 524 – 553.
104. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:685–697.
105. Chhatwal J, Samur S, Kues B, Ayer T, Roberts MS, Kanwal F, et al. Optimal timing of hepatitis C treatment for patients on the liver transplant waiting list. *Hepatology* 2017;65:777–788.
106. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterol*, 2002; 122: 889–96.
107. Selzner N, Renner E, Selzner M, et al. Antiviral treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: predictors of response and long-term outcome. *Transplantation*. 2009; 88: 1214–1221.
108. Veldt BJ, Poterucha JJ, Watt KD, et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin treatment on graft survival in liver transplant patients with recurrent hepatitis C infection. *Am J Transplant*. 2008; 8: 2426–2433.
109. Carrión JA, Navasa M, García-Retortillo M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterol*. 2007; 132: 1746–1756.
110. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, Rayon JM, Juan FS, Prieto M. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:679–687.
111. Picciotto FP, Tritto G, Lanza AG, Addario L, De Luca M, Di Costanzo GG, et al. Sustained virological response to antiviral therapy reduces mortality in HCV reinfection after liver transplantation. *J Hepatol* 2007;46:459–465.
112. Sandmann L, Dörge P, Wranke A, Vermehren J, Welzel TM, Berg CP, Grottenthaler JM, Weiss KH, Langel J, Sterneck M, von Wulffen M, Manns MP, Wedemeyer H, Hardtke S, von Hahn T. Treatment strategies for patients with decompensated liver cirrhosis due to hepatitis C virus infection eligible for liver transplantation: real-life data from five German

transplant centers. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Feb 21. doi: 10.1097/MEG.0000000000001386. [Epub ahead of print]. PMID:30807443

113. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:649–659.

114. Liu J, Ma B, Cao W, Li M, Bramer WM, Peppelenbosch MP, Pan Q. Direct-acting antiviral agents for liver transplant recipients with recurrent genotype 1 hepatitis C virus infection: Systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis*. 2019 Jan 7:e13047. doi: 10.1111/tid.13047. PMID:30615227

115. Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilabert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:492–499.

116. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004;41:830–836.

117. Song ATW, Sobesky R, Vinaixa C, et al. Predictive factors for survival and score application in liver retransplantation for hepatitis C recurrence. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22 (18): 4547-4558. doi:10.3748/wjg.v22.i18.4547.

118. Terrault NA. Hepatitis C therapy before and after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14: 58–66.

119. Crespo G, Marino Z, Navasa M, Forns X. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology*. 2012; 142:1373–1383.

120. Wang CS, Ko HH, Yoshida EM, Marra CA, Richardson K. Interferon-based combination anti-viral therapy for hepatitis C virus after liver transplantation: a review and quantitative analysis. *Am J Transplant*. 2006; 6(7):1586 - 1599.

121. Berenguer M. Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* . 2008; 49: 274–287. doi: 10.1016/j.jhep.2008.05.002

122. Castells L, Vargas V, Allende H, Bilbao I, Luis Lazaro J, Margarit C, et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol*. 2005;43:53–59. 10.1016/j.jhep.2005.02.015.

