

Методика формирования и ведения «листа ожидания» трансплантации печени

М.Ш. Хубутия, О.И. Андрейцева, С.В. Журавель, В.А. Гуляев, А.А. Салиенко, А.В. Чжао

Кафедра трансплантологии и искусственных органов МГСМУ

Procedure for drawing up and keeping a liver transplantation waiting list

M.Sh. Khubutia, O.I. Andreitseva, S.V. Zhuravel, V.A. Gulyaev, A.A. Saliyenko, A.V. Chzhao

Department of Transplantology and Artificial Organs, Moscow State Medical University of Dentistry

Experience of Institute of Emergency Medicine n.a. Sklifosovski in management of liver transplantation waiting list is analyzed. International protocols are described and applied to the treatment of 324 pts. with end stage liver diseases. Authors stressed the importance of dynamic evaluation of severity of liver disease as well as treatment of different complications such as resistant ascites, esophageal varicose, encephalopathy and gastrointestinal bleeding. Prophylactics and treatment of viral hepatitis takes important place in the management of liver transplant recipient pts.

Key words: a waiting list, liver transplantation, examinations of recipients, indications for transplantation.

«Лист ожидания» (ЛО) трансплантации печени (ТП) — это формируемый каждым трансплантационным центром динамически обновляемый регистр пациентов, нуждающихся в ТП, прошедших полное обследование по принятой в центре программе, не имеющих противопоказаний к операции, давших письменное информированное согласие на ее проведение. Пациенты, внесенные в ЛО, называются потенциальными реципиентами [1]. Формирование ЛО ТП и ведение пациентов, занесенных в ЛО ТП, являются важным аспектом работы любого трансплантационного центра, от которой напрямую зависит исход ТП. Нами представлена методика формирования ЛО ТП в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, основанная как на международных рекомендациях по обследованию реципиентов, оценке тяжести терминального заболевания печени, класса неотложности выполнения операции, так и на опыте ведения 324 пациентов с различными заболеваниями печени.

Внесение каждого пациента в ЛО ТП (в соответствии с критериями, приведенными ниже), а также оптимальный подбор реципиента для предстоящей ТП обсуждаются на общей конференции врачей трансплантационного центра по представлению специалиста, отвечающего за ведение ЛО ТП.

Перечислим **показания к ТП** (по H.R. Rosen и соавт. [2], с дополнениями).

1. Острая (фульминантная) печеночная недостаточность:
 - острый вирусный гепатит В (в том числе с D-агентом);
 - острый вирусный гепатит С;
 - отравление гепатотоксическими ядами;
 - отравление грибами;
 - острая жировая дистрофия беременных;
 - прочие (в том числе 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:
 - α -1-антитрипсина дефицит;
 - болезнь Вильсона — Коновалова (соматическая и соматоневрологическая формы);
 - тирозинемия;
 - гликогеноз I типа;
 - гликогеноз IV типа;
 - болезнь Ниманна — Пика;
 - sea-blue гистиоцитарный синдром;
 - эритропоэтическая протопорфирия;
 - синдром Криглера — Найяра;
 - гипероксалурия I типа;
 - дефицит энзима цикла мочевины;
 - дефицит С-протеина;
 - семейная гиперхолестеролемия;
 - гемофилия А.
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—5]:
 - гепатоцеллюлярный рак печени (ГЦР);
 - 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 колоректального рака;
 - метастазы карциноида;
 - метастазы злокачественных опухолей прочей локализации.
22. Травмы печени.
 23. Вторичный склерозирующий холангит.
 24. Альвеококкоз.

25. Ретрансплантация (хроническое отторжение, первично не функционирующий трансплантат, болезнь «трансплантат против хозяина» и др.).

К абсолютным **противопоказаниям к ТП** (по R.L. Jr. Carithers [6], M.R. Lucey и соавт. [7]) относят следующие.

