Национальные клинические рекомендации:

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

| МКБ-10: K70.3 / K74.3 / K7 | 4.4 / K74.5 / K74.6 / C22 / | ' Q44.2 / Q44.5 / Q44.6 / Q44.7 / |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| | E80 / E74.0 / D13.4 | |

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

Год пересмотра (частота пересмотра): 2016 (каждые 3 года)

ID:

URL:

Оглавление

| Ключевые слова | 3 |
|----------------------------------------------------------------|----|
| Список сокращений | 4 |
| Термины и определения | 7 |
| Краткая информация | 8 |
| 1.1. Определение | 8 |
| 1.2. Этиология и патогенез | 8 |
| 1.3. Эпидемиология | 10 |
| 1.4. Кодирование по МКБ-10 | 10 |
| 1.5. Классификация | 11 |
| 1.6. Показания и противопоказания к трансплантации печени | 13 |
| Диагностика | 15 |
| 2.1. Жалобы, анамнез жизни и заболевания | 15 |
| 2.2. Стандартный физикальный осмотр | 15 |
| 2.3. Лабораторные анализы | 15 |
| 2.4. Инструментальная диагностика | 16 |
| 2.5. Иная диагностика | 16 |
| Лечение | 17 |
| 3.1. Консервативное лечение | 17 |
| 3.2. Хирургическое лечение | 19 |
| 3.3. Иное лечение | 24 |
| Реабилитация | 43 |
| Профилактика и диспансерное наблюдение | 47 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи | 55 |
| Список литературы | 56 |
| Приложение А1. Состав Рабочей группы | 58 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций | 59 |
| Приложение А3. Связанные документы | 61 |
| Приложение Б. Алгоритм ведения пациента | 63 |
| Приложение В. Информация для пациента | 64 |

Ключевые слова

Трансплантация печени, трансплантация печени у детей, цирроз печени, терминальная стадия заболеваний печени, врожденные заболевания печени, АВО-несовместимая трансплантация печени, гепатоцеллюлярная карцинома, опухоли печени, рак печени, техника трансплантации печени, кава-квальный анастомоз, восстановление афферентного кровотока, билиарная реконструкция, осложнения трансплантации печени, послеоперационный период после трансплантации печени.

Список сокращений

АД – артериальное давление;

АИГ – аутоиммунный гепатит;

АЛТ – аланинаминотрансфераза;

АСТ – аспартатаминотрансфераза;

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода;

ВЭБ – водно-электролитный баланс;

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза;

ГД – гемодиализ;

ГКС – глюкокортикостероиды;

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома;

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание;

ДНК (DNA) – дезоксирибонуклеиновая кислота;

ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение;

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;

ИВЛ – искусственная вентиляция легких;

ИМТ – индекс массы тела;

ИФН – интерферон;

КЩС – кислотно-щелочное состояние;

ЛДГ – лактатдегидрогеназа;

МАА – макроагрегированный альбумин;

МНО – международное нормализованное отношение;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография;

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени;

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит;

НПВ – нижняя полая вена;

НПР – неблагоприятные побочные реакции;

ОПН – острая почечная недостаточность;

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция;

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;

ОТП – ортотопическая трансплантация печени;

```
ПБЦ – первичный билиарный цирроз;
```

ПСХ – первичный склерозирующий холангит;

ПТВ – протромбиновое время;

ПТИ – протромбиновый индекс;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

РНК – рибонуклеиновая кислота;

СД – сахарный диабет;

СЗП – свежезамороженная плазма;

СКФ – скорость клубочковой фильтрации;

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита;

СОЭ – скорость оседания эритроцитов;

СРБ – С-реактивный белок;

ТП – трансплантация печени;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

ХБП – хроническая болезнь почек;

ХВГС – хронический вирусный гепатит С;

ХПН – хроническая почечная недостаточность;

ЦВК – центральный венозный катетер;

ЦМВ (CMV) – цитомегаловирус;

ЧДД – частота дыхательных движений;

ЧСС – частота сердечных сокращений;

ЩФ – щелочная фосфатаза;

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия;

ЭКГ – электрокардиография;

ЭМОЛТ – эритроцитарная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами;

Эхо-КГ – эхокардиографическое исследование;

анти-HLA – антитела против антигенов системы HLA;

CTP – шкала Child- Turcotte-Pugh;

EBV – вирус Эпштейна-Барр;

HAV – вирус гепатита А;

HBV – вирус гепатита В;

HCV – вирус гепатита С;

HEV – вирус гепатита Е;

HSV – вирус простого герпеса;

HZV – вирус опоясывающего герпеса (герпеса зостер);

HLA – лейкоцитарный антиген человека;

IgG – иммуноглобулин G;

MARS – молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система;

MELD – шкала Model for End-stage Liver Disease;

MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк;

RAI – rejection activity index (индекс активности отторжения);

 SpO_2 – сатурация кислорода.