123. Zimmermann T, Bocher WO, Biesterfeld S, Zimmermann A, Kanzler S, Greif-Higer G, et al. Efficacy of an escalating dose regimen of pegylated interferon alpha-2a plus ribavirin in the early phase of HCV reinfection after liver transplantation. *Transpl Int*. 2007;20:583–590. doi: 10.1111/j.1432-2277.2007.00481.x.
124. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R Jr, Gordon F, Levitsky J, Terrault NA, Burton JR Jr, Xie W, Setze C, Badri P, Pilot-Matias T, Vilchez RA, Forns X. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med*. 2014 Dec 18;371(25):2375-82. doi: 10.1056/NEJMoa1408921. Epub 2014 Nov 11. PMID:25386767
125. Цирульников О.М., Умрик Д.В., Милосердов И.А., Егорова Е.Т. Латыпов Р.А. Эффективность и безопасность препаратов прямого противовирусного действия у реципиентов печени с рецидивом хронического гепатита С 1 генотипа после трансплантации // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. XX. - №4. – С. 21 – 27.
126. Miuma S, Miyaaki H, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Shibata H, Taura N, Eguchi S, Nakao K. Utilization and efficacy of elbasvir/grazoprevir for treating hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatol Res*. 2018 Nov;48(12):1045-1054. doi: 10.1111/hepr.13204. Epub 2018 Jul 19. PMID: 29908044
127. Agarwal K, Castells L, Müllhaupt B, Rosenberg WMC, McNabb B, Arterburn S, Camus G, McNally J, Stamm LM, Brainard DM, Mani Subramanian G, Mariño Z, Dufour JF, Forns X. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2018 Sep;69(3):603-607. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.039. Epub 2018 Jun 8. PMID:29886154
128. Cardona-Gonzalez MG, Goldman JD, Narayan L, Brainard DM, Kowdley KV. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Treatment of Recurrent Hepatitis C Virus Infection After Liver Transplantation. *Hepatol Commun*. 2018 Nov 14;2(12):1446-1450. doi: 10.1002/hep4.1280. eCollection 2018 Dec. PMID:30556034
129. Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS Jr, Agarwal K, Angus P, Gane E, Kao JH, Mantry PS, Mutimer D, Reddy KR, Tran TT, Hu YB, Gulati A, Krishnan P, Dumas EO, Porcalla A, Shulman NS, Liu W, Samanta S, Trinh R, Forns X. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. 2018 Oct;68(4):1298-1307. doi: 10.1002/hep.30046. Epub 2018 Jul 25. PMID: 29672891

130. Ueda Y, Kobayashi T, Ikegami T, Miuma S, Mizuno S, Akamatsu N, Takaki A, Ishigami M, Takatsuki M, Sugawara Y, Maehara Y, Uemoto S, Seno H. Efficacy and safety of glecaprevir and pibrentasvir treatment for 8 or 12 weeks in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: a Japanese multicenter experience. *J Gastroenterol*. 2019 Feb 26. doi: 10.1007/s00535-019-01561-1. PMID:30806783
131. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, McPhee F, Hughes EA, Noviello S, Swenson ES. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*. 2016 May;63(5):1493-505. doi: 10.1002/hep.28446. Epub 2016 Mar 7. PMID:26754432
132. Liu J, Ma B, Cao W, Li M, Bramer WM, Peppelenbosch MP, Pan Q. Direct-acting antiviral agents for liver transplant recipients with recurrent genotype 1 hepatitis C virus infection: Systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis*. 2019 Jan 7:e13047. doi: 10.1111/tid.13047. [Epub ahead of print] Review. PMID:30615227
133. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370–398.
134. Manini MA, Whitehouse G, Bruce M, Passerini M, Lim TY, Carey I, Considine A, Lampertico P, Suddle A, Heaton N, Heneghan M, Agarwal K. Entecavir or tenofovir monotherapy prevents HBV recurrence in liver transplant recipients: A 5-year follow-up study after hepatitis B immunoglobulin withdrawal. *Dig Liver Dis*. 2018 Sep;50(9):944-953. doi: 10.1016/j.dld.2018.03.032. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29735294
135. Fung J, Wong T, Chok K, Chan A, Cheung TT, Dai JW, Sin SL, Ma KW, Ng K, Ng KT, Seto WK, Lai CL, Yuen MF, Lo CM. Long-term outcomes of entecavir monotherapy for chronic hepatitis B after liver transplantation: Results up to 8 years. *Hepatology*. 2017 Oct;66(4):1036-1044. doi: 10.1002/hep.29191. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28370215
136. Darweesh SK, Gad AA, Akroof K, ElLatif ZA. Entecavir and other nucleos(t)ide analogs prophylaxis in hepatitis B virus-related liver transplantation: long-term efficacy and safety. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Feb 4. doi: 10.1097/MEG.0000000000001377. [Epub ahead of print]. PMID:30724767.
137. Fung J, Chan SC, Cheung C, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, Chan AC, Cheung TT, Seto WK, Fan ST, Lai CL, Lo CM. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jun;108(6):942-8. doi: 10.1038/ajg.2013.111. Epub 2013 Apr 30. PMID:23629601

