

УДК: 616.36-089.843

Новые аспекты трансплантации печени

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова

Modern aspects of liver transplantation

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: пересадка печени, ортотопическая, показания, отбор пациентов

В настоящее время одним из актуальных вопросов гепатологии является пересадка печени. В нашей стране пересадка органов переживает стадию активного развития. До сих пор прогресс в этой области сдерживался не только техническими проблемами, но и определённым отставанием в сфере законодательства.

В России с 2013 года по настоящее время активно обсуждается предложенный Министерством здравоохранения проект Федерального закона «О донорстве органов, частей органов человека и их трансплантации». Этот документ учитывает современные достижения трансплантологии и позволит расширить пересадку органов в нашей стране.

Как известно, впервые в России ортотопическая трансплантация печени была осуществлена в феврале 1990 года в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Российской академии медицинских наук (РНЦХ). Основная роль в подготовке и реализации программы принадлежала профессору С.В. Готье, под руководством которого в рамках организованного в 1996 году в РНЦХ первого в России отделения трансплантации печени получила развитие родственная трансплантация печени взрослым пациентам. В 1997 году была начата программа транс-

плантации печени детям [1].

По данным главного трансплантолога Минздрава РФ Сергея Готье [2], ежегодно в России производится около полутора тысяч трансплантаций органов, в том числе, тысяча трансплантаций почки и около 300 трансплантаций печени, 200 пересадок сердца. Для сравнения, в 2013 году в США было выполнено 28,9 тысячи операций по пересадке органов, то есть в 20 раз больше, чем в России. Великобритания (63 млн. человек, 4655 трансплантаций) опережает Россию по числу пересадок органов в 3 раза, Бразилия (около 200 млн., 7650 трансплантаций) — в 5 раз.

На 2014 год в России работали 44 центра трансплантации органов, в частности, трансплантацию печени осуществляли в 14 из них.

Преодолеть это отставание призван ряд мер, осуществляемых Правительством России по созданию новых структур и законодательной базы для проведения трансплантации органов. Так, в проекте Федерального закона «О донорстве органов, частей органов человека и их трансплантации» [3], содержатся многие новые для нашей страны положения и понятия.

*¹295006, Россия, Республика Крым,
г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7,
e-mail office@csmu.strace.net*

- Впервые определено понятие «донорство органов» как процесса посмертного или добровольного прижизненного предоставления органов человека в целях трансплантации другому человеку для лечения заболевания или патологического состояния.
- Вводится понятие волеизъявления на то, чтобы стать донором. Гражданин при жизни может подписать документ, разрешающий или запрещающий посмертное изъятие у него органов для трансплантации. Если же такой бумаги не подписано, положено спрашивать разрешения у родственников. Если родных и близких нет, предусматривается «презумпция согласия».
- органы донора могут быть изъяты в случае, если в течение двух часов после подписания протокола установления смерти человека родственники умершего пациента не заявили, что они не согласны на изъятие его органов после смерти в целях трансплантации.
- Законопроект не предполагает экспорт человеческих органов из России за рубеж
- В России будет создан Федеральный регистр доноров органов, реципиентов и донорских органов, являющийся частью Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения. Отвечающий за его ведение орган исполнительной власти будет определён Президентом Российской Федерации.

Предлагаемая вашему вниманию статья основана на рекомендациях EASL 2016 года [4] и имеет своей целью ознакомить наших читателей с современными подходами к вопросам ортотопической пересадки печени в европейских странах, прежде всего это касается отбора пациентов для трансплантации печени, подготовки их к предстоящей пересадке и дальнейшей тактики ведения послеоперационных больных.

Со времени первой трансплантации печени, осуществленной Roy Calne в Кембриджском университете в 1968 году, и по настоящее время проведено более 80.000 таких операций. За это время значительно улучшились показатели выживаемости, достигнув 96% в первый год и 71% в течение 10 лет после трансплантации [5].

Кандидаты для трансплантации печени (ТП). Показания для ТП.

Отбор пациентов для ТП осуществляется в тех случаях, когда ожидаемая выживаемость при отсутствии ТП составляет год и менее, и, если качество жизни пациентов вследствие заболевания печени является неприемлемым. Трансплантация печени показана пациентам с терминальной стадией заболевания печени, пациентам с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) и острой печеночной недостаточностью [6].

Наиболее частой причиной ТП является цирроз печени. При развитии осложнений цирроза печени пациенты должны быть направлены в трансплантационный центр.

Заболевания, приводящие к ТП: цирроз печени –

57 %, холестатические заболевания печени – 10 %, рак печени – 15 %, острая печеночная недостаточность – 8 %, метаболические заболевания – 6%; на долю других причин приходится 4% [7].

Индексы и прогностические факторы, используемые при последней стадии заболевания печени.

Ключевым является время ожидания ТП, т.к. процедура должна быть проведена до развития у пациента угрожающих жизни системных осложнений. Однако она не должна быть проведена слишком рано, когда выгода от ТП будет меньше по сравнению с риском хирургического вмешательства и иммуносупрессивной терапии на протяжении всей дальнейшей жизни. Для определения приоритета ТП используется классификация Чайлд-Пью-Туркотт и индекс MELD (model of end-stage liver disease) [8].

Индекс MELD был разработан для оценки краткосрочного прогноза у пациентов, перенесших трансъюгулярное внутripечёночное портосистемное шунтирование (TIPS) после кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода [9]. У пациентов со значениями индекса MELD менее или равным 14, выживаемость в течение 1 года после ТП была ниже, чем без нее. Соответственно, внесение в лист ожидания для ТП необходимо при значениях индекса, равным или более 15. Однако индекс MELD не отражает влияние некоторых состояний на риск смерти без ТП.