Термины и определения

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

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

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

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

Краткая информация

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

1.1. Определение

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

Пол: любой

Фаза: компенсация/декомпенсация, острая

Вид медицинской помощи:

Условия оказания медицинской помощи: стационарно

Форма оказания медицинской помощи: плановая; неотложная; экстренная

1.2. Этиология и патогенез

Фульминантная печеночная недостаточность

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

Терминальная стадия хронических диффузных заболеваний печени

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

Гепатит С

Пациенты с некоррегируемой печеночно-клеточной недостаточностью в исходе хронического гепатита С должны быть направлены на трансплантацию печени (II-C). При сохраняющейся до трансплантации виремии реинфекция трансплантата неизбежна. Хотя у

большинства реципиентов гепатит С протекает с минимальными клиническими проявлениями несмотря на высокую вирусную нагрузку, в некоторых случаях в течение первых лет после трансплантации развивается быстро прогрессирующий фиброз и цирроз[4]. При возможности лечение HCV инфекции должно проводится до трансплантации печени (II-C). Лечение возвратной HCV инфекции после ОТП должно проводиться под наблюдением трансплантолога, по строгим показаниям, с осторожностью из-за высокого риска развития побочных эффектов (II-B).

Гепатит В

Пациенты с циррозом печени в исходе хронического гепатита В должны получать противовирусную терапию по согласованию с центром трансплантации (II-C). Не рекомендуется использовать интерфероны [5] из-за высокого риска декомпенсации цирроза печени (II-B). Всем пациентам после трансплантации печени должна проводится противовирусная профилактика и/или терапия (I-B).

Аутоиммунный гепатит

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

Алкогольный цирроз печени

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

Первичный билиарный цирроз печени

У взрослых пациентов трансплантация печени по поводу первичного билиарного цирроза(ПБЦ) выполняется в 10,9% случаев [3], первичного склерозирующего холангита (ПСХ)— 9,9%. Трансплантация печени – единственный радикально эффективный метод лечения больных с печеночной недостаточностью при первичном билиарном циррозе, циррозе печени в исходе ПСХ (II-В). Все пациентам, страдающим воспалительными заболеваниями кишечника необходимо регулярное проведение колоноскопии до и после ОТП с целью раннего выявления колоректального рака (II-С).

Нарушения метаболизма на фоне врожденных дефектов развития гепатоцита:

Болезнь Вильсона-Коновалова

Ургентная трансплантация печени — единственная эффективная мера при фульминантной печеночной недостаточности в результате болезни Вильсона-Коновалова (II-C). При циррозе печени в исходе болезни Вильсона- Коновалова трансплантация печени показана в случае декомпенсированного цирроза печени при отсутствии ответа на патогенетическое лечение (II-C).

Очаговые образования печени

Лучшие отдалённые результаты отмечены при фиброламеллярном варианте ГЦК, гепатобластоме, а также метастазах нейроэндокринных опухолей. Доброкачественные опухоли, поражающие всю печень (гемангиоматоз, печёночно-клеточная аденома, узловая фиброзная гиперплазия) относятся к редким показаниям к трансплантации. Показания к трансплантации печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы обычно ограничивается так называемыми Миланскими критериями (один опухолевый узел не более 5 см в диаметре или 2-3 узла, каждый из которых не более 3 см в диаметре, отсутствие признаков сосудистой инвазии и отдаленных метастазов). Соблюдение этих критериев позволяет рассчитывать на удовлетворительные отдаленные результаты пятилетнюю выживаемость 50-70%, менее 10% рецидивов. При соблюдении критериев Калифорнийского Университета Сан- Франциско(UCSF) — одиночный узел менее 6,5 см в диаметре или не более трех узлов до 4,5 см каждый, но не более 8 см в общей сумме, 5-летняя выживаемость составляет 50% [7,8]. Трансплантация печени противопоказана при холангиокарциноме из-за высокой вероятности рецидива (II-B).