138. Perrillo R, Buti M, Durand F, Charlton M, Gadano A, Cantisani G, et al. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver transpl* 2013;19:887–895.
139. Terrault N. Prophylaxis in HBV-infected liver transplant patients: end of the HBIG era? *Am J Gastroenterol*. 2013 Jun;108(6):949-51. doi: 10.1038/ajg.2013.122. PMID:23735916
140. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012;56:1189–1197.
141. Wang P, Tam N, Wang H, Zheng H, Chen P, Wu L, et al. Is hepatitis B immunoglobulin necessary in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation? A meta-analysis. *PLoS One* 2014;9 e104480.
142. Fernández I, Loinaz C, Hernández O, Abradelo M, Manrique A, Calvo J, et al. Tenofovir/entecavir monotherapy after hepatitis B immunoglobulin withdrawal is safe and effective in the prevention of hepatitis B in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2015;17:695–701
143. Cholongitas E, Vasiliadis T, Antoniadis N, Goulis I, Papanikolaou V, Akriviadis E. Hepatitis B prophylaxis post liver transplantation with newer nucleos(t)ide analogues after hepatitis B immunoglobulin discontinuation. *Transpl Infect Dis*. 2012 Oct;14(5):479-87. doi: 10.1111/j.1399-3062.2012.00741.x. Epub 2012 May 25. PMID:22624695
144. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227–242
145. Saner, F. H., V. R. Cicinnati, G. Sotiropoulos, S. Beckebaum Strategies to prevent or reduce acute and chronic kidney injury in liver transplantation / Saner, F. H., V. R. Cicinnati, G. Sotiropoulos, S. Beckebaum // *Liver Int.* - 2012.- No 32 - 2 - P. 179-88.
146. Jain, A., M. Nalesnik, J. Reyes, R. Pokharna, G. Mazariegos, M. Green, B. Eghtesad, W. Marsh, T. Cacciarelli, P. Fontes, K. Abu-Elmagd, R. Sindhi, J. Demetris, J. Fung Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience // *Ann Surg.* – 2002. – No 236 – 4 – P. 429-36; discussion 436-7.
147. Galioto, A., A. Semplicini, G. Zanusi, S. Fasolato, A. Sticca, P. Boccagni, A. C. Frigo, U. Cillo, A. Gatta, P. Angeli Nifedipine versus carvedilol in the treatment of de novo arterial hypertension after liver transplantation: results of a controlled clinical trial / Galioto, A., A. Semplicini, G. Zanusi, S. Fasolato, A. Sticca, P. Boccagni, A. C. Frigo, U. Cillo, A. Gatta, P. Angeli // *Liver Transpl.* – 2008. – No 14 – 7 – P. 1020-8.

148. Laish, I., M. Braun, E. Mor, J. Sulkes, Y. Harif, Z. Ben Ari Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events / Laish, I., M. Braun, E. Mor, J. Sulkes, Y. Harif, Z. Ben Ari //Liver Transpl. – 2011. – No 17 – 1 - P. 15-22.
149. Berenguer, M., M. Prieto, J. M. Rayon, J. Mora, M. Pastor, V. Ortiz, D. Carrasco, F. San Juan, M. D.Burgueno, J. Mir, J. Berenguer Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation / Berenguer, M., M. Prieto, J. M. Rayon, J. Mora, M. Pastor, V. Ortiz, D. Carrasco, F. San Juan, M. D. Burgueno, J. Mir, J. Berenguer //Hepatology. – 2000.– No 32 – 4 Pt 1 – P. 852-8.
150. Fosby, B., T. H. Karlsen, E. Melum Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis / Fosby, B., T. H. Karlsen, E. Melum //World J Gastroenterol. – 2012. – No 18 – 1 – P. 1-15.
151. Dumortier, J., E. Giostra, S. Belbouab, I. Morard, O. Guillaud, L. Spahr, O. Boillot, L. Rubbia-Brandt, J. Y. Scoazec, A. Hadengue Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of "seed and soil" //Am J Gastroenterol. – 2010.– No 105 – 3 – P. 613-20

