



ЛЕКЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

616.36-089.819.843

ХУБУТИЯ М.Ш., ЧЖАО А.В., ДЖАГРАЕВ К.Р., АНДРЕЙЦЕВА О.И., ЖУРАВЕЛЬ С.В., САЛИЕНКО А.А., СЮТКИН В.Е.

НИИ СП им. Н.В. Склифосовского

Московский государственный медико-стоматологический университет

Трансплантация печени как радикальный метод лечения конечных стадий заболеваний печени

Чжао Алексей Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,

руководитель отделения трансплантации печени и экстренной хирургии печени и поджелудочной железы

129010, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, корп. 5, тел. (495) 680-10-42, e-mail:zhao@rambler.ru

Представлены данные по формированию Листа ожидания пациентов, у которых планируется трансплантация печени. Подробно изложены показания, противопоказания, подготовка к выполнению трансплантации печени, проведение иммуносупрессии, наблюдаемые послеоперационные осложнения.

Ключевые слова: трансплантация печени, лист ожидания, цирроз печени, вирусный гепатит.

KNHUBUTIA M.SH., ZHAO A.V., DZHAGRAEV K.R., ANDREYITSEVA O.I., ZHURAVEL S.V., SALIENKO A.A., SYUTKIN B.E.

N.V. Sklifosovsky`s Research Institute Acute Cure

Moscow State Medical — Dental University

Liver transplantation as a radical treatment for end-stage liver disease

It is presented data on the formation of waiting lists for patients who are scheduled liver transplantation. Indications, contraindications, preparations for the implementation of a liver transplant, an immune suppression construction, observed postoperative complications are detailed.

Keywords: liver transplantation, waiting list, liver cirrhosis, viral hepatitis.

Трансплантация печени в настоящее время является методом выбора при конечных стадиях цирроза печени различной этиологии, а также ряде врожденных нарушений метаболизма и опухолях печени. Первая трансплантация печени была выполнена в 1963 году американским хирургом Т. Старзлом в г. Денвере. С тех пор в мире выполнено сотни тысяч трансплантаций печени, потребность в этой операции составляет 10-20 на 1 млн населения. Только в США существует более 200 центров трансплантации печени, при этом ежегодно выполняется более 5000 операций, т. е. 1/3 от ежегодной потребности США в трансплантации печени, таким образом, средняя нагрузка на 1 центр трансплантации составляет 25 операций

в год. Пионером отечественной трансплантации печени является Александр Константинович Ерамишанцев, выполнивший эту операцию в РНЦХ 14 февраля 1990 года.

Московский городской центр трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского начал свою работу с 2000 года. Первая ортотопическая трансплантация печени (ОТП) в институте была выполнена 18 сентября 2000 года пациенту с циррозом печени в исходе вирусного гепатита С. В настоящее время ежегодно проводится 30-40 подобных вмешательств.

Подготовка пациентов к трансплантации печени. Формирование Листа ожидания трансплантации печени (ЛО ТП)

и ведение пациентов до ОТП является важным аспектом работы любого трансплантационного центра, от которой напрямую зависит исход операции. ЛО ТП — это формируемый трансплантационным центром динамически обновляемый регистр пациентов, нуждающихся в трансплантации печени, прошедших полное обследование по принятой в центре программе, не имеющих противопоказаний к операции, давших письменное информированное согласие на проведение операции. Пациенты, внесенные в ЛО, называются потенциальными реципиентами [1].

Общими показаниями для трансплантации печени являются:

- Необратимое заболевание печени с прогнозом жизни менее 12 мес.
- Хроническое заболевание печени, значительно снижающее качество жизни и трудоспособность
- Прогрессирующее заболевание печени с ожидаемой продолжительностью жизни меньшей, чем в случае трансплантации печени. В течение 1 года после трансплантации печени живет 85% реципиентов, в течение 5 лет — 70%, в течение 20 лет — 40%.

Декомпенсация заболеваний печени может проявляться прогрессирующей желтухой, резистентным асцитом, энцефалопатией, нестерпимым кожным зудом, кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, хронической утомляемостью, геморрагическим диатезом и спонтанным бактериальным перитонитом в результате инфицирования асцита. Все эти проявления в отдельности или в различных сочетаниях могут явиться показаниями для постановки пациента с циррозом печени в Лист ожидания.

Основные заболевания, по поводу которых выполняется трансплантация печени, перечислены ниже [2]:

1. Острая (фульминантная) печеночная недостаточность, связанная с:
 - острым вирусным гепатитом В (в том числе с D-агентом);
 - острым вирусным гепатитом С;
 - отравлением гепатотоксическими ядами;
 - отравлением грибами;
 - острой жировой дистрофией беременных;
 - гепатотоксическим эффектом ряда медикаментов (парацетомол, противотуберкулезные препараты);
 - декомпенсация функции печени при болезни Вильсона — Коновалова;
 - прочими (в том числе и неустановленной этиологии).
2. Цирроз печени (ЦП) вирусной этиологии
3. Алкогольный ЦП
4. Аутоиммунный ЦП (АИЦ)
5. Первичный билиарный цирроз (ПБЦ)
6. Вторичный билиарный ЦП
7. Криптогенный ЦП
8. Билиарная атрезия (у детей)
9. Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)
10. Врожденный фиброз печени
11. Кистозный фиброз печени
12. Поликистоз печени (с нарушением функции печени)
13. Врожденные нарушения метаболизма* (см. ниже)
14. Семейный холестатический синдром
15. Неонатальный (гигантоклеточный) гепатит
16. Синдром Бадда — Киари
17. Саркоидоз печени с синдромом холестаза
18. Неудалимые доброкачественные опухоли печени
 - гемангиома;

- аденома;
- гамартома;
- прочие.