1.3. Эпидемиология

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

1.4. Кодирование по МКБ-10

К70.3 – Алкогольный цирроз печени;

- К74.3 Первичный билиарный цирроз печени;
- К74.4 Вторичный билиарный цирроз печени;
- К74.5 Билиарный цирроз печени неуточненный;
- К74.6 Другой и неуточненный цирроз печени;
- С22.0 Печеночноклеточный рак печени;
- Q44.2 Атрезия желчных протоков;
- Q44.5 Другие врожденные аномалии желчных протоков;
- Q44.6 Кистозная болезнь печени;
- Q44.7 Другие врожденные аномалии печени;
- Е80.4 Синдром Жильбера;
- Е80.5 Синдром Криглера-Найяра;
- Е74.0 Болезни накопления гликогена;
- D13.4 Доброкачественное новообразование других и неточно обозначенных органов пищеварения (внутрипеченочных желчных путей).

1.5. Классификация

Терминальная стадия хронических диффузных заболеваний печени:

- ❖ токсические (в т.ч. алкогольной этиологии);
- ***** аутоиммунные и др.;
- ❖ вирусные;
- преимущественно холестатические поражения:
 - первичный билиарный цирроз;
 - > первичный склерозирующий холангит;
 - > вторичный билиарный цирроз;
 - > болезнь Кароли;
 - > билиарная атрезия;
 - несиндромальная билиарная гипоплазия;
 - > дуктопения (в т.ч. синдром Алажилль);
 - прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз І ІІІ типов (в т.ч. болезнь и синдром Байлера) и др.
- сосудистые заболевания, приводящие к нарушению функции печени и/ или развитию синдрома портальной гипертензии:
 - > синдром Бадда-Киари;

вено-окклюзивная болезнь.

Нарушения метаболизма на фоне врожденных дефектов развития гепатоцита:

- ❖ заболевания, клинически проявляющиеся тяжелым поражением печени:
 - > болезнь Вильсона-Коновалова;
 - > дефицит альфа1-антитрипсина;
 - > идиопатический гемохроматоз;
 - ➤ наследственная тирозинемия;
 - > муковисцидоз;
 - > протопорфирия;
 - ➤ галактоземия;
 - > гликогенозы 1 и 4 типов;
 - > болезнь Гоше 1 типа;
 - > синдром Криглера-Найяра I типа.
- заболевания, при которых генетический дефект, вызывающий аномальное функционирование печеночных клеток, не влияет на структуру и функцию самой печени, но приводит к разнообразным нарушениям со стороны других органов и систем:
 - первичная гипероксалурия 1 типа;
 - дефицит протеина C;
 - > нарушения цикла мочевины;
 - > семейная гиперхолестеринемия;
 - **»** гемофилия A и B и др.

Острая печеночная недостаточность:

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

Очаговые образования печени:

- **❖** злокачественные:
 - > гепатоцеллюлярная карцинома;
 - > холангиокарцинома;
 - ➤ гепатобластома;
 - > саркома и др.
- **ф** доброкачественные:
 - гепатоцеллюлярная аденома;
 - > инфантильная гемангиоэндотелиома;
 - > цистаденома и др.
- паразитарные (альвеококкоз).

Ретрансплантации печени:

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

1.6. Показания и противопоказания к трансплантации печени

Показания к трансплантации печени:

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

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

Абсолютные противопоказания:

- СПИД;
- внепечёночное распространение злокачественных опухолей;
- активная внепеченочная инфекция (туберкулез и другие);
- активный алкоголизм;

• психические заболевания, исключающие регулярный прием иммунодепрессантов.

Относительные противопоказания:

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

Диагностика

2.1. Жалобы, анамнез жизни и заболевания

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

Степень доказанности: С

2.2. Стандартный физикальный осмотр

Стандартный осмотр реципиента, включая сердечно-сосудистую, дыхательную, мочеполовую системы, опорно-двигательный аппарат.

- 1. Консультации врачей специалистов в стационаре: терапевта, гастроэнтеролога, анестезиолога-реаниматолога. Степень доказанности: С.
- 2. Консультации врачей-специалистов: эндокринолога, нефролога, инфекциониста, уролога.

Степень доказанности: С.