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Бельских Леонид Владиславович	главный специалист центра организационно-методического руководства учреждениями, осуществляющими деятельность, связанную с трансплантацией органов и (или) тканей человека, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Быков Александр Юрьевич	заведующий региональным центром органного донорства ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», главный внештатный специалист по трансплантации органов и тканей Новосибирской области (г. Новосибирск), к.м.н.
Гичкун Ольга Евгеньевна	ведущий научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Готье Сергей Владимирович	директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), академик РАН, главный специалист трансплантолог Минздрава России, председатель ОООТ «Российское трансплантологическое общество», д.м.н., профессор, академик РАН
Гранов Дмитрий Анатольевич	заместитель директора ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург), главный внештатный специалист трансплантолог Северо-Западного федерального округа, д.м.н., профессор, академик РАН
Дроздов Павел Алексеевич	заведующий хирургическим отделением трансплантации органов и (или) тканей человека №20 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ врач-диетолог клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (г. Москва), к.м.н.
Евдокимов Дмитрий Павлович	главный внештатный специалист трансплантолог министерства здравоохранения Красноярского края, врач-хирург КГБУЗ "Краевая клиническая больница" (г. Красноярск)
Загайнов Владимир Евгеньевич	главный специалист по хирургии ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, заведующий кафедрой хирургии ФОИС ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздрава России,

	главный внештатный специалист трансплантолог Минздрава Нижегородской области (г. Нижний Новгород), д.м.н.
Зайнутдинов Зайнудин Мусаевич	врач-диетолог клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (г. Москва)
Зубенко Степан Игоревич	врач-хирург хирургического отделения № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва)
Климушева Наталья Федоровна	заместитель главного врача по стационару ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1», главный внештатный специалист трансплантолог Минздрава России в УФО (г. Екатеринбург), д.м.н.
Коробка Вячеслав Леонидович	главный врач ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница (г. Ростов-на-Дону), д.м.н.
Котив Богдан Николаевич	заместитель начальника по учебной и научной работе ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (г. Санкт-Петербург), генерал-майор медицинской службы, д.м.н. профессор
Левит Александр Львович	заведующий отделением анестезиологии-реанимации ГАУЗ Свердловской области "Свердловская областная клиническая больница №1" (г. Екатеринбург), профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог министерства здравоохранения Свердловской области и УРФО, д.м.н.
Левит Дмитрий Александрович	врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации ГАУЗ Свердловской области "Свердловская областная клиническая больница №1" (г. Екатеринбург), к.м.н.
Лещенко Илья Геннадьевич	врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ГАУЗ Свердловской области "Свердловская областная клиническая больница №1" (г. Екатеринбург)
Минина Марина Геннадьевна	заведующий Московским координационным центром органного донорства, ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы, председатель

РОО «Общество трансплантационных координаторов» (г. Москва), д.м.н.

Можейко Наталья Павловна	заместитель директора по медицинской помощи, заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Монахов Артем Рашидович	заведующий хирургическим отделением № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Никитин Игорь Геннадиевич	директор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России (г. Москва), д.м.н., профессор
Николаев Герман Викторович	заведующий научно-исследовательской лабораторией торакальной хирургии и трансплантологии ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России, главный внештатный специалист трансплантолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга (г. Санкт-Петербург), к.м.н.
Новожилов Александр Владимирович	заведующий отделением портальной гипертензии ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница» (г. Иркутск), к.м.н.
Пашкова Ирина Евгеньевна	заведующая отделением педиатрическим ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Пец Вероника Александровна	врач ультразвуковой диагностики отделения педиатрического ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва)
Попцов Виталий Николаевич	заместитель директора по реализации высокотехнологических программ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), д.м.н., профессор
Порханов Владимир	главный врач ГБУЗ «НИИ - Краевая клиническая больница № 1