Общие:

1. Тяжелое некорригируемое поражение сердца.
2. Тяжелое некорригируемое заболевание легких.
3. Тяжелые сопутствующие заболевания, не корригируемые ТП.

Специфические:

1. Активный алкоголизм.
2. Внепеченочное злокачественное заболевание.
3. Активная ВИЧ-инфекция (СПИД).
4. Внепеченочный сепсис.
5. Непонимание больным характера операции, ее необходимости, риска, а также прогноза и необходимости пожизненного приема иммуносупрессивных препаратов.

Относительным общим противопоказанием считают возраст >55 лет, но следует отметить, что в настоящее время этот критерий исключен из противопоказаний большинства трансплантологических центров.

Относительные специфические противопоказания:

1. Активная репликация HBV.
2. Холангиоцеллюлярный рак печени.
3. Отсутствие психологической поддержки больного со стороны его близких родственников.

Специалистом, который занимается ведением ЛО ТП, на наш взгляд, должен быть квалифицированный терапевт-гепатолог. В его обязанности входит:

- 1) обследование потенциальных реципиентов перед постановкой в ЛО ТП;
- 2) регулярные осмотры и текущее обследование пациентов, занесенных в ЛО ТП;
- 3) коррекция терапии на амбулаторном этапе наблюдения;
- 4) выявление возникающих осложнений течения заболеваний и показаний к госпитализации для проведения поддерживающей терапии;
- 5) ведение «особых» групп пациентов;
- 6) регулярный пересмотр класса неотложности выполнения ТП для каждого конкретного пациента, зарегистрированного в ЛО ТП, на основе определения тяжести состояния по классификациям Child-Pugh и MELD.

Иными словами, в штате каждого трансплантационного центра необходим врач, имеющий текущую информацию о состоянии каждого потенциального реципиента. В противном случае трансплантологи рискуют вызвать на операцию пациента с возникшими противопоказаниями к ней, что может вести к потере дефицитного донорского органа.

Обследование потенциальных реципиентов может проходить как в стационаре, так и амбулаторно, в зависимости от тяжести состояния пациента.

План обследования потенциального реципиента включает следующее.

1. Клинический, биохимический анализы крови, коагулограмма.
2. Группа крови, резус-фактор.
3. Анализ крови на HCVAb, ВИЧ, RW, HBsAg, HBsAb, HBcor IgM, HBcor IgG, HBeAg, HBeAb.
4. При наличии у пациента заболевания HBV- или HCV-этиологии — анализ крови методом полимеразной цепной реакции.
5. Бактериологическое исследование (посевы отделяемого из зева, носа, влагалища; мочи, кала, мокроты) — при наличии подозрения на инфекционный процесс у потенциального реципиента.
6. Рентгенография грудной клетки.
7. Исследование функции внешнего дыхания [8].
8. Электрокардиография (ЭКГ) (эхокардиография — по показаниям).
9. Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости с доплерографией сосудов печени [9].
10. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС).
11. Ирригоскопия (колоноскопия).
12. Радиоизотопное исследование печени (статическая и динамическая скintiграфия).
13. Радиоизотопное исследование почек.
14. Тканевое типирование (HLA).
15. Холангиография прямая или непрямая (по показаниям).
16. Компьютерная томография 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 др.) в зависимости от нозологии.
21. Осмотр анестезиологом трансплантационного центра.
22. Заключение общей конференции врачей отделения трансплантации печени.

Сведения, полученные в результате медицинского обследования, заносятся в ЛО ТП. Необходимо отметить, что ЛО ТП — это динамически обновляемая (по мере получения новой информации об изменении состояния потенциального реципиента) форма учета нуждающихся в ТП пациентов, прошедших полное обследование. ЛО ТП имеет неизменяемую и изменяемую части. К 1-й относятся следующие пункты:

1. Паспортные данные.
 2. Группа крови, резус-фактор.
 3. Антропометрические данные.
 4. Диагноз.
 5. Дата внесения пациента.
 6. Тканевое типирование (HLA).
- Во 2-й части указываются изменяемые параметры:
1. HBsAg, HCVAb.
 2. Вакцинация против гепатита В.
 3. Степень варикозного расширения вен пищевода (методы коррекции).
 4. Операции на органах брюшной полости.
 5. Класс неотложности.
 6. Примечания.