19. Первичные злокачественные опухоли печени (с ограничениями по размерам очагов и отношению к сосудам печени) [3, 4, 5]

- ГЦР (гепатоцеллюлярный рак печени);
 - первичный карциноид печени;
 - гепатобластома;
 - гемангиоэндотелиома;
 - прочие.
20. Рак желчных протоков
- опухоль Клатскина;
 - рак холедоха с прорастанием ворот печени.

21. Метастатический рак печени (с ограничениями по размерам очагов и отношению к сосудам печени)

- метастазы нейроэндокринных опухолей

22. Травмы печени

23. Вторичный склерозирующий холангит

24. Альвеококкоз

25. Ретрансплантация (хроническое отторжение, первично нефункционирующий трансплантат, болезнь «трансплантат против хозяина», прочие)

* (Врожденные нарушения метаболизма)

1. Альфа-1-антитрипсин дефицит
2. Болезнь Вильсона — Коновалова (соматическая и сомато-неврологическая формы)
3. Тирозинемия
4. Гликогеноз I типа
5. Гликогеноз IV типа
6. Болезнь Неймана — Пика
7. Sea-blue гистиоцитоз
8. Эритропоэтическая протопорфирия
9. Синдром Криглера — Найяра
10. Гипероксалурия I типа
11. Дефицит энзима цикла мочевины
12. Дефицит С-протеина
13. Семейная гиперхолестеролемия
14. Гемофилия А

Противопоказания к трансплантации печени [6, 7].

Следует обратить внимание на то, что если показания к трансплантации печени в большинстве случаев впервые выставляются врачами гастроэнтерологами-гепатологами, то в задачи центра трансплантации входит поиск возможных противопоказаний, какими являются:

1. Активная ВИЧ-инфекция.
2. Наличие внепеченочных очагов опухоли печени.
3. Внепеченочные очаги сепсиса.
4. Прием алкоголя.
5. Тяжелые кардио-респираторные нарушения, которые не могут быть скорректированы одномоментной пересадкой сердца или сердечно-легочного комплекса.
6. Непонимание пациентом и его родственниками необходимости пожизненного приема иммуносупрессоров, а также риска и сложности предстоящей операции и последующего динамического лечения.

Таким образом, в противопоказаниях помимо медицинских учитывают и ряд социальных факторов, влияющих на отдаленные результаты ОТП.

Обследование потенциальных реципиентов в зависимости от тяжести состояния пациента может проходить как в стационаре, так и амбулаторно. В задачи обследования входит оценка тяжести цирроза печени по классификации Чайлда — Пью (СТР) и MELD, оценка и коррекция питательного статуса,

коррекция параметров гомеостаза, водно-электролитного баланса, профилактика возможного кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВ), а также неблагоприятных последствий спленомегалии (анемия хронических заболеваний, трехростковая цитопения). Основным является объективная оценка статуса неотложности выполнения трансплантации печени.

План обследования потенциального реципиента.

1. Клинический, биохимический анализы крови, коагулограмма.
2. Группа крови, Rh-фактор.
3. Анализ крови на HCV-Ab, ВИЧ, RW, HBs-Ag, HBs-Ab, HBcor IgM, HBcor IgG, HBe-Ag, HBe-Ab.
4. При наличии у пациента заболевания HBV или HCV-этиологии — анализ крови на ПЦР.
5. Бактериологическое обследование (посевы отделяемого из зева, носа, влагалища; мочи, кала, мокроты) — при наличии подозрения на инфекционный процесс у потенциального реципиента.
6. Рентгенография грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания (ФВД) [8].
7. ЭКГ (ЭхоКГ — по показаниям).
8. Комплексное УЗИ брюшной полости с доплерографией сосудов печени и почек [9].
9. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС).
10. Ирригоскопия (колоноскопия).
11. Радиоизотопное исследование печени (статическая и динамическая скintiграфия).
12. Радиоизотопное исследование почек.
13. Тканевое типирование (HLA)
14. МРТ холангиография (по показаниям)
15. Холангиография прямая или непрямая (по показаниям)
16. Компьютерная томография (КТ) брюшной полости и грудной клетки с внутривенным болюсным контрастным усилением (при подозрении на онкопроцесс) [10].
17. Анализ крови на онкомаркеры (при подозрении на онкопроцесс) — АФП, СА-19-9, РЭА [11, 12].
18. Пункционная биопсия печени (по показаниям) [13].
19. Исследование асцитической жидкости в случае проведения лапароцентеза [14].
20. Специфические исследования (диагностика ферментопатий, аутоиммунных заболеваний, болезни Вильсона — Коновалова и т.д.) в зависимости от нозологии.
21. Антропометрические измерения (вес, рост, окружность груди на уровне мечевидного отростка, окружность живота на уровне пупка, оценка индекса массы тела и др.).
22. Осмотр анестезиолога трансплантационного центра.
23. Окончательное заключение врачей отделения трансплантации печени о необходимости ОТП, определение ее очередности, а также необходимости проведения тех или иных терапевтических мероприятий до трансплантации печени (вакцинация против гепатита В, лигирование ВРВ, адьювантная терапия при гепатоцеллюлярном раке).