Алексеевич	им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар), д.м.н., профессор, академик РАН
Поршенников Иван Анатолевич	заведующий отделением трансплантации органов, руководитель центра трансплантации и хирургии печени ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (г. Новосибирск), к.м.н.
Резник Олег Николаевич	руководитель Центра органного и тканевого донорства ГБУ СПб «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», председатель правления МОО «Профессиональная медицинская ассоциация трансплантационных координаторов» (г. Санкт-Петербург), д.м.н., профессор
Руммо Олег Олегович	директор ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН РБ (г. Минск, Республика Беларусь)
Семченко Сергей Борисович	руководитель Центра трансплантации органов и тканей ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 1» (г. Тюмень), к.м.н.
Скоробогатов Михаил Михайлович	заместитель руководителя по хирургии БУ «Окружная клиническая больница», главный внештатный специалист трансплантолог Департамента здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (г. Ханты-Мансийск)
Спирина Екатерина Александровна	врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии – реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Стаханова Екатерина Анатолевна	заведующая отделом координации и мониторинга научных программ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.б.н.
Умрик Дарья Валентиновна	заведующая отделением терапевтическим ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Хомяков	заместитель директора - руководитель центра организационно-

Сергей Михайлович	методического руководства учреждениями, осуществляющими деятельность, связанную с трансплантацией органов и (или) тканей человека, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Хубезов Дмитрий Анатольевич	заведующий кафедрой хирургии с курсом эндохирургии ФДПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» (г. Рязань), д.м.н., профессор
Цирульников Ольга Мартеновна	врач-терапевт терапевтического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва), д.м.н.
Чжао Алексей Владимирович	руководитель Органа по сертификации отдела перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (г. Москва), д.м.н., профессор
Шабунин Алексей Васильевич	главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» ДЗМ (г. Москва), д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН
Шмерко Наталья Петровна	заведующая клинико-диагностической лабораторией и лабораторией иммунологического мониторинга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России (г. Москва), к.м.н.
Щерба Алексей Евгеньевич	заместитель директора по хирургической работе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (г. Минск, Республика Беларусь), д.м.н.

Конфликт интересов.

Рабочая группа заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

Врачи следующих специальностей:

- Терапия
- Хирургия
- Анестезиология-реаниматология
- Гастроэнтерология
- Общая врачебная практика
- Патологанатомия

Классификация рекомендаций и степени доказанности

При создании данных клинических рекомендаций использовались приведенные ниже классификация рекомендаций и уровни достоверности доказательств (степени доказанности) - таблицы П1 и П2). Следует отметить, что с учетом специфики контингента больных критической сердечной недостаточностью и относительно небольшого количества клинических центров, в которых выполняются операции трансплантации сердца и имплантация систем для механической поддержки кровообращения, возможность проведения мультицентровых и рандомизированных исследований ограничена и большинство рекомендации имеет степень доказанности «С».

Классы рекомендаций

Таблица 1. Шкала определения уровней достоверности доказательств (УДД) для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

УДД	Расшифровка
1.	Наиболее достоверные доказательства: систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2.	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование "случай-контроль"
5.	Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала определения уровней убедительности рекомендаций (УУР) для диагностических вмешательств

Оценка УУР	Расшифровка
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество*, их выводы по интересующим исходам являются согласованными*)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация - отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Национальные рекомендации по Трансплантации печени обновляются не реже одного раза в три года, утверждаются решением Координационного Совета общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество», рассматриваются и рекомендуются к утверждению Профильной комиссией по трансплантологии Минздрава России.

Связанные документы

Лечение больных терминальной стадией заболеваний печени осуществляется в рамках законодательства Российской Федерации и представлен в следующих нормативных документах:

Федеральные законы РФ

- Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 26.04.2016) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", Статья 47. Донорство органов и тканей человека и их трансплантация (пересадка)
- «О донорстве органов, частей органов человека и их трансплантации» (проект федерального закона)
- Постановления Правительства РФ:
 - «Об утверждении Правил определения момента смерти человека, в том числе критериев и процедуры установления смерти человека, Правил прекращения реанимационных мероприятий и формы протокола установления смерти человека» от 20 сентября 2012 г. № 950