Важным аспектом ведения ЛО ТП является динамическое изменение класса неотложности (см. ниже) у каждого потенциального реципиента. Это необходимо для определения очередности выполнения ортотопической трансплантации печени (ОТП) при появлении донорского органа.

Класс неотложности (UNOS, взрослые, 1997 г.) определяют следующие данные:

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).

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

3. Хроническое заболевание печени, требующее постоянной поддерживающей терапии (Child-Pugh >7 баллов).

4. Временное неактивное (по различным причинам) состояние пациента.

В 2002 г. в США была разработана и стала активно применяться для определения очередности выполнения ТП классификация тяжести состояния MELD (Model for End-Stage Liver Disease). MELD — числовая шкала со значением от 6 до 40 [16]. В отличие от классификации Child-Pugh (1973) в ней отсутствуют субъективные показатели в системе прогноза, такие как выраженность асцита и степень энцефалопатии [17]. Другим достоинством классификации MELD является учет функции почек на основании уровня креатинина. Формула расчета MELD [18]:

$$\text{MELD} = 0,95 \times \text{Ln} (\text{креатинин} [\text{мг/дл}]) + 0,378 \times \text{Ln} (\text{билирубин} [\text{мг/дл}]) + 1,120 \times \text{Ln} (\text{МНО}) + 0,643.$$

Чем больше баллов у пациента по шкале MELD, тем тяжелее его состояние и тем в более неотложной операции он нуждается. При использовании классификации MELD было выявлено: она обладает большой достоверностью при прогнозировании летального исхода в течение 3 мес у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Так, при MELD >35 баллов летальный исход прогнозируется в 80% случаев, от 20 до 34 баллов — в 10–60%, если <8 баллов, пациент переводится в неактивную фазу ЛО ТП [19]. Для учета изменения состояния потенциального реципиента рекомендуется регулярный пересчет баллов по MELD, периодичность пересчета указана в табл. 1.

Работа с пациентами, внесенными в ЛО ТП, включает следующие пункты:

1. Выявление возникающих противопоказаний к ТП.

2. Оценка и коррекция питательного статуса.

3. Динамический инструментальный контроль степени варикозного расширения вен пищевода, своевременное направление пациента на эндоскопическое лигирование варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода.

4. Вакцинация против гепатита В пациентов, не имеющих маркеров HBV-инфекции.

5. Симптоматическое лечение.

6. Психотерапевтическая подготовка пациентов и их родственников к предстоящей операции.

7. Динамическое обследование и изменение класса неотложности ТП для каждого пациента, включенного в ЛО ТП.

8. Ведение «особых» групп пациентов.

9. Вирусологическое обследование, решение вопроса о проведении противовирусной терапии (ПВТ).

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) [20–22].

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

Также необходимо осуществление инструментального контроля за степенью варикозного расширения вен пищевода. Следует стремиться к тому, чтобы ЭГДС у пациентов, внесенных в ЛО ТП, выполнялась группой врачей-эндоскопистов, имеющих опыт оценки степени варикозного расширения вен пищевода и угрозы развития кровотечения из ВРВ пищевода, а также опыт эндоскопических вмешательств на таких венах. При необходимости пациента госпитализируют и ему выполняют эндоскопическое лигирование ВРВ пищевода или решается вопрос о необходимости оперативного лечения (гастротомия, прошивание ВРВ пищевода и кардиального отдела желудка, эмболизация желудочных вен и др.). Периодичность выполнения ЭГДС обычно определяет врач-эндоскопист при очередном осмотре пациента. В случае развития пищеводно-желудочного кровотечения (ПЖК) из ВРВ пищевода пациента экстренно госпитализируют в хирургическое отделение, проводится остановка кровотечения путем постановки зонда-обтуратора (зонда Блейкмора). После остановки кровотечения решается вопрос об эндоскопическом лигировании, склерозировании ВРВ пищевода или оперативном лечении.