Факторы, не учитываемые индексом MELD:

Осложнения цирроза печени

- Резистентный асцит
- Рецидивирующее желудочно-кишечное кровотечение
- Рецидивирующая или хроническая печеночная энцефалопатия
- Печеночно-легочной синдром
- Порто-пульмональная гипертензия
- Кожный зуд, резистентный к медикаментозной терапии

Другие заболевания печени

- Синдром Бадда-Киари
- Семейная амилоидная полинейропатия
- Кистозный фиброз
- Наследственная геморрагическая телеангиэктазия
- Поликистоз печени
- Первичная оксалурия
- Рецидивирующий холангит
- Редкие метаболические заболевания

Злокачественные новообразования

- Холангиокарцинома
- Гепатоцеллюлярная карцинома
- Редкие опухоли печени

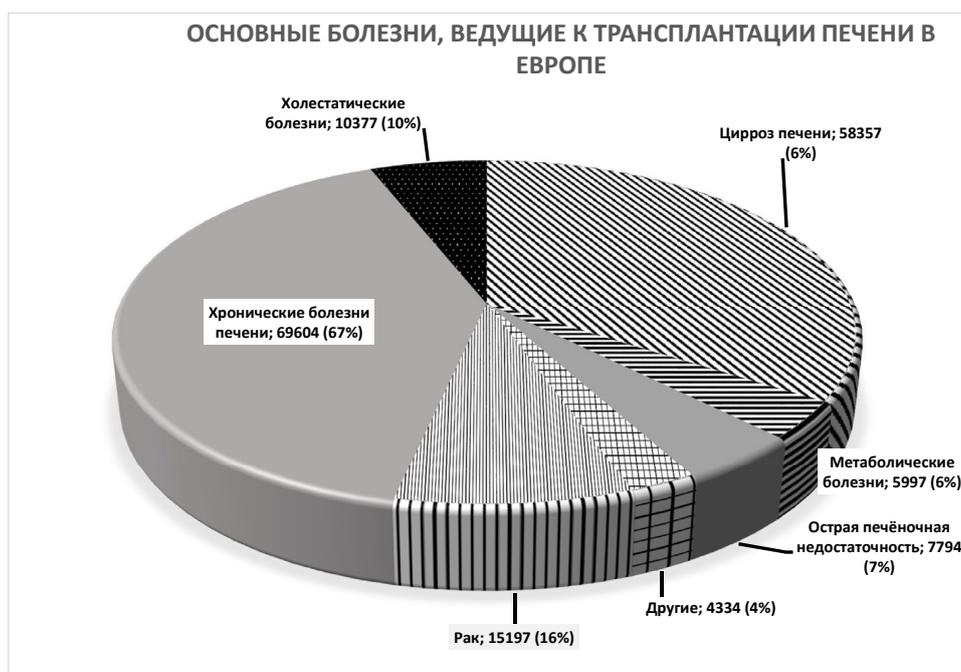


Рис. 1. Основные болезни ведущие к пересадке печени в Европе [4].

Для улучшения прогностической значимости индекса MELD были предложены новые индексы MELD-Na, DMELD.

Рекомендации

- При появлении серьезных осложнений цирроза печени должна быть оценена возможность трансплантации печени
- Индекс MELD используется для краткосрочного прогноза смерти пациентов до проведения трансплантации печени
- Индекс MELD основан на объективных лабораторных данных и используется при распределении органов
- Индекс MELD имеет ряд ограничений. Пациенты с заболеваниями печени, требующие ТП, чья тяжесть не может быть описана при помощи индекса MELD, требуют отдельного внимания. Для таких пациентов должны использоваться особые подходы в диагностике и лечении.
- Использование индекса MELD у больных ГЦК ограничено. Для трансплантации печени таким пациентам следует учитывать показатели, стандартизированные для каждой страны и учитывающие количество узлов в печени, их размер, уровень альфа-фетопротейна и рецидив после предыдущего лечения

Ведение пациентов с циррозом печени без ГЦК

Целью ведения пациентов, находящихся в листе ожидания ТП, является ликвидация противопоказаний к хирургическому вмешательству и длительной иммуносупрессивной терапии. Оценка, выбор подходящих пациентов и прием окончательного решения для ТП осуществляется при сотрудничестве нескольких специалистов, оценивающих все коморбидные состояния пациента: хирург-транс-

плантолог, анестезиолог, кардиолог и врачи других специальностей.

Цирроз печени вирусной этиологии (вирус гепатита В)

В настоящее время отмечается уменьшение количества случаев декомпенсированного цирроза печени вследствие вирусного гепатита В. Это связано с распространением вакцинации и появлением пероральных противовирусных препаратов. Очень важно до проведения ТП определить наличие или отсутствие репликации вируса гепатита В (ВГВ), т.к. доказана связь уровня репликации при ТП с риском рецидива ВГВ и уровнем смерти вследствие рецидива ВГВ. При определении ДНК ВГВ, вне зависимости от количества ДНК необходимо назначение аналогов нуклеозидов (АН): энтекавир или тенофовир, т.к. интерфероны не применяются при декомпенсированном циррозе печени [10].

Терапия АН преследует две цели: улучшение функции печени и снижение вероятности рецидива ВГВ после ТП. У трети пациентов, начавших терапию АН, улучшается функция печени, что приводит к исключению их из списка ожидания ТП [11]. У пациентов с коинфекцией ВГВ и ВГD необходимо подавлять репликацию вируса гепатита В, а лечение гепатита D на стадии декомпенсации не проводится. Репликация вируса гепатита D не является противопоказанием для ТП [12].