Очередность выполнения ОТП определяется Медицинским статусом пациента в ЛО ТП (Классом неотложности).

* Класс неотложности (UNOS, взрослые 1997 г.)

1. Фульминантная печеночная недостаточность с прогнозом выживания не более 7 дней [15].
2. А. Критическое состояние пациента с хронической печеночной недостаточностью с прогнозом выживания не более 7 дней (Child — Pugh >10 баллов, при наличии других медицинских критериев неотложности).

● 2Б. Хроническое заболевание печени (Child — Pugh >10 баллов или Child — Pugh >7 баллов при наличии других медицинских критериев неотложности).

3. Пациенты с хроническим заболеванием печени, нуждающиеся в постоянной поддерживающей терапии (Child — Pugh >7 баллов).

4. Временно неактивен (по различным причинам).

В 2002 г. в клинике Мейо (США) была разработана классификация тяжести состояния пациентов с терминальными заболеваниями печени MELD (Model for End-Stage Liver Disease), которая во всем мире стала активно применяться для определения очередности выполнения ОТП. MELD — числовая шкала со значением от 6 до 40 [16]. Достоинством ее в отличие от классификации Child — Pugh (1973 г.) является отсутствие субъективных показателей в системе прогноза, таких как выраженность асцита и степень энцефалопатии [17]. Преимуществом классификации MELD также является учет функции почек на основании уровня креатинина. Формула расчета MELD: $0,95 \times \text{Log } e$ (креатинин мг/дл) + $0,378 \times \text{Log } e$ (билирубин мг/дл) + 1, $120 \times \text{Log } e$ (МНО) + 0,643 (www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel5.html) [18]. Чем больше баллов набирает пациент по MELD, тем тяжелее его состояние и в тем более неотложной операции он нуждается. При использовании классификации MELD было выявлено, что она обладает большей достоверностью при прогнозировании летального исхода в течение трех месяцев у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП). Так, при MELD >35 баллов летальный исход прогнозируется в 80% случаев, при MELD от 20 до 34 баллов — 10-60%, при MELD <8 баллов — пациент переводится в неактивную фазу ЛО ТП [19].

Характер работы с пациентами из Листа ожидания трансплантации печени

1. Оценка и коррекция питательного статуса.
2. Динамический инструментальный контроль степени варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) и своевременное эндоскопическое лигирование ЭЛ ВРВП.
3. Вакцинация против гепатита В пациентов, не имеющих маркеров HBV-инфекции.
4. Терапия печеночной энцефалопатии и резистентного асцита, паренхиматозной желтухи.
5. Санация и декомпрессия желчных путей при первичном и вторичном склерозирующем холангите, опухоли Клатскина.
6. Чрескожная алкоголизация, радиочастотная термодеструкция или трансартериальная химиоэмболизация очагов гепатоцеллюлярного рака.
7. Динамическое вирусологическое обследование и при необходимости проведение противовирусной терапии (ПВТ).
8. Динамическое обследование и изменение Класса неотложности (динамика MELD, СТП).
9. Психотерапевтическая подготовка пациентов к предстоящей операции.
10. Выявление возникающих противопоказаний к ОТП и исключение из ЛО.

Выявление возникающих в процессе динамического наблюдения противопоказаний к выполнению ТП — одна из важнейших задач специалиста, отвечающего за ведение ЛО ТП. Противопоказаниями могут служить декомпенсация хронического сопутствующего заболевания, инфекционное заболевание у потенциального реципиента, внепеченочное метастазирование опухолей печени, вновь выявленная онкопатология и др. В этих случаях рассматривается вопрос об исключении

пациента из ЛО ТП или о временном переводе в неактивную фазу (в случае если возникшее противопоказание может быть устранено) [20, 21, 22].

В процессе динамического наблюдения пациентов обязательно производится оценка питательного статуса и его коррекция путем назначения специальных диет, дополнительного энтерального питания, а при необходимости — парентерального питания в условиях стационара. В случае значительно истощения пациентов высока вероятность развития у них интра- и послеоперационных осложнений. Таким образом, шансы на успех оперативного лечения значительно снижаются [23].