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 1-й; 3-я инъекция — через 21 день после 2-й). В случае если

Таблица 1. Режим пересчета баллов по шкале MELD

Баллы	Частота пересчета	Давность лабораторных исследований
25 и более	Каждые 7 дней	48 ч
24–19	Каждый месяц	7 дней
18–12	Каждые 3 мес	14 дней
11 и менее	Каждые 12 мес	30 дней

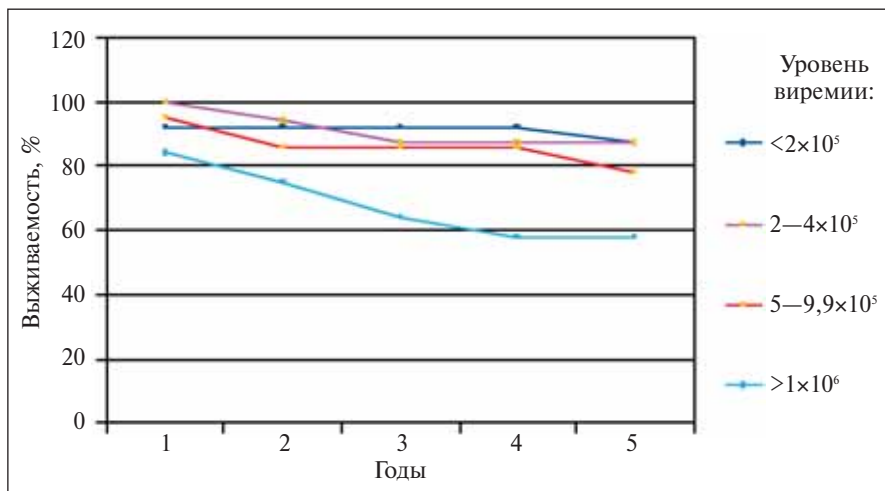


Рис. 1. Зависимость выживаемости реципиентов после ОТП от уровня дооперационной вирусемии

пациенту не выполнена ОТП в течение года, определяем уровень HBsAb и решаем вопрос о 4-й инъекции через 12 мес после первой [24, 25].

Большинство пациентов, внесенных в ЛО ТП, получают симптоматическое лечение амбулаторно под контролем гепатолога трансплантационного центра. При неэффективности поддерживающего амбулаторного лечения, возникновении показаний к интенсивной терапии больные госпитализируются.

Для проведения психотерапевтической подготовки пациентов и их родственников к предстоящей операции целесообразно ввести в штат отделения психолога. Однако в большинстве случаев этим вынужден заниматься гепатолог, отвечающий за ведение ЛО ТП. В связи с этим он должен владеть полной информацией о ТП — ее характере, технических аспектах, возможных осложнениях, послеоперационной иммуносупрессивной терапии и др. В отделении ТП больным должны предоставлять в печатном виде краткую информацию о всех вопросах, связанных с предстоящей операцией. При возникновении у пациента вопросов врач-гепатолог, отвечающий за ведение ЛО ТП, должен от-

ветить на них. Мы придерживаемся следующих принципов:

- пациенту необходимо давать полную информацию о предстоящей операции, ее сложности, возможности осложнений и неблагоприятного исхода, необходимости пожизненной иммуносупрессивной терапии после ТП;
- пациент должен быть информирован о том, что в случае благоприятного исхода ТП он сможет вернуться к активной жизни (работать, заниматься спортом, рожать детей, вести обычный образ жизни с небольшими ограничениями);
- пациента нельзя уговаривать на операцию, он должен сам понимать необходимость ее выполнения;
- отсутствие такого понимания пациентом следует расценивать как противопоказание к ТП.