Рекомендации

- При лечении декомпенсированного цирроза печени вирусной этиологии следует отдавать предпочтение аналогам нуклеозидов с высоким генетическим барьером (энтекавир, тенофовир), т.к. при их использовании можно достичь неопределяемой ДНК ВГВ и улучшения функции печени, тем самым избежать трансплантацию печени. Под генети-



Рис. 2. Показания для пересадки печени в Европе [4].

ческим барьером подразумевается набор мутаций вируса, который определяет его устойчивость к лекарственным препаратам. Его вычисляют как количество мутаций, требующихся вирусу для преодоления воздействия на него лекарственного препарата [13].

- Тяжелое обострение ВГВ требует незамедлительного назначения АН.
- Поскольку прогностические факторы, позволяющие предсказать развитие печеночной недостаточности, отсутствуют, таким больным должна быть оценена возможность трансплантации печени, несмотря на антивирусную терапию.
- Вирусная репликация, ГЦК, иммуноглобулиновая монопрофилактика гепатита В (в отличие от комбинированной профилактики) являются рисками рецидива ВГВ после трансплантации печени.
- Пациенты с тяжелым и фульминантным гепатитом требуют назначения АН (тенофовир и энтекавир).
- У пациентов с ухудшением функции печени, несмотря на терапию ВГВ, должен быть исключен активный гепатит D. Репликация вируса гепатита D не является противопоказанием для ТП.

Цирроз печени в исходе гепатита С

Появление более безопасных и лучше переносимых безинтерфероновых схем противовирусной терапии позволило проводить лечение на стадии декомпенсации цирроза печени [14]. Наличие репликации вируса во время трансплантации печени не является противопоказанием для ТП, но в таком случае противовирусная терапия должна быть проведена после ТП. Основной целью назначения противовирусной терапии до ТП является предотвращение инфицирования новой, пересаженной, печени вирусом гепатита С (ВГС), вторая цель – улучшение функции печени.

Рекомендации

Для уменьшения риска рецидивирования ВГС после трансплантации печени, кандидаты должны быть пролечены до трансплантации.

Достижение неопределяемого уровня РНК ВГС способно улучшить функцию печени как до, так и после ТП.

Новые безинтерфероновые схемы лучше переносятся и являются перспективными для использования при декомпенсированном циррозе. Софосбувир, ледипасвир и даклатасвир могут использоваться у пациентов при декомпенсации, симепревир – у пациентов со стадией В по Чайлд-Пью.

Пациенты, которых невозможно пролечить до трансплантации, должны быть пролечены после нее.

Алкогольная болезнь печени (АБП)

АБП является наиболее частым показанием для ТП в странах Западной Европы [7]. До проведения ТП рекомендуется 6-месячная абстиненция. Этот период приводит к улучшению функции печени, которая, возможно, позволит избежать ТП и повысит приверженность пациентов к лечению. Однако данное правило не является строго обязательным. Некоторые ученые говорят об отсутствии необходимости его соблюдать, обосновывая это тем, что многие исследования не доказали связи длительности абстиненции до ТП с риском рецидива после ТП. Улучшение функции печени отмечено только в первые три месяца абстиненции, в течение этого периода многие пациенты без риска рецидива умрут, и риск рецидива после ТП связан в большей степени с психо-социальными факторами, чем с длительностью абстиненции до ТП [15].

Для пациентов с АБП после ТП необходима длительная психосоциальная поддержка.

6-месячный период абстиненции до ТП способен

улучшить функцию печени, исключить непоказанную ТП и улучшить комплаенс.

При необходимости трансплантации печени у пациентов с АБП должна быть проведена психиатрическая и психосоциальная оценка пациента. Также необходима до- и посттрансплантационная поддержка таких пациентов.

Ранее острый алкогольный гепатит являлся противопоказанием для ТП. Сегодня ТП может быть проведена этим больным, если они не отвечают на стероидную терапию.

Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит (НАЖБП и НАСГ)

Все чаще показанием для ТП становится НАЖБП в стадии цирроза печени или печеночной недостаточности [16]. Однако у таких пациентов до ТП необходимо оценить коморбидные факторы, способные увеличить риск осложнений при хирургическом вмешательстве [17]. Такие проявления метаболического синдрома, как ожирение, гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия должны быть оценены и откорректированы до ТП и после неё, т.к. высока вероятность их обострения после ТП [18]. У пациентов с ИМТ свыше 35 возможность ТП должна быть оценена совместно с диетологом, психологом, хирургом, гепатологом и анестезиологом. Ожирение увеличивает риск инфекционных осложнений и сроки пребывания больного в стационаре [19].

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ)

Использование УДХК в лечении ПБЦ изменило естественное течение заболевания, улучшило выживаемость и сократило количество больных, нуждающихся в ТП. Показанием для ТП служит ожидаемая выживаемость менее 1 года, декомпенсированный цирроз печени, независимо от стадии, осложненная портальная гипертензия, неконтролируемый кожный зуд, рефрактерный к медикаментозной терапии, включая гемодиализ [20].

При ПБЦ ТП необходима при декомпенсации заболевания печени, осложненной портальной гипертензией и при неконтролируемом и рефрактерном кожном зуде (при использовании всех консервативных методик).