В процессе динамического наблюдения необходимо осуществление инструментального контроля за степенью ВРВП. Следует стремиться к тому, чтобы ЭГДС у пациентов из ЛО ТП выполнялись группой врачей-эндоскопистов, имеющих опыт оценки степени ВРВП и степени угрозы развития кровотечения из ВРВП, а также опыт эндоскопических вмешательств на ВРВП. При необходимости пациент госпитализируется и ему выполняется ЭЛ ВРВП или решается вопрос о необходимости оперативного лечения (гастротомия, прошивание ВРВ пищевода и кардиального отдела желудка, эмболизация желудочных вен и др.). Периодичность выполнения ЭГДС обычно определяется врачом-эндоскопистом при очередном осмотре пациента. В случае развития пищеводно-желудочного кровотечения (ПЖК) из ВРВП пациент экстренно госпитализируется в отделение реанимации, где проводится остановка кровотечения путем постановки зонда-обтуратора Блейкмора. После остановки кровотечения решается вопрос об ЭЛ, склерозировании ВРВП или оперативном лечении. Следует акцентировать внимание, что открытое оперативное вмешательство при циррозе печени класса С по СТР непереносимо для пациента.

Все пациенты, не имеющие маркеров гепатита В, должны быть вакцинированы против гепатита В. Мы отдаем предпочтение вакцинации по «быстрой» схеме вакциной Engerix B (2-я инъекция — через 7 дней после первой; 3-я инъекция — через 21 день после второй). В случае если пациенту не выполнена ОТП в течение года, определяем уровень HBs-Ab и решаем вопрос о 4-й инъекции через 12 мес. после первой [24, 25].

Большинство пациентов, находящихся в ЛО ТП, ожидают вызова на операцию дома. Симптоматическое лечение у них проводится амбулаторно под контролем гепатолога трансплантационного центра. При неэффективности поддерживающего амбулаторного лечения, возникновении показаний к интенсивной терапии больные госпитализируются в отделение реанимации или отделение гепатологии.

Важным аспектом ведения ЛО ТП является динамическое изменение Класса неотложности у каждого потенциального реципиента. Это необходимо для определения очередности выполнения ОТП при появлении донорского органа.

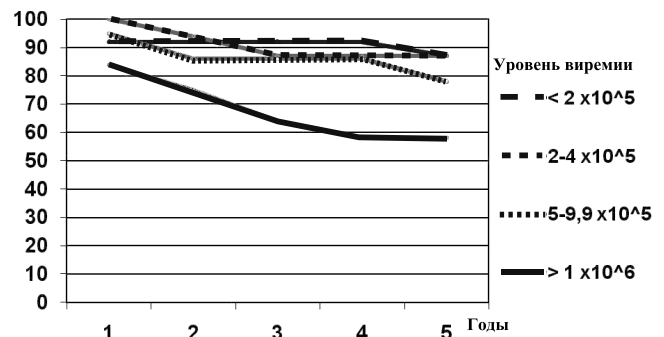
К «особым» группам мы относим больных с вирусными заболеваниями печени, а также пациентов с опухолями печени (чаще всего на фоне вирусного поражения).

Пациенты с циррозами печени HBV и HCV-этиологии подлежат вирусологическому мониторингованию до ТП в связи с тем, что после операции ожидаемым является возврат инфекции в пересаженной печени с быстрым ее прогрессированием на фоне медикаментозной иммуносупрессии [26]. Это может вести к развитию цирроза пересаженной печени, печеночной недостаточности, потере трансплантата и гибели реципиента [27, 28]. Тактика ведения пациентов с заболеванием печени HBV-этиологии отличается от таковой у пациентов с заболеваниями HCV-этиологии. Так, при циррозах печени HBV (+/- HDV) -этиологии наличие активной репликации вируса гепатита В считается противопоказанием для оперативного лечения. Пациентам

с репликацией вируса гепатита В до операции назначается противовирусная терапия аналогами нуклеозидов (ламивудин, энтекавир и др.) [29, 30, 31]. Репликация вируса гепатита D не рассматривается как противопоказание к выполнению ОТП в связи с тем, что он находится в конкурентных отношениях с вирусом гепатита В, подавляя репликацию последнего. В этом случае пациенты не нуждаются в терапии аналогами нуклеозидов. При отсутствии репликации HBV-инфекции пациент может быть оперирован [32, 33, 34, 35]. Во время и после ОТП в течение 12 месяцев пациенты должны получать иммунопрофилактику против гепатита В (HB Ig). В агепатический период пациенту вводится 10 000 МЕ препарата; в течение 7 последующих дней — по 2000 МЕ, затем — 1 раз в 2 недели по 2000 МЕ [36]. Терапия проводится под контролем уровня HBs-Ab в крови реципиента, который должен быть не менее 100 МЕ/мл, одновременно продолжается терапия аналогами нуклеозидов. Такой подход к ТП у пациентов с ЦП HBV-этиологии позволяет предотвратить инфицирование пересаженной печени в 75-98% случаев.

У пациентов в ЦП HCV-этиологии предотвратить инфицирование пересаженной печени невозможно. Вирус в пересаженную печень попадает во время реперфузии [37]. Все пациенты в послеоперационном периоде проходят через развитие острого гепатита С в сроки от 1 до 2 месяцев [38]. Тяжесть его, а также скорость прогрессирования патологических изменений в пересаженной печени зависят от дооперационного уровня репликации вируса гепатита С, как представлено на рис. 1. [39, 40].