2.3. Лабораторные анализы

Для подтверждения этиологии, определения тяжести заболевания, определения СКФ; вирус гепатита В, гепатита С, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, ВИЧ;

клинический анализ крови (количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, определение лейкоцитарной формулы, уровень гемоглобина);

биохимический анализ крови (определение уровня общего билирубина и его фракций, общего белка и альбумина, глюкозы, холестерина, креатинина, мочевины, активности щелочной фосфатазы, гамма-ГТ, АСТ, АЛТ, уровня кальция, фосфора, железа);

коагулограмма (уровень фибриногена, антитромбина-III, плазминогена, протромбиновый индекс, АЧТВ);

исследование кислотно-щелочного состояния, газового и электролитного состава крови;

определение группы крови и резус-фактора;

вирусологические исследования (маркеры гепатитов В, С, ВИЧ, ПЦР ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр); реакция Вассермана;

иммунологическое обследование: HLA-типирование (определение антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II классов; проводится как реципиентам, так и

потенциальным родственным донорам), перекрестная лимфоцитотоксическая проба с кровью потенциальных родственных доноров.

2.4. Инструментальная диагностика

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

2.5. Иная диагностика

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

Лечение

3.1. Консервативное лечение

Предоперационная подготовка реципиентов детского возраста перед AB0несовместимой трансплантацией печени

Всем детям – потенциальным реципиентам печени – в предоперационном периоде проводится консервативная терапия, лечение и профилактика осложнений основного заболевания, а также лечение сопутствующих заболеваний, санация очагов инфекции. Во всех случаях с профилактической целью назначается гастропротективная терапия (блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов); в случае выявления эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и/или появления признаков желудочно-кишечного кровотечения гастропротективная терапия должна быть усилена (ингибиторы протонной помпы, антациды). При отсутствии противопоказаний пациенты получают урсодезоксихолевую кислоту 25-30 мг/кг/сут. Также, в зависимости от клинической картины и результатов проведенного комплексного обследования, при наличии показаний назначается антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, инфузионная, заместительная трансфузионная (в т.ч. свежезамороженная плазма, растворы альбумина, отмытые эритроциты), диуретическая (спиронолактон, фуросемид, диакарб) терапия, коррекция водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия, а также гипогликемии; симптоматическая терапия.

Важно отметить, что во всех случаях, когда рассматривается вариант АВОнесовместимой трансплантации, коррекция коагулопатии реципиентам должна проводиться с использованием свежезамороженной плазмы только группы AB(IV), а одногруппными эритроцитами. Трансфузии анемии только отмытыми тромбоконцентрата не следует проводить даже при выраженной тромбоцитопении в связи с невозможностью полного отделения тромбоцитарной массы от плазмы.

При развитии тяжелой нейтропении или агранулоцитоза (на фоне гиперспленизма) проводятся инъекции филграстима. Пациентам с диуретикорезистентным асцитом должен быть выполнен лапароцентез. При появлении признаков печеночной энцефалопатии назначается L-орнитина L-аспартат (гепа-мерц), по показаниям проводится альбуминовый диализ (МАRS-терапия). Из прочих экстракорпоральных методов детоксикации может быть использован плазмаферез (при наличии повышенных титров антигрупповых антител либо положительного результата перекрестной лимфоцитотоксической пробы с донором), а также постоянная низкопоточная вено-венозная гемодиафильтрация (при развитии ОПН на фоне гепаторенального синдрома).

Всем пациентам за 3 суток до трансплантации (а при наличии показаний – раньше) назначается деконтаминация ЖКТ с целью профилактики диссеминации кишечной микрофлоры (гентамицин, метронидазол, нистатин, бактериофаг, ванкомицин, нифуроксазид per оз в различных комбинациях в зависимости от результатов бактериологических исследований).

Десенсибилизирующая подготовка реципиентов к ABO-несовместимой трансплантации

Всем реципиентам не реже, чем 1 раз в неделю, необходимо проводить исследование уровня группоспецифических антител: агглютининов α/β и иммунных анти-A/B антител (Puc. 1).

Допустимыми рекомендуется считать титры естественных антигрупповых антител не более 1:8, иммунных — не более 1:4. В случаях, когда уровень антител умеренное превышает целевые значения (до 1:32) и состояние реципиента позволяет не выполнять трансплантацию в экстренном порядке, возможно проводить динамическое мониторирование титров антител на фоне ежедневной трансфузии СЗП АВ(IV).

Далее, в случаях, когда, несмотря на трансфузионную терапию, титры антител превышают допустимые значения, либо при необходимости быстрой подготовки реципиента (при наличии ургентных показаний к трансплантации), либо в случае исходно высоких значений антител (более 1:32), реципиентам показано проведение плазмафереза с полным замещением объема циркулирующей плазмы свежезамороженной плазмой AB(IV) – до элиминации избытка антител. Целесообразность введения ритуксимаба перед трансплантацией оценивается индивидуально в каждом конкретном случае, с учетом рисков инфекционных осложнений и наличия цитопении.