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)

Специфическими показаниями для ТП при ПСХ является длительно существующая, тяжелая желтуха; повторяющиеся эпизоды холангита, не контролируемого антибиотиками; вторичный билиарный цирроз, с осложнениями в виде портальной гипертензии или печеночной недостаточности. У больных с ПСХ высок риск холангиокарциномы и при стаже заболевания 10 лет составляет 10-15% [21]. Диагностика холангиокарциномы (ХК) без оценки биоптатов желчных протоков и печени очень трудна, в некоторых случаях ее диагностируют при проведении оперативных вмешательств, в других про-

грессирование холестаза и высокие уровни углеводного 19-9 антигена позволяет заподозрить ХК, что не всегда подтверждается гистологически.

При подозрении на ХК показана ТП. При наличии продвинутой стадии ХК ТП противопоказана. Если была проведена ТП без подозрения на наличие ХК, у таких пациентов велик риск рецидива ХК и плохой долгосрочный прогноз [20].

Хронические воспалительные заболевания кишечника (ХВЗК) часто ассоциированы с ПСХ. ХВЗК в состоянии ремиссии не является противопоказанием для ТП. После ТП необходимо лечение ХВЗК [22].

ТП необходима при декомпенсации заболевания, осложнившегося портальной гипертензией и повторяющимися эпизодами холангита.

ПСХ является фактором риска развития холангиокарциномы. До ТП необходимо исключить наличие холангиокарциномы путем определения биологических и радиологических маркеров.

Пациентам с ПСХ и язвенным колитом ежегодно до и после ТП должна быть проведена колоноскопия из-за высокого риска развития рака кишечника.

Аутоиммунный гепатит (АИГ)

Главной особенностью этого заболевания является ответ на лечение иммуносупрессорами, в т.ч. стероидами [23]. ТП при АИГ показана при терминальной стадии заболевания печени, острой печеночной недостаточности, неэффективности иммуносупрессивной терапии или высоком риске развития сепсиса при иммуносупрессии [24].

ТП показана пациентам с декомпенсированным циррозом в исходе аутоиммунного гепатита, не отвечающим на медикаментозную терапию и в случае фульминантного аутоиммунного гепатита.

Генетические заболевания

Генетические заболевания представляют собой гетерогенную группу заболеваний, поражающих 10 из 1000 новорожденных. Одни из них проявляются, в основном, паренхиматозным поражением печени (генетические холестатические расстройства, болезнь Вильсона, наследственный гемохроматоз, тирозинемия, дефицит альфа 1- антитрипсина).

Вторая группа представляет собой генетические заболевания печени с внепеченочными проявлениями (нарушение мочевинового цикла, синдром Криглера-Найяра, семейная амилоидная нейропатия, первичная гипероксалурия 1-го типа, атипичный гемолитико-уремический синдром); при этом архитектура печени практически не изменяется. Для первой группы показаниями для ТП являются печеночные осложнения, для второй группы заболеваемость и смертность обуславливают внепеченочные проявления при сохранённой функции печени [25]. После ТП у больных с болезнью Вильсона отмечается уменьшение неврологической симптоматики, вплоть до полного ее исчезновения в 57 – 77 % случаях.

Лишь 1 % больных с наследственным гемохрома-

тозом подвергается ТП. У таких больных более высокий риск развития ГЦК на фоне цирроза, что является еще одним потенциальным показанием для ТП [26]. После ТП при гемохроматозе 1- и 5- летняя выживаемость составляют 80,7 % и 74 %, соответственно [27].

Первичная гипероксалурия 1-го типа – это аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с дефектом локализуемого в печени фермента – аланин-глиоксилат-аминотрансферазы, в результате чего образуются нерастворимые соли кальция с накоплением их в почках и других органах [28]. Распространённость составляет от 1-3 на 1.000.000. Изолированная почечная трансплантация восстанавливает нормальную экскрецию оксалатов, однако связана с высоким риском рецидива и во многих случаях ранней потерей трансплантата. ТП до развития терминальной стадии почечной недостаточности корректирует метаболические нарушения, рассматривается также возможность почечно-печеночной трансплантации. Оптимальный подход и сроки трансплантации остаются спорными [29].

Семейная амилоидная полинейропатия является прогрессивным дегенеративным расстройством, наследуемым по аутосомно-доминантному типу. Вследствие генетического нарушения печень синтезирует измененный транстиретин, являющийся предшественником амилоида. Клинически проявляется прогрессирующей периферической и вегетативной полинейропатией при нормальной структуре печени. У таких пациентов ТП должна быть проведена на ранней стадии заболевания, что увеличивает продолжительность жизни по сравнению с пациентами без ТП [30].

Рекомендации

- ТП показана как для генетических заболеваний с повреждением паренхимы печени, так и для генетических заболеваний печени с преобладающей внепеченочной манифестацией.
- Если генетический дефект приводит к повреждению других органов, показания для ТП становятся менее очевидными и должны быть обсуждены в экспертном центре.
- Пациентам с болезнью Вильсона показана ТП при острой печеночной недостаточности или при последней стадии заболевания печени. ТП способна улучшить неврологическую симптоматику, однако после проведения процедуры она может ухудшиться. Проведение неврологического исследования до ТП является обязательным.
- Наследственный гемохроматоз является показанием для ТП, в особенности в том случае, если осложняется ГЦК. До проведения ТП необходимо провести исследование на наличие кардиомиопатии на фоне перегрузки железом.
- Выбор времени для ТП при первичной гипероксалурии до сих пор является спорным вопросом. Болезнь может рецидивировать в почечном трансплантате, поэтому применяется комбинированная

трансплантация (почечно-печеночная) или ТП до развития почечной недостаточности

- ТП при семейной амилоидной нейропатии должна быть проведена при появлении первых симптомов. Исходы ТП лучше у пациентов без продвинутой манифестации заболевания. ТП часто делается по технике домино. Однако у реципиентов ТП может быстрее развиться клиника полинейропатии, чем у пациентов с семейной амилоидной нейропатией без трансплантации. При ретрансплантации печени отмечается регресс клиники.