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

Пациенты с ЦП HBV- и HCV-этиологии подлежат тщательному вирусологическому мониторингованию до ТП в связи с тем, что после операции велика вероятность возврата инфекции в пересаженной печени с быстрым ее прогрессированием на фоне медикаментозной иммуносупрессии [26]. Это может вести к быстрому 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 больных с заболеваниями HCV-этиологии. Так, при ЦП HBV (±HDV) -этиологии наличие активной репликации вируса гепатита В служит противопоказанием к оперативному лечению. Пациентам с наличием репликации вируса гепатита В до операции назначается ПВТ аналогами нуклеозидов (ламивудин, энтекавир и др.) [29—31]. Репликация вируса гепатита D не рассматривается как противопоказание к выполнению ОТП. При наличии у пациента с ЦП HBV-этиологии коинфекции вирусом гепатита D, последний, как правило, выступает в роли агента, подавляющего репликацию вируса гепатита В. В этом случае пациенты не нуждаются в терапии аналогами нуклеозидов. При отсутствии репликации HBV-инфекции больной может быть оперирован [32—35]. Во время и после ТП в течение 12 мес пациенты должны получать в целях иммунопрофилактики инфицирования печеночного трансплантата вирусом гепатита В специфический иммуноглобулин против гепатита В (HB Ig). Интраоперационно в течение агепатического периода пациенту вводится 10 000 МЕ препарата; в течение 7 последующих дней — по 2000 МЕ, затем — 1 раз в 2 нед по 2000 МЕ [36]. Терапия проводится под контролем уровня HBsAb 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 в 75—98% случаев позволяет предотвратить инфицирование пересаженной печени.

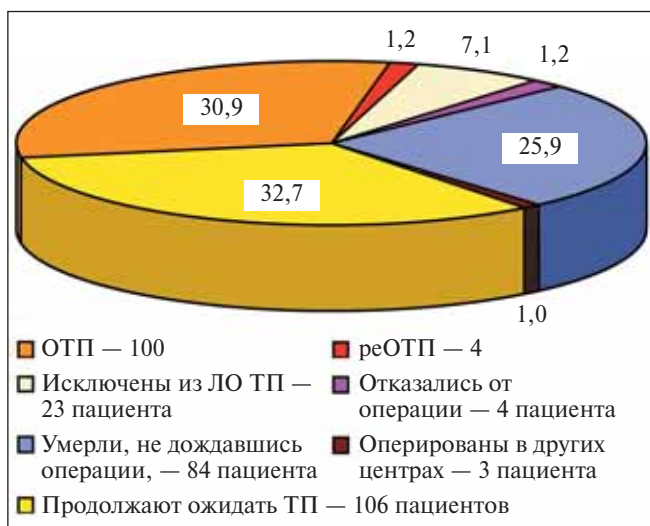


Рис. 2. Статус (в %) пациентов, внесенных в ЛО ТП Центра ТП НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

У пациентов с ЦП HCV-этиологии предотвратить инфицирование пересаженной печени невозможно. Попадание вируса в пересаженную печень происходит интраоперационно во время венозной реперфузии [37]. У всех пациентов в послеоперационном периоде развивается острый гепатит С в сроки от 1 до 2 мес [38]. Тяжесть его, а также скорость прогрессирования патологических изменений в пересаженной печени зависят от дооперационного уровня репликации вируса гепатита С (рис. 1) [39, 40].

В связи с этим актуально проведение дооперационной ПВТ с целью снижения вирусной нагрузки. Дооперационная ПВТ является сложной проблемой, так как у пациентов с ЦП лечение препаратами интерферона может вести к нарастанию печеночной недостаточности [41]. В этом случае возникнет вопрос неотложного выполнения ТП. В связи с этим мы относимся осторожно к назначению ПВТ пациентам с ЦП HCV-этиологии, внесенным в ЛО ТП. Как правило, эти больные получают ПВТ после операции.