Рисунок 1.
Выживаемость реципиентов после ОТП
в зависимости от уровня дооперационной вiremии



В связи с этим актуальным является отбор реципиентов для проведения дооперационной противовирусной терапии (ПВТ), целью которой является снижение вирусной нагрузки. ПВТ препаратами интерферона на фоне сформированного цирроза печени может вызвать усугубление печеночной недостаточности [41]. В этом случае может потребоваться срочная трансплантация печени. Постоянного наблюдения требуют больные с гепатоцеллюлярным раком на фоне ЦП. Лучшие отдаленные результаты получены у пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), входящих в Миланские критерии [42]:

- 1 узел ГЦР < 5 см в диаметре без сосудистой инвазии;
- не более 3 узлов ГЦР < 3 см в диаметре без сосудистой инвазии.

В то же время Питтсбургские критерии отбора предполагают возможность ОТП при I, II и III A стадиях ГЦР по TNM [43]. Пациенты с ГЦР должны пользоваться приоритетом при поста-



новке в ЛО ОТП ввиду невозможности длительного ожидания операции в связи с прогрессирующим раком. Пациентам с I стадией ГЦР при условии соответствия Миланским критериям присваивается 20 баллов по MELD вне зависимости от расчетных данных; пациентам со II стадией — 24 балла (соглашение 9 конгресса ILTS и 13 конгресс LICAGE, Июль 18-21, Барселона, Испания). Это обеспечивает сокращение времени ожидания пациентами с ГЦР [44].

Пациенты с алкогольным циррозом печени вносятся в ЛО только после 6-месячного осознанного отказа от употребления алкоголя, консультации психиатра и нарколога, позволяющих с большой долей вероятности установить факт полной абстиненции [45, 46]. Несмотря на все предостережения, 10-30% больных возвращаются к употреблению алкоголя после трансплантации печени.

В задачи интенсивной терапии после трансплантации печени операции входят:

1. Адекватная кардиореспираторная поддержка и, по возможности, ранняя экстубация.
2. Коррекция водно-электролитного баланса.
3. Адекватное потребностям парентеральное, а также раннее энтеральное питание.
4. Иммуносупрессия.
5. Профилактика инфекционных осложнений.
6. Мониторинг функции трансплантата.
7. Ранняя активизация больного.
8. Ранняя диагностика общехирургических и специфических для трансплантации печени осложнений.

О нормальной функции печени свидетельствует быстрое восстановление сознания после операции, а также спонтанных дыхательных движений, позволяющие перевести больных на самостоятельное дыхание. Тенденция к тромбоцитопении, гипербилирубинемия, снижение альбумина, холинэстеразы, низкое содержание протеина С, антитромбина III, протромбинового индекса, удлинение тромбинового времени свидетельствуют о дисфункции трансплантата. Уровень цитолитических ферментов (АЛТ, АСТ) в первые трое суток после операции отражает степень ишемических повреждений печени в процессе ее консервации. Уровень АЛТ, АСТ до 1000 ед. свидетельствует о легком ишемически-реперфузионном повреждении печени, 1000-2000 — средней степени тяжести, более 2000 — тяжелом повреждении печени, в большинстве случаев связанном с неудовлетворительным качеством донорского органа, что может потребовать выполнения ретрансплантации печени. Быстрая нормализация вышеупомянутых показателей, отсутствие ацидоза, умеренный метаболический алкалоз, восстановление диуреза являются признаками хорошей функции печени. О функции печени можно объективно судить по индоцианиновому и лидокаиновому тестам. В нашей практике мы предпочитаем метацетиновый дыхательный тест.

Первичное отсутствие функции трансплантата развивается в 5-10% ОТП. Взвешенная оценка качества трансплантата на этапе кондиционирования потенциального донора, а также во время донорской операции определяют во многом успех оперативного вмешательства.

Ежедневно в течение первых двух недель после ОТП проводится комплексное ультразвуковое исследование. Крайне важным является мониторинг концентрации кальциневринных иммуносупрессоров циклоспорина А или Прографа в крови. Нефротоксичность этих препаратов предполагает необходимость точной дозировки их с учетом функции почек, уровня мочевины и креатинина в крови. Базовыми концентрациями циклоспорина в крови в первый месяц после ОТП являются 180-220 ng/l, прографа — 5-20 ng/l.

При олиго- или анурии в первые дни после трансплантации отказываются от использования нефротоксичных препаратов, таких как циклоспорин или такролимус, ограничиваясь гормонами и препаратами микофеноловой кислоты, а также моноклональными антителами. В ряде случаев до восстановления функции почек приходится проводить продленную вено-венозную гемодиализацию.

После трансплантации печени могут развиваться разнообразные осложнения. В ближайшем послеоперационном периоде может развиваться внутрибрюшное кровотечение, истечение желчи из области желчного анастомоза. Нередко возникает кровотечение из острых язв ЖКТ, возможна также перфорация стрессовых язв.