Ведение пациентов с циррозом печени и раком печени

ГЦК является наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью печени.

При соблюдении Миланских критериев в процессе отбора больных на трансплантацию (одиночная опухоль до 5 мм или до 3 узлов размерами до 3 мм), результаты ТП оказываются хорошими: пятилетняя выживаемость составляет 70 % [31].

Холангиокарцинома (ХК) является вторым наиболее распространенным видом рака среди первичных печеночных новообразований, и составляет 5-20 % всех печеночных новообразований. ТП при ХК остается спорным вопросом в связи с высоким риском рецидива. Объединение неоадьювантной химиотерапии и ТП даёт меньший процент рецидива и большую выживаемость пациентов по сравнению с другими подходами [32].

Другие злокачественные опухоли печени без внепеченочных метастазов успешно лечатся ТП (фиброламеллярная карцинома и эпителиоидная гемангиоэндотелиома)

При метастазировании в печень редко прибегают к ТП

Рекомендации

- ТП показывает отличный результат при ГЦК у пациентов, соответствующих Миланским критериям. Расширение этих критериев возможно при условии сравнения безрецидивного существования. Новые модели должны быть сравнены с Миланской.
- Обычно ТП не рекомендуется при холангиокарциноме и смешанной гепатоцеллюлярной/холангиокарциноме, т.к. полученные данные говорят о небольшом успехе. ТП при перихиларной холангиокарциноме может быть проведена в центрах с клиническими исследовательскими протоколами применения адьювантной и неоадьювантной терапии.
- ТП может быть проведена у пациентов с фиброламеллярной карциномой и эпителиоидной гемангиоэндотелиомой.
- При метастазировании опухоли внепеченочной локализации в печень, например нейроэндокринной, ТП может быть проведена только в специализированных центрах, уже имеющих подобный опыт, и у строго определенных пациентов.
- Метастазы в печень колоректального рака яв-

ляются противопоказанием для трансплантации печени. ТП в таких случаях может быть проведена только в специализированных центрах в рамках научных исследований у строго определенных пациентов.

Ведение коморбидности

Пациентам старше 70 лет может быть успешно проведена ТП, однако существует повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений [33]. Все больше трансплантаций проводится в пожилом возрасте, это связано со старением населения и с изменением эпидемиологии болезней печени. Однако, решение о ТП в возрасте старше 65-70 лет должно быть принято на междисциплинарном уровне.

С пациентами при показанной ТП до внесения в лист ожидания должна быть проведена большая работа.

Для ТП нет возрастных ограничений. Однако у более пожилых пациентов должно быть проведено более обширное обследование для выявления коморбидности.

Сердечно-сосудистая система

У больных с циррозом печени формируется цирротическая кардиомиопатия, включающая в себя: повышенный сердечный выброс, латентную сердечную дисфункцию, снижение сократительной функции миокарда, систолическую и диастолическую дисфункцию, электрофизиологические дисфункции [34]. К традиционным кардиоваскулярным рискам относят заболевания коронарных артерий у больных с циррозом. Всем пациентам должна быть проведена ЭКГ и ЭхоКГ для исключения основных заболеваний сердца. У пациентов старше 50 лет и множественными кардиоваскулярными рисками необходимо провести кардиопульмональный нагрузочный тест для исключения асимптоматической ишемии. При высокой степени сердечно-сосудистого риска необходимо провести коронарографию. До ТП всем кандидатам должна быть проведена ЭКГ и трансторакальная эхокардиография.

У пациентов с множественными кардиоваскулярными рисками и у пациентов старше 50 лет должен быть проведен кардиопульмональный нагрузочный тест. При отсутствии достижения целевой частоты сердечных сокращений при стандартном кардиопульмональном нагрузочном тесте используется фармакологический стресс-тест.

Функция дыхания

Для оценки функции дыхания всем кандидатам на ТП необходимо провести рентгенологическое исследование и легочные функциональные тесты. При подозрении на наличие гепато-пульмонального синдрома и порто-пульмональной гипертензии необходимо дообследование [35]. Гепато-пульмональный синдром встречается у 10-17 % больных циррозом печени и характеризуется расширением сосудов лёгких, особенно в базальных отделах. ТП

является единственным патогенетическим лечением. Диагноз гепато-пульмонального синдрома устанавливается при вычислении альвеоло-артериального градиента кислорода и проведении контрастной эхографии [36].

Порто-пульмональная гипертензия встречается у 2-8% больных циррозом печени. Дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами приводит к неправильному ангиогенезу и формированию легочной гипертензии [37]. Порто-пульмональная гипертензия подозревается при систолическом давлении в легочной артерии выше 30 мм рт. ст. по ЭхоКГ и должна быть подтверждена катетеризацией правых отделов сердца. До проведения ТП наличие порто-пульмональной гипертензии должно быть диагностировано на ранней стадии и назначены легочные вазодилататоры для предотвращения правожелудочковой недостаточности.

Должна быть оценена респираторная функция (в особенности наличие и стадия гепато-пульмонального синдрома и порто-пульмональная гипертензия).

Гепато-пульмональный синдром является показанием для ТП.