- «О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра "Сколково")» от 16 апреля 2012 г. № 291
- «О порядке финансового обеспечения медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека в целях трансплантации (пересадки), за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета» от 23 января 2016 г. № 33.
- Приказы Минздрава (Министерства здравоохранения) России:
 - «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)"» от 31 октября 2012 г. № 567н
 - «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология"» от 15 ноября 2012 г. № 919н
 - «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» от 15 ноября 2012 г. № 928н
 - «Об утверждении Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга» от 20 декабря 2001 г. № 460
 - «О Порядке установления диагноза смерти мозга человека» от 25 декабря 2014 г. № 908н (вступил в силу с 1 января 2016 г.)
 - «Об утверждении Инструкции по определению критериев и порядка определения момента смерти человека, прекращения реанимационных мероприятий» от 4 марта 2003 г. № 73
 - «Об утверждении перечня учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и (или) тканей человека» от 4 июня 2015 г. № 307н/4
 - «Об утверждении перечня объектов трансплантации» от 4 июня 2015 г. № 306н/3.
 - «О медицинском заключении о необходимости трансплантации органов и (или) тканей человека» от 25 мая 2007 г. № 358
 - «Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи» от 29 декабря 2012 г. № 1629н

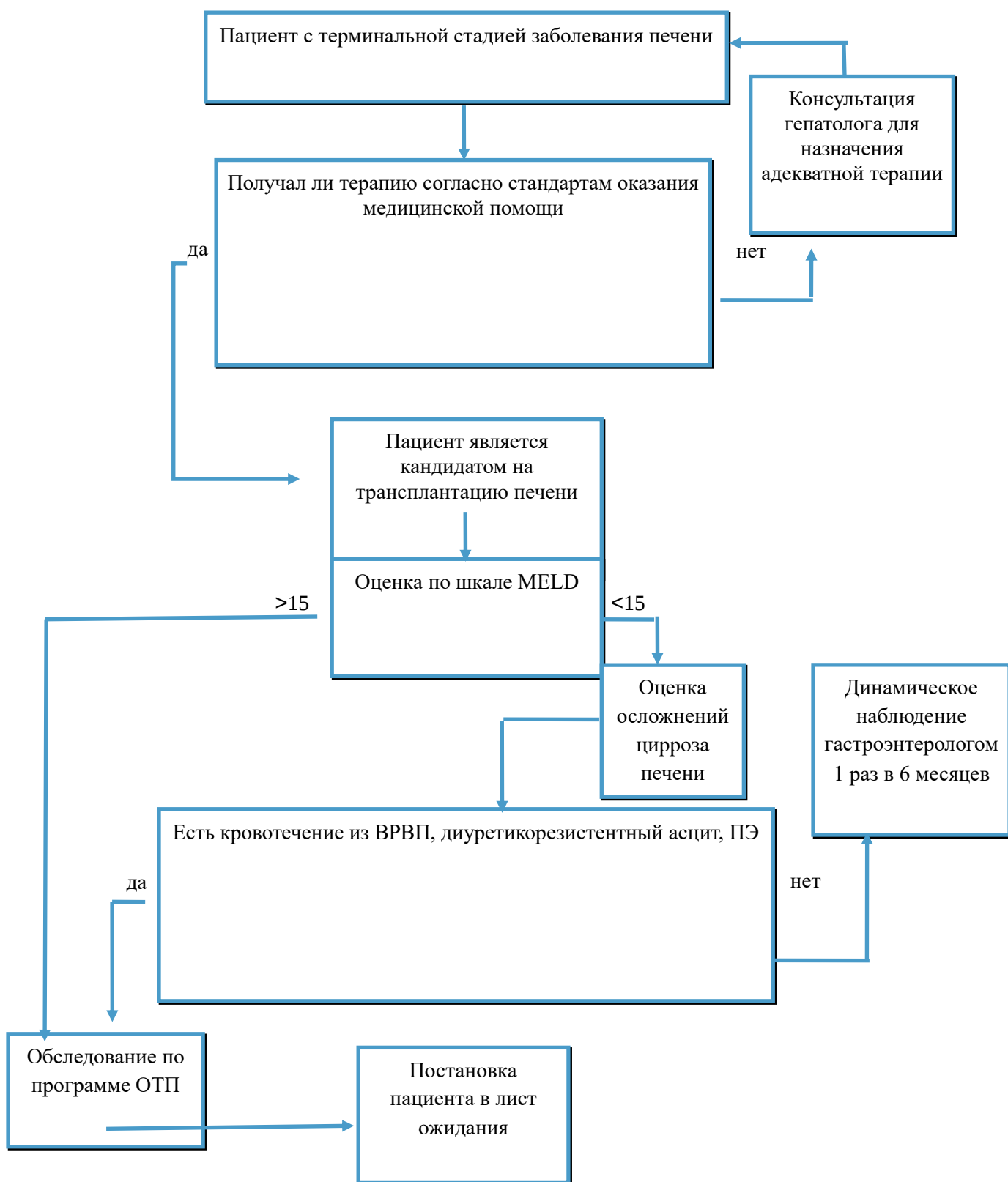
- Международные акты
 - Руководящие принципы ВОЗ по трансплантации человеческих клеток, тканей и органов (WHA 63.22)
 - Стамбульская декларация о трансплантационном туризме и торговле органами, 2008 г.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Препарат	Дозировка у взрослых	Дозировка у детей	Целевая сывороточная концентрация
Такролимус	0,05-0,075 мг/кг/сут внутрь в 2 приема, далее коррекция под контролем сывороточной концентрации	0,1-0,2 мг/кг/сут внутрь в 2 приема, далее коррекция под контролем сывороточной концентрации	C0 7-12 нг/мл в первые 6 мес, далее 6-10 нг/мл
Циклоспорин А	5-6 мг/кг/сут внутрь в 2 приема, далее коррекция под контролем сывороточной концентрации	5-6 мг/кг/сут внутрь в 2 приема, далее коррекция под контролем сывороточной концентрации	C0 200-300 нг/мл, AUC 3500-4500 нг /мл
Эверолимус	1,5 мг/сут внутрь в 2 приема, далее коррекция под контролем сывороточной концентрации	1,6 мг/м ² /сут внутрь в 2 приема, далее коррекция под контролем сывороточной концентрации	C0 4-6 нг/мл
Микофеноловая кислота	1440 мг/сут внутрь в 2 приема	900 мг/м ² /сут внутрь в 2 приема	-
Микофенолат а мофетил	2000 мг/сут внутрь в 2 приема	1200 мг/м ² /сут внутрь в 2 приема	-
Метилпреднизолон	10 мг/кг/сут в/в перед реперфузией трансплантата, далее постепенная отмена по схеме либо переход на пероральный прием 16 мг утром после еды с дальнейшим постепенным снижением и по возможности отменой в зависимости от исходного заболевания и текущего статуса пациента	10 мг/кг/сут в/в перед реперфузией трансплантата, далее постепенное снижение дозировки по схеме и переход на пероральный прием 2-12 мг утром после еды с дальнейшим постепенным снижением и по возможности отменой в зависимости от исходного заболевания и текущего статуса пациента	-
Базиликсима б	20 мг в/в интраоперационно и на 4-е п/о сутки	10 мг в/в интраоперационно и на 4-е п/о сутки	-