В результате ишемического повреждения донорской печени на этапах кондиционирования донора, а также в процессе ее консервации после включения печени в кровоток, в 5-10% случаев может наблюдаться первичное отсутствие ее функции. Это проявляется прогрессирующей энцефалопатией и печеночно-почечной недостаточностью, метаболическим ацидозом, полиорганной недостаточностью, сепсисом. Без повторной трансплантации в пределах 3-7 дней наступает летальный исход.

Острая почечная недостаточность после ОТП наблюдается у 20% пациентов. Умеренное повышение мочевины и креатинина крови и снижение диуреза, поддающееся терапии мочегонными, не требует активных методов очистки крови. Олигоанурия требует проведения срочной продленной вено-венозной гемодиализации или гемофильтрации, в противном случае может развиться отек легких со всеми вытекающими последствиями.

В первые недели после трансплантации может развиваться острый тромбоз печеночной артерии, что требует неотложной тромбэктомии и реконструкции артериального анастомоза или ретрансплантации в случае развития острого некроза печени. Нарушения артериального кровоснабжения печени сопровождаются стриктурами желчных протоков и желчного анастомоза, что в свою очередь может осложниться холангиогенными абсцессами и билотомами печени. Осложнения со стороны печеночной артерии развиваются у 10% пациентов, билиарные — у 14-19%.

В отдаленные сроки после операции могут возникнуть такие осложнения, как хроническая реакция отторжения, тромбоз печеночной артерии, стриктура желчного анастомоза.

На фоне угнетенного иммунитета повышается частота развития оппортунистических инфекций, рецидивирующая вирусная инфекция (CMV, EBV, HSV). Возможен также рецидив основного заболевания в трансплантате, развитие лимфопролиферативных заболеваний (лимфомы) и злокачественных опухолей различной локализации. Очень редко развивается реакция трансплантата против хозяина.

Реакция отторжения после трансплантации печени развивается в 30-70% случаев. На первых этапах реакции отторжения преимущественно поражаются эпителий желчных протоков и вен и позже в процесс вовлекаются гепатоциты. Лимфоциты типа CD4 и CD8 являются доминирующими клетками, участвующими в реакции отторжения. Реакция отторжения является результатом комплексного взаимодействия клеточных и гуморальных факторов. Пожизненный прием препаратов, подавляющих иммунитет, необходим для подавления клеточного иммунитета хозяина против трансплантата. Современные иммуносупрессоры подавляют различные звенья клеточного иммунитета. Циклоспорин А и такролимус, препараты группы аминогликозидов являются базисными препаратами, они селективно ингибируют синтез IL2, 4, 5, 6 Т лимфоцитами. Стероидные гормоны блокируют антигенпрезентирующие клетки (моноциты и макрофаги) Б, а также экспрессию и клеточные рецепто-

ры цитокинов. Микофенолат мофетил селективно подавляет только активированные лимфоциты. Моноклональные антитела — ОКТ-3 ингибируют CD3+ Т лимфоциты, рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела IgG1 являются антагонистами рецепторов IL-2 и угнетают интерлейкин-2 опосредованную активацию Т-лимфоцитов.

Инфекционные осложнения являются наиболее частыми после реакции отторжения при трансплантации органов, частота их достигает 65%. Нарушения системы защиты у таких больных обусловлена иммуносупрессией, которая предрасполагает к инвазии либо собственной, либо окружающей флорой. В 35% причиной инфекционных осложнений является микст-инфекция, в 16% — бактерии, 8% — вирусы и в 6% — грибы. Частота и характер инфекционных осложнений зависят от варианта трансплантации. При пересадках почек преимущественно отмечается инфекция мочевыводящих путей, при трансплантации печени, поджелудочной железы и тонкой кишки в 5-20% возникает нагноение ран, в 15-20% — внутрибрюшные абсцессы. Микрофлора, вызывающая эти осложнения, представлена разнообразными возбудителями. Это и Gr- аэробы, чувствительные к цефалоспорином 2 и 3 генерации, Gr + бактерии, энтеробактерии, а также нокардии, листерии, легионеллы и микобактерии туберкулеза. В последние годы актуальной стала инфекция, вызванная метицилинутоустойчивыми штаммами стафилококка (MRSI), которые требуют назначения кларитромицина, ванкомицина или линезолида. Необходимо подчеркнуть, что на фоне иммуносупрессии бактериальная инфекция протекает значительно тяжелее и сопровождается большей летальностью, чем у больных без иммуносупрессии. Летальность при внутрибрюшной инфекции достигает 20-90%, пневмонии — 30-50%, а при септическом синдроме — 30-80%.

При тяжелой инфекции необходимо снижение дозировок иммуносупрессоров, открытое ведение гнойных ран, а также дренирование абсцессов. Важным является рациональная многокомпонентная антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия с учетом антибиотикочувствительности микрофлоры.