Пристального наблюдения заслуживает группа больных с опухолями печени на фоне ЦП. Согласно международным стандартам в ЛО ТП могут быть внесены пациенты с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), соответствующие Миланским критериям [42]:

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

По модифицированной системе TNM Питтсбургского университета в ЛО ТП могут быть внесены пациенты с I, II, IIIA стадиями [43]. Эти больные должны пользоваться приоритетом при постановке в ЛО ТП ввиду большой вероятности прогрессирования опухоли и декомпенсации ЦП. Пациентам с I стадией ГЦР присваивается 20 баллов по шкале MELD независимо от расчетных данных; пациентам

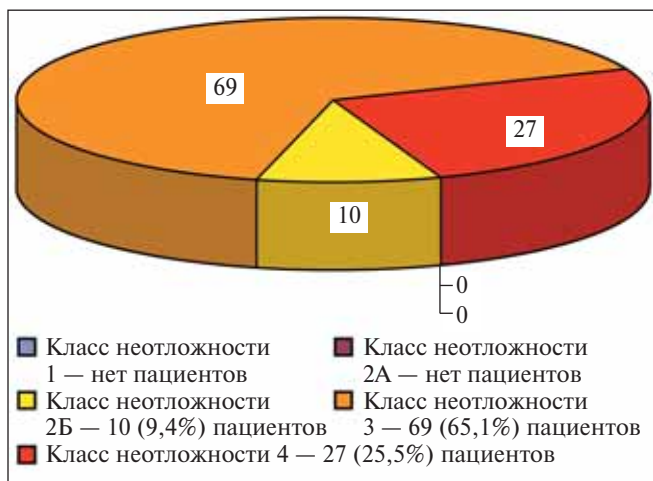


Рис. 3. Распределение пациентов в ЛО ТП Центра ТП НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского по классу неотложности

Таблица 2. Причины летальных исходов больных, внесенных в ЛО ТП

Причина смерти	Количество наблюдений (% от числа всех включенных в ЛО ТП)
Печеночная недостаточность	38 (11,7%)
ПЖК из ВРВ пищевода	21 (6,5%)
Нарастающая печеночная недостаточность вследствие ПЖК	11 (3,4%)
Сепсис	4 (1,2%)
Внутрибрюшинное кровотечение вследствие разрыва опухоли печени	3 (0,9%)
Разрыв аневризмы селезеночных сосудов	2 (0,6%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	2 (0,6%)
Перфорация толстой кишки	1 (0,3%)
Острая толстокишечная непроходимость (заворот сигмовидной кишки)	1 (0,3%)

со II стадией — 24 балла. Это позволяет сократить время ожидания больным ГЦР и добиться хороших ближайших и отдаленных результатов лечения [44].

Пациенты с алкогольным ЦП вносятся в ЛО ТП только после 6-месячной абстиненции, консультации психиатра и нарколога [45, 46]. В то же время это не исключает возможность возвращения пациента к своим пристрастиям после успешной операции.

За время работы (с мая 1999 г. по февраль 2009 г.) Московского городского Центра трансплантации печени —