Возможность ТП должна быть рассмотрена у пациентов с порто-пульмональной гипертензией, отвечающих на медикаментозную терапию вазодилататорами, и средним давлением в легочной артерии менее или равным 35 мм рт. ст.

Почечная функция

У больных циррозом печени при наличии почечной недостаточно риск смерти возрастает в 7 раз [38]. Поэтому оценка функции почек является очень важным условием ТП.

Гепато-ренальный синдром (ГРС) является обратимой причиной почечной недостаточности и должен быть дифференцирован с сепсисом, гиповолемией и паренхиматозными заболеваниями почек. ГРС определяется при повышении сывороточного креатинина до 0,3 мг/дл или увеличении на 50% от исходного (1,5 раза) за 48 часов. Хроническая болезнь почек определяется при снижении скорости клубочковой фильтрации. У пациентов с терминальной стадией заболевания печени и скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин или гепато-ренальным синдромом, требующим заместительной терапии более 8-12 нед., и наличием в биоптатах почек 30% фиброза или гломерулосклероза, целесообразна трансплантация как печени, так и почек [39].

Гепато-ренальный синдром не является противопоказанием для ТП. Хронические тяжелые необратимые заболевания почек требуют комбинированной печеночно-почечной трансплантации.

Нутритивный статус

У 70% пациентов в терминальной стадии заболевания печени присутствует мальнутриция и кахексия [40]. Мальнутриция связана с более низкой

выживаемостью после ТП, пациенты с ИМТ менее 18,5 относятся к группе самого высокого риска неблагоприятного исхода ТП [41]. У больных в терминальной стадии трудно оценить нутритивный статус, так как классические показатели – ИМТ и преальбумин (транстретин) не применяются у таких пациентов. Несколько авторов отметили роль саркопении (измерение толщины поперечного сечения поясничной мышцы при проведении компьютерной томографии) на посттрансплантационную смертность [42].

У пациентов с ИМТ более 40 исходы ТП были хуже, по сравнению с пациентами с нормальным весом [41].

У больных с циррозом печени, в особенности при холестатических заболеваниях, часто диагностируется остеопороз [43]. Для определения риска патологических переломов используется костная денситометрия, она должна быть проведена у всех пациентов до ТП [44].

Иммунологическая оценка

Недавно был поднят вопрос о роли донор-специфических человеческих лейкоцитарных антител в процессе отторжения трансплантата, формирования фиброза и рецидива заболевания. Однако корреляция между повреждением печени и тем более исходами ТП до сих пор не выяснена [45].

Наличие донор-специфических аллоантител ассоциировано с острым или хроническим антитело-опосредованным отторжением и с несколькими гистологическими повреждениями. Лучший тест и использование донор-специфических человеческих антител еще на стадии исследования.

Скрининг на наличие инфекций.

Пациенты с циррозом печени подвержены риску развития инфекций, которые могут приводить к полиорганной недостаточности и смерти [46]. Скрининг латентных инфекций необходим для лечения потенциально смертельных инфекций до ТП и предотвращения обострения инфекций после ТП и назначения иммуносупрессивной терапии. Требуется правильная оценка острых и хронических инфекций реципиента.

Инфекционный скрининг должен быть разделен на несколько уровней: первый уровень скрининга должен быть применен у всех реципиентов, второй применяется к пациентам, имеющим право на ТП на момент листинга, третий проводится у пациентов с факторами риска или из эндемичных зон [47].

Первый уровень включает в себя антитела к ВИЧ 1 и 2, серологическое исследование вируса гепатита В, антитела к вирусу гепатита С, А, цитомегаловирусу и рентгенография органов грудной клетки [47].

Второй уровень подразумевает скрининг на микобактерию туберкулеза (анамнез, проба Манту, квантифероновый тест), вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса человека 8, вирус ветряной оспы, вирус простого герпеса-1,2, посев мочи, паразитологиче-

ское исследование, копрокультуры (стронгилоидоз, токсоплазмоз, бледная спирохета), иммуноферментное исследование на венерические заболевания (нетрепонемная реакция), исследование на золотистый стафилококк и осмотр стоматолога [48].

Третий уровень проводится в соответствии с историей заболевания, коморбидностью, эндемическими заболеваниями и местной эпидемиологией.

Кандидаты на ТП должны быть привиты от вируса гепатита А, В; ветряной оспы, гриппа, пневмококка, столбняка.

Необходим скрининг на наличие активной бактериальной, вирусной и грибковой инфекции, наличие активной инфекции является противопоказанием к ТП.

Цитомегаловирусная инфекция донора и реципиента определяется временем профилактики

Анатомическая оценка

Хирурги должны быть осведомлены о типе васкуляризации реципиента (печеночная артерия и портальная система). Тромбоз портальной вены в настоящее время не является противопоказанием для ТП, наоборот, вследствие усовершенствования методик, он является показанием для ТП, за исключением случаев тромбоза всей портальной системы.

Обязательным является проведение КТ органов брюшной полости с трехфазным внутривенным контрастированием.

Скрининг на наличие неопластических процессов.