На фоне угнетенного иммунитета нередко развивается грибковая инфекция. Наиболее частым возбудителем являются грибы группы *sandida* и реже аспергиллы, криптококки, пневмоцисты и прочие. Наиболее частыми областями инвазии являются слизистые и кожные покровы, легкие и головной мозг. Появление налетов и изъязвлений на слизистых, а также дополнительной симптоматики в виде непродуктивного кашля, билатеральных инфильтратов в легких, менингеальной симптоматики у иммуносупрессированных больных должно настораживать в плане грибковой инфекции. При этом необходимо проведение микроскопии и посевов крови, соскобов и смывов со слизистой, постановка реакции латексной агглютинации для выявления антигенов грибов. При признаках церебральной инфекции показано проведение спинномозговой пункции. Основными препаратами при кандидозе являются флюконазол, кансидас и вариконазол. Последние назначаются и с целью профилактики и для лечения тяжелых грибковых инфекций. Курсовая доза, а также суточные дозировки препаратов, зависят от тяжести инфекции и наличия признаков почечной недостаточности.

После трансплантации печени в различные сроки после операции может развиваться вирусная инфекция, которая может явиться следствием инфицирования пациента после операции или реактивацией вирусов.

Реинфекция при трансплантации печени по поводу цирроза печени HBV генеза возникает в 15-20% случаев. Для снижения риска рецидива заболевания во время и после трансплантации печени проводится терапия высокими дозами HBVlg, а также

рекомендуется прием ламивудина. При этом проводится мониторинг титра антител к вирусу в крови пациента.

HCV реинфекция развивается после трансплантации в 98-100% случаев. При этом в 25-45% случаев имеются проявления острого гепатита в трансплантате. В 8-30% реинфицирование приводит в сроки от 3 до 5 лет к циррозу трансплантата. При активной репликации вируса гепатита С, при наличии клинико-морфологических маркеров инфекции показана терапия интерфероном и рибавирином. Герпетическая инфекция требует лечения ацикловиром и цитотексом.

Активная репликация вируса Эбштейна — Барра требует снижения дозировок иммуносупрессоров и назначения противовирусной терапии. Этот вирус может привести к посттрансплантационному лимфопролиферативному заболеванию, такому как лимфома.

Цитомегаловирусная инфекция развивается в 50-70% после трансплантации печени и в большинстве случаев имеет легкую симптоматику: легкое недомогание, миалгия, ринит. Реже развиваются CMV гепатит и пневмония. В большинстве случаев после трансплантации печени необходимо проводить профилактику CMV инфекции ганцикловиром. В последние годы с целью профилактики и лечения при трансплантации печени широко используется таблетированный валганцикловир.

Пути снижения риска инфекции после операции заключаются в строгом соблюдении правил асептики и антисептики, рациональной антибиотикотерапии и иммуносупрессии. Необходимо также регулярный иммунологический, бактериологический, вирусологический и микологический мониторинг, а также стабильная система контроля госпитальной инфекции.

Анализ продолжительности жизни после трансплантации печени свидетельствует о большой эффективности этого вмешательства при большинстве терминальных заболеваний печени. Так, при нехолестатических циррозах печени в течение 1 года живут 86,6% пациентов, 3 года — 77,5%, 5 лет — 71,4%. При холестатических циррозах эти сроки соответственно составляют 90,8%, 84,9% и 81,2%, при билиарных атрезиях у детей — 90,9%, 85,1% и 82,9%, при фульминантной печеночной недостаточности — 79,9%, 71,5% и 68,9%, врожденных нарушениях метаболизма — 90%, 82,4% и 79,5%. 20-летняя продолжительность жизни после трансплантации печени, по данным Института трансплантации им. Томаса Старзла, превышает 40%.

ЛИТЕРАТУРА

1. National Organ Transplant Act of 1984 (NOTA). 42 USC § 274.
2. Rosen H.R., Shackleton C.R., Martin P.: Indications for and timing of liver transplantation. *Med Clin North Am* 80: 1069-1102, 1996.
3. Martin P.: Hepatocellular carcinoma: risk factors and natural history. *Liver Transpl Surg* 4 (suppl): S87-91, 1998.
4. Barbara L., Benzi G., Gaiani S. et al: Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 16: 132-137, 1992.
5. Sheu J.C., Sung J.L., Chen D.S. et al: Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 89: 259-266, 1985.
6. Carithers R.L. Jr: Liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 6: 122-135, 1999.
7. Lucey M.R., Brown K.A., Everson G.T. et al: Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: A report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 3: 628-637, 1997.