Рисунок 1. Алгоритм подготовки детей к ABO-несовместимой трансплантации печени (C3П – свежезамороженная плазма)

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

После подтвержденной клиническими и лабораторными методами санации всех очагов инфекции, за 14-20 суток до планируемой даты трансплантации детям однократно проводится внутривенная инфузия ритуксимаба 375 мг/м². Введение препарата предваряется премедикацией (глюконат кальция, тавегил, метилпреднизолон 15 мг в/в, нурофен-сироп per os), учитывая частое развитие нежелательных реакций на его введение (лихорадка, озноб, высыпания на коже). Ввиду вызываемого ритуксимабом существенного иммуносупрессивного эффекта с профилактической целью параллельно необходимо назначать или 3-компонентную антибактериальную, также противогрибковую и противовирусную терапию в сочетании с охранительным режимом (максимально возможная изоляция, ношение маски и т.д.). Далее проводится курс плазмафереза с полным замещением объема циркулирующей плазмы свежезамороженной плазмой AB(IV) – до достижения целевого уровня группоспецифических антител, который необходимо контролировать после каждого сеанса.

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

3.2. Хирургическое лечение

Собственно оперативное вмешательства начинается с двухстороннего субкостального разреза, дополненного срединным разрезом до мечевидного отростка. При выполнении доступа требуется соблюдение тщательного гемостаза, ввиду наличия обширной развитой сети подкожных вен.

Хирургическое вмешательство у реципиента включает в себя следующие этапы:

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

Удаление пораженной печени в большинстве случаев представляет собой наиболее трудоемкий этап. В случае опухолевых поражений печени это связано с выраженной гепатомегалией. В случаях же цирроза, несмотря на значительное уменьшение размеров печени, гепатэктомия усложняется наличием венозных коллатералей в связках печени и ее

воротах, наличием спаек, а также изменением обычных топографо-анатомических отношений в верхнем отделе брюшной полости и, нарушениями свертывающей системы крови.

Рассечение связочного аппарата начинают с круглой и серповидной связок. Затем пересекаются левая треугольная и левая венечная связки.

Следующей составляющей этапа гепатэктомии является диссекция печеночнодвенадцатиперстной связки, при этом выделение воротной вены и печеночной артерии предусматривает полное освобождение от околососудистой ткани, тогда как при выделении желчного протока скелетирование последнего нежелательно. Доступ к элементам печеночно- двеннадцатиперстной связки может быть крайне сложен. Изоляции элементов могут мешать увеличенные лимфатические узлы, содержащие множественные венозные и лимфатические коллатерали, спайки после перенесенных оперативных вмешательств.

Общий желчный проток с окружающей клетчаткой пересекается. Собственная печеночная артерия выделяется до паренхимы. Она или ее долевые ветви должны быть лигированы как можно дистальнее. Проксимально артерия мобилизуется до желудочнодвеннадцатиперстной с выделением последней и взятием на держалку. Воротная вена склелетируется с подведением турникета.

После мобилизации элементов печеночно-двеннадцатиперстной связки рассекают правую венечную связку и мобилизуют правую долю печени. Данная манипуляция в условиях выраженного фиброза, развития венозных коллатералей, в особенности при уменьшении размеров печени представляет значительные трудности и нередко осложняется диффузным кровотечением из паренхимы печени.

После описанных манипуляций становится доступной позадипеченочный отдел НПВ. Дальнейшие действия зависят от избранной техники имплантации печени «классической» или Piggyback.

Классическая техника ортотопической трансплантации печени

Позадипеченочный отдел нижней полой вены мобилизуется на всем протяжении ретрокавального пространства: от почечный вен до диафрагмы. Ключевым моментом является выделение и пересечение правой надпочечниковой вены, впадающей непосредственно в нижнюю полую вену. После подготовки нижней полой вены пережимается воротная и полая вены (проксимально и дистально), выполняется гепатэктомия. Формируются анастомозы нижней полой вены донорской печени и реципиента проксимально и дистально и анастомоз воротной вены. Для поддержания

гемодинамики традиционно использовалось обходное вено-венозное шунтирование. Для этого до гепатэктомии канюлируется воротная вена, предварительно подготовленные левая бедренная и подмышечная вены. Кровь от нижней половины тела и органов брюшной полости с помощью насоса направляется в верхнюю полую вену. Обходное вено-венозное шунтирование может применяться на начальных этапах освоения трансплантации печени (II-B)