Наличие противораковой терапии в анамнезе пациента не должно его дискредитировать как кандидата на ТП. Онкологом должны быть оценены 1,5,10 - летние риски рецидива. Если риск рецидива не превышает 10 %, то показана ТП. Для исключения потенциального рецидива также используется 5 -летний интервал без рецидива. У всех пациентов должен быть проведен скрининг на наличие неопластических процессов. Для исключения колоректального рака у всех пациентов старше 50 лет проводится колоноскопия под общим наркозом, альтернативой является виртуальная КТ-колоноскопия. В случае приема алкоголя и курения необходимо исключить неоплазию легких, ЛОР-органов, ротовой полости мочевого пузыря и пищевода. У всех пациентов проводится верхняя эндоскопия для исключения варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) и неоплазии. Женщины должны быть осмотрены гинекологом и проведена маммография. В последнее время для диагностики необнаруженных неоплазий используется позитронно-эмиссионная томография [49].

Скрининг на наличие неопластических процессов является частью работы при подготовке к ТП.

При наличии алкогольной или никотиновой зависимости необходимо исключить легочную, ЛОР, стоматологическую, пищеводную неоплазию и неоплазию мочевого пузыря.

Наличие в анамнезе противораковой терапии не является противопоказанием для ТП. В зависимости от стадии и типа рака приемлем 5-летний интервал между противораковой терапией и ТП

Социальная и психологическая оценка, оценка зависимости

При печеночной энцефалопатии в оценке обратимости процессов используется нейропсихологическое тестирование, электроэнцефалография, КТ головного мозга, МРТ. Активное употребление как алкоголя, так и наркотических препаратов является противопоказанием для ТП. При абстиненции и метадоновой поддержке пациенты являются хорошими кандидатами для ТП и низкими показателями рецидива [50]. Курение до и после ТП приводит к высоким показателям заболеваемости и смертности от заболеваний сердечно-сосудистой патологии [51], увеличению случаев тромбоза печеночной артерии [52] и увеличению случаев злокачественных опухолей [53].

Социальное, психологическое и, по показаниям, психиатрическое оценивание должно быть проведено, для оценки приверженности реципиента и определения потенциальных рисков неприверженности после ТП.

При стабильной абстиненции и метадоновой поддержке пациенты не должны быть исключены из оценивания для ТП.

Прекращение курения обязательно для всех кандидатов на ТП.

Литература

1. http://transpl.ru/about_center/clinic_activity/programs/transplantaciya_pecheni/
2. http://transpl.ru/about_center/news/generic/
3. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8145-proekt-federalnogo-zakona-o-donorstve-organov-cheloveka-i-ib-transplantatsii>
4. J. Hepatol. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. 2016, V. 64, Issue 2, P. 433–485.
5. Calne, R.Y., Williams, R., Dawson, J.L., Ansell, I.D., Evans, D.B., Flute, P.T. et al. Liver transplantation in man. II. A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients. *Br Med J.* 1968; 4: 541–546
6. Lee, W.M., Squires, R.H. Jr., Nyberg, S.L., Doo, E., and Hoofnagle, J.H. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology.* 2008; 47: 1401–1415
7. <http://www.eltr.org>
8. 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
9. Malincho, M., Kamath, P.S., Gordon, F.D., Peine, C.J., Rank, J., and ter Borg, P.C. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000; 31: 864–871
10. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009; 50: 227–242
11. Schiff, E., Lai, C.L., Hadziyannis, S., Neubaus, P., Terrault, N., Colombo, M. et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl.* 2007; 13: 349–360
12. Roche, B. and Samuel, D. Liver transplantation in delta virus infection. *Semin Liver Dis.* 2012; 32: 245–255
13. van de Vijver DA et al. The calculated genetic barrier for antiretroviral drug resistance substitutions is largely similar for different HIV-1 subtypes. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006 Mar;41(3):352–60
14. 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
15. Yates, W.R., Martin, M., LaBrecque, D., Hillebrand, D., Voigt, M., and Pjfab, D. A model to examine the validity of the 6-month abstinence criterion for liver transplantation. *Alcohol Clin Exp Res.* 1998; 22: 513–517
16. Charlton, M.R., Burns, J.M., Pedersen, R.A., Watt, K.D., Heimbach, J.K., and Dierckx, R.A. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology.* 2011; 141: 1249–1253
17. Charlton, M. Evolving aspects of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013; 18: 251–258
18. Dare, A.J., Plank, L.D., Phillips, A.R., Gane, E.J., Harrison, B., Orr, D. et al. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes, and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014; 20: 281–290
19. Hakeem, A.R., Cockbain, A.J., Raza, S.S., Pollard, S.G., Toogood, G.J., Attia, M.A. et al. Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: a single-center experience of 1325 patients from the United Kingdom. *Liver Transpl.* 2013; 19: 551–562
20. Carbone, M. and Neuberger, J. Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011; 35: 446–454
21. Boberg, K.M. and Lind, G.E. Primary sclerosing cholangitis and malignancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011; 25: 753–764
22. Singh, S., Loftus, E.V. Jr., and Talwalkar, J.A. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 1417–1425
23. Manns, M.P., Czaja, A.J., Gorham, J.D., Kravitt, E.L., Mieli-Vergani, G., Vergani, D. et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010; 51: 2193–2213
24. Ichai, P., Duclos-Vallee, J.C., Guettier, C., Hamida, S.B., Antonini, T., Delwart, V. et al. Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *Liver Transpl.* 2007; 13: 996–1003
25. Fagioli, S., Daina, E., Antiga, L., Colledan, M., and Remuzzi, G. Monogenic diseases that can be cured by liver transplantation. *J Hepatol.* 2013; 59: 595–612
26. Niederau, C., Fischer, R., Sonnenberg, A., Stremmel, W., Trampisch, H.J., and Strohmeyer, G. Survival and causes of death in cirrhotic and noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med.* 1985; 313: 1256–1262
27. Kowdley, K.V., Brandhagen, D.J., Gish, R.G., Bass, N.M., Weinstein, J., Schilsky, M.L. et al. Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. *Gastroenterology.* 2005; 129: 494–503
28. Bobrowski, A.E. and Langman, C.B. The primary hyperoxalurias. *Semin Nephrol.* 2008; 28: 152–162
29. Cochot, P., Fargue, S., and Harambat, J. Primary hyperoxaluria type 1: strategy for organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2010; 15: 590–593
30. Yamashita, T., Ando, Y., Okamoto, S., Misumi, Y., Hirahara, T., Ueda, M. et al. Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology.* 2012; 78: 637–643
31. Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirenti, A., Bogazzi, F. et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996; 334: 693–699
32. Rosen, C.B., Heimbach, J.K., and Gores, G.J. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int.* 2010; 23: 692–697
33. Aduen, J.F., Sujay, B., Dickson, R.C., Heckman, M.G., Hewitt, W.R., Stapelfeldt, W.H. et al. Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84: 973–978
34. Moller, S. and Henriksen, J.H. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol.* 2010; 53: 179–190
35. Umeda, N. and Kamath, P.S. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Hepatol Res.* 2009; 39: 1020–1022
36. Koch, D.G. and Fallon, M.B. Hepatopulmonary syndrome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014; 30: 260–264
37. Ashfaq, M., Chinnakotla, S., Rogers, L., Ausloos, K., Saadeh, S., Klintmalm, G.B. et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2007; 7: 1258–1264
38. Fede, G., 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
39. Eason, J.D., Gonwa, T.A., Davis, C.L., Sung, R.S., Gerber, D., and Bloom, R.D. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK). *Am J Transplant.* 2008; 8: 2243–2251
40. Cruz, R.J. Jr., Dew, M.A., Myaskovsky, L., Goodpaster, B., Fox, K.,