8. Krowka M.J., Porayko M.K., Plevak D.J. et al: Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: Case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* 72: 44-53, 1997.
9. Sherman M., Peltekian K.M., Lee C.: Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: Incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 22: 432-438, 1995.
10. Miller W.J., Federle M.P., Campbell W.L.: Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: comparison of CT and sonography in 36 liver transplantation patients. *Am J Roentgenol* 157: 303-306, 1991.
11. Oka H., Tamori A., Kuroki T. et al: Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 19: 61-66, 1994.
12. Sherman M., Peltekian K.M., Lee C.: Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: Incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 22: 432-438, 1995.
13. Isobe H., Imari Y., Sakai H. et al: Subcutaneous seeding of hepatocellular carcinoma following fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Gastroenterol* 17: 350-352, 1993.
14. Runyon B.A., Antillon M.R., Akriavidis E.A. et al: Bedside inoculation of blood culture bottles with ascitic fluid is superior to delayed inoculation in the detection of spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Microbiol* 28: 2811-2812, 1990.
15. Anonymous. Organ Procurement and Transplantation Network-HRSA. Final rule with comment period. *Fed Regist* 1998: 63: 16296-338.
16. Malinchoc M., Kamath P.S., Gordon F.D. et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864.
17. Kamath P.S., Wiesner R.H., Malmchoc M. et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464.
18. Brown R.S., Kumar K.S., Russo M.W. et al. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplant disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transpl* 2002; 8: 278.
19. Desaj N.M., Mange K.C., Crawford M.D. et al. Predicting outcome after liver transplantation of newly derived transplantation: utility of the MODEL FOR END-STAGE LIVER DISEASE and a discrimination function // *Transplantation* 2004. — Vol. 77. — P. 99-106.
20. Showstack J., Katz P.P., Lake J.R. et al. Resource utilization in liver transplantation: effects of patient characteristics and clinical practice. NIDDK Liver Transplantation Database Group. *JAMA* 1999; 28: 1381.
21. Talwalkar J.A., Seaberg E., Kim W.R. et al. Predicting clinical and economic outcomes after liver transplantation using the Mayo primary sclerosing cholangitis model and Child-Pugh score. *Liver Transpl* 2000; 6: 753.
22. Schnitzler M.A., Woodward K.S., Brennan D.C. et al. The economic impact of preservation time in cadaveric liver transplantation. *Am J Transplant* 2001; 1: 360.
23. Reilly J., Mehta R., Teperman L. et al. Nutritional support after liver transplant: A randomised prospective study. *JPEN* 1990; 14: 386-91.
24. Keeffe E.B.: Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol* 90: 201-205, 1995.
25. Vento S., Garofano T., Renzini C. et al: Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 338: 286-290, 1998.
26. Lucey M.R., Brown K.A., Everson G.T. et al: Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: A report of a national conference organized by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 3: 628-637, 1997.
27. Fattovich G., Giustina G., Degos F. et al: Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 112: 463-472, 1997.
28. Serfaty L., Aumaitre H., Chazouilleres O. et al: Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 27: 1435-1440, 1998.
29. Kruger M., Tillmann H., Trautwein C. et al: Famciclovir treatment of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: A pilot study. *Liver Transpl Surg* 2: 253, 1996.
30. Perrillo R., Rakela J., Martin P. et al: Lamivudine for suppression and/or prevention of hepatitis B when given pre/post transplantation. *Hepatology* 26: 260A, 1997.
31. Terrault N., Zhou S., Combs C. et al: Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 24:1327, 1996.
32. O'Grady J., Smith H., Davies S. et al: Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 14: 104, 1992.
33. Ottobrelli A., Marzano A., Smedile A. et al: Patterns of hepatitis delta virus reinfection and disease in liver transplantation. *Gastroenterology* 1991v- 101: P. 1649-1653.
34. Rizzetto M., Ponzetto A., Bonino F. et al: Superimposed hepatitis delta and the effect on viral replication in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1991 3 (suppl): P. 34-41.
35. Samuel D., Muller R., Alexander G. et al: Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 329: 1842, 1993.
36. Feray C., Gigou M., Samuel D. et al: Incidence of hepatitis C in patients receiving different preparations of hepatitis B immunoglobulins after liver transplantation. *Ann Intern Med* 128: 810, 1998.
37. Gane E.J., Portmann B.C., Naoumov N.V. et al: Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 334: 815-820, 1996.
38. Fukumoto T., Berg T., Ku Y. et al: Viral dynamics of hepatitis C early after orthotopic liver transplantation: Evidence for rapid turnover of serum virions. *Hepatology* 24: 1351-1354, 1996.
39. Berenguer M., Ferrell L., Watson J. et al: Fibrosis progression in recurrent hepatitis C virus (HCV) disease: Differences between the U.S. and Europe [abstract]. *Hepatology* 1998 28: 220A.
40. Charlton M., Seaberg E., Wiesner R. et al: Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 28: 823-830, 1998.
41. Feray C., Samuel D., Gigou M. et al: An open trial of interferon alfa recombinant for C after liver transplantation hepatitis: Antiviral effects and risk of rejection. *Hepatology* 22: 1084-1089, 1999.
42. Mazzaferro V. et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular. Carcinomas in patients with cirrhosis // *N. Eng. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — № 11. — P. 693-699.
43. Llovet J., Bruix J., Fuster J. et al: Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: The tumor-node-metastasis classification does **not** have prognostic power. *Hepatology* 27: 1572, 1998.
44. Mazzaferro V., Regalia E., Montalto F. et al: Risk of HBV reinfection after liver transplantation in HBsAg-positive cirrhosis. Primary hepatocellular carcinoma is not a predictor for HBV recurrence. *Liver* 16: 117-122, 1996.
45. Carithers R.L. Jr: Liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 6: 122-135, 1999.
46. Lucey M.R., Brown K.A., Everson G.T. et al: Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: A report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 3: 628-637, 1997.