Приложение Б. Алгоритм ведения пациента

Алгоритм выбора тактики лечения больного с терминальной стадией печеночной недостаточности/очаговым поражением печени



Приложение В. Информация для пациента

Что такое трансплантация печени?

Операция ортотопической трансплантации печени является общепризнанным золотым стандартом лечения терминальной стадии хронической печеночной недостаточности, существенно улучшающим прогноз и качество жизни. Суть операции заключается в замене пораженного нежизнеспособного органа пациента донорским органом. В нашей стране подобные операции выполняются на протяжении трех десятилетий в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, а также, на протяжении последнего десятилетия подобные операции стали выполняться и в других российских трансплантационных центрах.

Как проходит пересадка печени?

На основании комплексного обследования врачи выбирают наиболее оптимальную тактику лечения заболевания, и если принимается решение о необходимости выполнения трансплантации сердца, пациент включается в лист ожидания, ему даются рекомендации по лечению и образу жизни в период ожидания операции.

Как проходит операция?

Операция трансплантации печени совершенно безболезненна для пациента. Несмотря на то, что сама операция может длиться много часов, пациент не ощущает ни боли, ни дискомфорта, поскольку он спит, находясь под действием комбинации лекарственных препаратов.

После пробуждения в течение нескольких дней пациент находится в отделении реанимации и, как только позволит его состояние, переводится в отделение, где будет находиться еще две-три недели.