- Fontes, P. et al. Objective radiologic assessment of body composition in patients with end-stage liver disease: going beyond the BMI. *Transplantation*. 2013; 95: 617–622
41. Dick, A.A., Spitzer, A.L., Seifert, C.F., Deckert, A., Carithers, R.L. Jr., Reyes, J.D. et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl.* 2009; 15: 968–977
42. Durand, F., Buysse, 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
43. Wibaux, C., Legroux-Gerot, I., Dharancy, S., Boleslawski, E., Declercq, N., Canva, V. et al. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation. *Joint Bone Spine.* 2011; 78: 387–391
44. Alcalde Vargas, A., Pascasio Acevedo, J.M., Gutierrez Domingo, I., Garcia Jimenez, R., Sousa Martin, J.M., Ferrer Rios, M.T. et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012; 44: 1496–1498
45. O'Leary JG, J.G., Demetris, A.J., Friedman, L.S., Gebel, H.M., Halloran, P.F., Kirk, A.D. et al. The role of donor-specific HLA alloantibodies in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2014; 14: 779–787
46. Gustot, T., Durand, F., Lebre, D., Vincent, J.L., and Moreau, R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology.* 2009; 50: 2022–2033
47. Fagiuoli, S., Colli, A., Bruno, R., Craxi, A., Gaeta, G.B., Grossi, P. et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: report of an AISF consensus conference. *J Hepatol.* 2014; 60: 1075–1089
49. Asman, Y., Evenson, A.R., Even-Sapir, E., and 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
50. Lucey, M.R. and Weinrieb, R.M. Alcohol and substance abuse. *Semin Liver Dis.* 2009; 29: 66–73
51. Leithead, J.A., Ferguson, J.W., and Hayes, P.C. Smoking-related morbidity and mortality following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008; 14: 1159–1164
52. Pungpapong, S., Manzarbeitia, C., Ortiz, J., Reich, D.J., Araya, V., Rothstein, K.D. et al. Cigarette smoking is associated with an increased incidence of vascular complications after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002; 8: 582–587
53. van der Heide, F., Dijkstra, G., Porte, R.J., Kleibenker, J.H., and Haagsma, E.B. Smoking behavior in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2009; 15: 648–655

Новые аспекты трансплантации печени

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, Е.О. Шелихова, Е.В. Максимова

Предлагаемая вашему вниманию статья имеет своей целью ознакомить читателей с современными подходами к вопросам ортотопической пересадки печени в европейских странах, прежде всего это касается отбора пациентов для трансплантации печени, подготовки их к предстоящей пересадке и дальнейшей тактики ведения послеоперационных больных.

Рассматриваются показания для пересадки печени, а также ведение пациентов с вирусными гепатитами В и С, алкогольной болезнью печени, неалкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом, первичным билиарным циррозом, первичным склерозирующим холангитом, аутоиммунным гепатитом, генетическими заболеваниями, раком печени. Рассматривается врачебная тактика при различных случаях коморбидности.

Ключевые слова: пересадка печени, ортотопическая, показания, отбор пациентов

Modern aspects of liver transplantation

I.L. Klyaritskaia, Y.A. Moshko, E.O. Shelikhova, E.V. Maksimova

The article offered to your attention, is intended to acquaint readers with the modern approach to the issues of orthotopic liver transplantation in the European countries, first of all it concerns the selection of patients for liver transplantation, preparing them for transplantation and further management of postoperative patients.

We consider the indications for liver transplantation, as well as the management of patients with viral hepatitis B and the C, alcoholic liver disease, non-alcoholic liver disease and nonalcoholic steatohepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, genetic diseases, liver cancer. We consider the medical tactics at various cases of comorbidity.

Keywords: liver transplantation, orthotopic, indications, patient selection