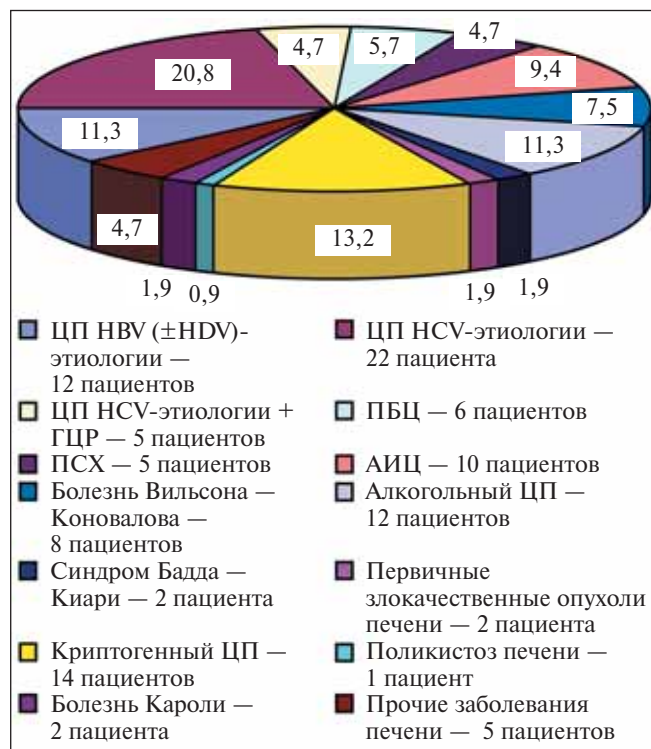


Рис. 4. Распределение (в %) пациентов в ЛО ТП Центра ТП НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского по нозологии (n=106)

МГЦТП, расположенного на базе НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, в ЛО ТП было внесено 324 пациента. За этот период времени было выполнено 104 ОТП. Всего оперировано 100 (30,9%) пациентов, в том числе 4 (1,2%) — повторно (ретрансплантации), 2 — сочетанные ТП и почки, 1 — трансплантация правой доли печени. За это время 23 (7,1%) пациента были исключены из ЛО ТП, 4 (1,2%) отказались от операции, 84 (25,9%) — умерли, не дождавшись операции, 3 (1%) были оперированы в других центрах. В настоящее время 106 (32,7%) пациентов ожидают ТП (рис. 2).

Основными причинами смерти пациентов, включенных в ЛО ТП, было прогрессирование печеночной недостаточности, ПЖК из ВРВ пищевода, а также нарастающая печеночная недостаточность вследствие перенесенного ПЖК (табл. 2).

Распределение пациентов по классам неотложности в ЛО ТП Центра представлено на рис. 3.

Характер заболеваний у пациентов, ожидающих ТП, отражен на рис. 4.

Заключение

Формирование ЛО требует комплексного обследования пациентов, динамической оценки степени тяжести состояния и класса неотложности выполнения ТП. В ряде случаев необходима госпитализация пациентов для лечения развивающихся в процессе ожидания осложнений, таких как желудочно-кишечное кровотечение, резистентный асцит, анемия, энцефалопатия. Важным представляются вакцинация пациентов, а при необходимости и ПВТ. Целенаправленная комплексная терапия пациентов, внесенных в ЛО, позволяет снизить летальность в результате декомпенсации и осложнений основного заболевания.

Частные вопросы ведения отдельных групп пациентов, внесенных в ЛО ТП, планируется отразить в следующих публикациях.