В течение раннего послеоперационного периода пациент под наблюдением врачей восстанавливается, проходит необходимые обследования, позволяющие оценить функцию трансплантата и предупредить возможные послеоперационные осложнения. Тогда же происходит подбор иммуносупрессивной терапии.

Сколько живут пациенты с пересаженной печенью?

При использовании современных протоколов иммуносупрессивной терапии продолжительность жизни реципиентов печеночного трансплантата сопоставима с таковой в общей популяции.

Приложение Г1-Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1.

Шкала Child-Turcotte-Pugh для оценки тяжести цирроза печени.

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Уровень билирубина (мг/дл)	< 2.0	2 - 3	> 3.0
Уровень альбумина (мг/л)	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
Удлинение ПВ (сек.)	1 - 3	4 - 6	> 6.0

Интерпретация результатов:

- 5 – 6 баллов: класс А (хорошо компенсированная функция печени); выживаемость в течение года – 100%
- 7 – 9 баллов: класс В (выраженные нарушения функции печени); выживаемость в течение года – 80%
- 10 – 15 баллов: класс С (декомпенсация заболевания и функции печени); выживаемость в течение года – 45%

Приложение Г2.

MELD (Model for End-Stage Liver Disease)

Данная числовая шкала принята в США с 2002 г. для определения очередности трансплантации печени (в связи с ограниченным количеством донорских органов)

$$\text{MELD} = 11.2 \times \ln (\text{МНО}) + 9.57 \times \ln (\text{креатинин, мг/дл}) + 3.78 \times \ln (\text{билирубин, мг/дл}) + 6.43$$

Нижняя граница нормы для каждого показателя – 1, максимальное значение для уровня креатинина – 4; если пациент находится на гемодиализе, то уровень креатинина принимается за «4».

$\ln$ — натуральный логарифм;

МНО — международное нормализованное отношение.

Неблагоприятный жизненный прогноз ассоциирован со значением $\text{MELD} > 18$. Чем выше значение индекса, тем тяжелее протекает заболевание печени.

<http://www.mayoclinic.org/girst/mayomodel5.html>

Клиническое значение шкалы MELD

Индекс MELD	Период, мес.	Выживаемость, %
10 баллов	3	74
	6	66
	12	59
20 баллов	3	52
	6	40
	12	30
30 баллов	3	11
	6	5
	12	2

Шкала **PELD** (*Pediatric for End-Stage Liver Disease, педиатрическая модель конечной стадии заболевания печени*) - это система подсчета баллов для оценки тяжести хронического заболевания печени у больных до 12 лет, модификация шкалы [MELD](#).

Шкала **PELD** (*Pediatric for End-Stage Liver Disease, педиатрическая модель конечной стадии заболевания печени*) - это система подсчета баллов для оценки тяжести хронического заболевания печени у больных до 12 лет, модификация шкалы [MELD](#).

$$\text{PELD} = 4.80 \times \ln (\text{билирубин, мг/дл}) + 18.57 \times \ln (\text{МНО}) - 6.87 \times \ln (\text{альбумин, г/дл}) + 4.36 \times V + 6.67 \times G$$

$\ln$ — натуральный логарифм;

МНО — международное нормализованное отношение.

V - возраст (менее 1 года - 1, более 1 года - 0),

G - физическое развитие (показатели по массе или росту ниже средних значений более, чем на 2 стандартных отклонения - 1, менее или норма - 0).

Приложение ГЗ.

Гистологические критерии острого отторжения трансплантата печени

Категория	Критерии	Баллы
Портальное воспаление	Инфильтрация главным образом лимфоцитами меньшей части триад	1
	Распространение воспаления на большинство или все триады, инфильтрат состоит из лимфоцитов, лимфобластов, нейтрофилов, эозинофилов	2
	Распространение воспаления не только на большинство или все триады, но и перипортальную паренхиму, в инфильтрате большое количество лимфобластов и эозинофилов	3
Воспалительное повреждение желчных протоков	Меньшая часть желчных протоков инфильтрирована мононуклеарами и 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 полярности и вакуолизации цитоплазмы	2
	Как при II 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 при II степени, но воспаление распространяется на перивенулярные зоны паренхимы с развитием некроза гепатоцитов	3

Индекс активности отторжения (RAI – rejection activity index)

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