Л И Т Е Р А Т У Р А

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* 1996;80:1069—102.
3. Martin P. Hepatocellular carcinoma: risk factors and natural history. *Liver Transplantant Surgery* 1998;4(suppl)1998;87—91.
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* 1992;16:132—7.
5. Sheu J.C., Sung J.L., Chen D.S. et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985;89:259—66.
6. Carithers R.L.Jr. Liver transplantation. *Liver Transplant Surgery* 1999;6:122—35.
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 Transplant Surgery* 1997;3:628—37.
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 Clinic Proceedings* 1997;72:44—53.
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* 1995;22:432—38.
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* 1991;157:303—6.
11. Oka H., Tamori A., Kuroki T. et al. Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994;19:61—6.
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* 1995;22:432—8.
13. Isobe H., Imari Y., Sakai H. et al. Subcutaneous seeding of hepatocellular carcinoma following fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:350—2.
14. Runyon B.A., Antillon M.R., Akriviadis 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* 1990;28:2811—2.
15. Anonymous. Organ Procurement and Transplantation Network—HRSA. Final rule with comment period. *Fed Register* 1998;63:16296—338.
16. Malinchoc M., Kamath P.Q., 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 pre-transplant disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transplant* 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;77:99—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;281:1381.
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 Transplant* 2000;6:753—8.
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. Keefe E.B. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol* 1995;90:201—5.
25. Vento S., Garofano T., Renzini C. et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *New Engl J Med* 1998;338:286—90.
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 Transplant Surgery 1997;3:628—37.
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* 1997;112:463—72.
 28. Serfaty L., Aumaitre H., Chazouilleres O. et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:1435—40.
 29. Kruger M., Tillmann H., Trautwein C. et al. Famciclovir treatment of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: A pilot study. *Liver Transplant Surgery* 1996;2:253.
 30. Perrillo R., Rakela J., Martin P. et al. Lamivudine for suppression and/or prevention of hepatitis B when given pre/post transplantation. *Hepatology* 1997;26:260A.
 31. Terrault N., Zhou S., Combs C. et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology* 1996;24:1327.
 32. O'Grady J., Smith H., Davies S. et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1992;14:104.
 33. Ottobrelli A., Marzano A., Smedile A. et al. Patterns of hepatitis delta virus reinfection and disease in liver transplantation. *Gastroenterology* 1991;101:1649—53.
 34. Rizzetto M., Ponzetto A., Bonino F. et al. Superimposed hepatitis delta and the effect on viral replication in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991;3(suppl): 34—41.
 35. Samuel D., Muller R., Alexander G. et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *New Engl J Med* 1993;329:1842.
 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 Inter Med* 1998;128:810.
 37. Gane E.J., Portmann B.C., Naoumov N.V. et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *New Engl J Med* 1996;334:815—20.
 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* 1996;24:1351—4.
 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* 1998;28:823—30.
 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* 1999;22:1084—9.
 42. Mazzaferro V. et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular. Carcinomas in patients with cirrhosis. *New Engl J Med* 1996;334:693—9.
 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* 1998;27:1572.
 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* 1996;16:117—22.
 45. Carithers R.L. Jr. Liver transplantation. *Liver Transplant Surgery* 1999;6:122—35.
 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 Transplant Surgery* 1997;3:628—37.

Поздняя дисфункция трансплантированной почки: морфологическая структура, критерии диагностики

Е.С. Столяревич, Н.А. Томилина

ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов, кафедра нефрологии ФПО МГМСУ

Late grafted kidney dysfunction: morphological structure, criteria for diagnosis

E.S. Stolyarevich, N.A. Tomilina

Research Institute of Transplantology and Artificial Organs, Department of Nephrology, Faculty of Postgraduate Education, Moscow State Medical University of Dentistry

Grafted kidney abnormalities include a wide spectrum of diseases that differ in their nature, mechanisms of development, and rates of progression. In the early period after renal transplantation, the most important cause of graft dysfunction remains to be acute rejection that results from a recipient's immunological response to a donor's transplantation antigens and develops with the activation of both cellular and humoral immune responses. In the late periods, one of the main causes of late graft losses is chronic graft dysfunction, the morphological substrate of which is progressive nephrosclerosis. The development of graft nephrosclerosis is generally associated with the combined effects of a large variety of both immune and nonspecific factors; however, the morphological features make it possible to identify the preponderance of this or that mechanism in its origin and, in this connection, individual nosological entities. The latter include chronic rejection, calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity, and nephrosclerosis caused by rejection-unassociated conditions, such as ischemic-reperfusion lesion, obstructive nephropathy, viral graft damage, etc. Moreover, as more time elapses after renal allotransplantation (RAT), there is a higher incidence of recurrent and de novo diseases, the most common types of which are IgA-nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis, membranous nephropathy, diabetic nephropathy, etc. Puncture biopsy using immunofluorescence and electron microscopy is the gold standard of the diagnosis of graft kidney abnormalities since only the morphological verification of the diagnosis permits adequate immunosuppressive therapy, by improving the long-term results of RAT. The paper presents diagnostic criteria and morphological features of different types of renal graft diseases.

Key words: renal graft diseases, rejection, nephrosclerosis, nephrotoxicity of calcineurin inhibitors, recurrent glomerulonephritis