Texника Piggyback

Данный вариант подразумевает сохранение кровотока по нижней полой вене, отделение печени от позадипеченочного отдела НПВ. Пересечение связки НПВ по Макиисні является ключевым моментом мобилизации позадипеченочного отдела НПВ, особенно в той ситуации, когда гипертрофированная хвостатая доля (І сегмент) окружает НПВ. Все мелкие печеночные вены, дренирующие хвостатую долю, и добавочные правые печеночные вены раздельно лигируются и пересекаются по направлению снизу вверх до уровня основных печеночных вен Таким образом, нижняя полая вена реципиента сохраняется на всем протяжении. Производится пережатие печеночных вен и воротной вены. Выполняется гепатэктомия без пережатия нижней полой вены. Устья печеночных вен объединяются, формируется анастомоз с надпеченочным отделом НПВ донорской печени. Подпеченочный отдел НПВ трансплантата ушивается. В некоторых случаях правая печеночная вена расположена каудально, что делает невозможным вовлечение ее в шов. В этом случае последнюю обходят циркулярно и пересекают между двумя зажимами, затем ушивают стороны НПВ непрерывным швом нитью Prolene 5/0. В то же время пересечение правой печеночной вены позволяет отвести печень влево и провести безопасную изоляцию средней и левой печеночных вен.

Методика Piggyback с формированием анастомоза по типу «бок в бок»

Вариантом методики Piggyback, предложенным Belghiti является формирование анастомоза по типу «бок в бок» между ретропеченочным отделом НПВ реципиента и трансплантата. Производят предварительную подготовку НПВ трансплантата: ушиваются проксимальный и дистальный отдел полой вены донорской печени. После продольного частично пережатия полой вены реципиента максимально широко рассекается ее передняя стенка. Соответственно этому рассекается задняя стенка НПВ трансплантата, выполняется формирование анастомоза. В течение кавальной реконструкции трансплантат перфузируется 400мл 5% или 10% раствора альбумина. Приступают к анастомозу воротной вены, которая предварительно максимально укорачивается. После окончания портального анастомоза снимаются зажимы с нижней полой и воротной вен, начинается

реперфузия трансплантата. Кровотечение по линии анастомозов останавливается дополнительными швами. Артериальный анастомоз может быть выполнен в различных вариантах, в зависимости от состояния сосудов донора и реципиента, а также предпочтений хирурга. Наиболее часто артерия трансплантата на уровне чревного ствола анастомозируется с артерией реципиента на уровне гастродуоденальной артерии. В некоторых случаях использование артерии реципиента для анастомоза не представляется возможным (малый диаметр, доминирующая правая печеночная артерия из системы верхней брыжеечной артерии, изменения стенки сосуда после эндоваскулярных вмешательств). В этом случае может быть использована селезеночная артерия трансплантата. Альтернативным вариантом является использование подвздошных сосудов донора или сосудистого протеза и анастомоз с инфраренальным отделом аорты. Имплантация печени завершается билиарной реконструкцией. Наиболее предпочтительна При невозможности холедохо-холедохостомия без дренирования. использования собственного протока следует выполнить холедохоеюностомию. Операция завершается тщательным гемостазом и дренированием брюшной полости.

Хирургическая техника родственной ортотопической трансплантации левого латерального сектора печени

Донору выполняется левосторонняя латеральная секторэктомия. На основании принципов хирургии живых родственных доноров и необходимости получить жизнеспособный трансплантат с приемлемым анатомическим вариантом кровоснабжения и желчеоттока, основными задачами при операции у донора являются:

- минимизация кровопотери при сохранённом кровоснабжении печени в период разделения паренхимы;
- сокращение времени тепловой ишемии трансплантата;
- получение пригодных для последующей реконструкции участков сосудов (левой печёночной вены, левой ветви воротной вены и левой печёночной артерии).

Операция у детей раннего возраста имеет ряд особенностей ввиду маленьких размеров брюшной полости ребёнка и проявлений основной болезни: гепатомегалии, спленомегалии, а также портальной гипертензии. Факторами, осложняющими операцию, могут быть последствия перенесённого ранее оперативного вмешательства.

После пересечения связочного аппарата печени, мобилизации над-, подпечёночных и ретропечёночного отделов нижней полой вены и диссекции на протяжении элементов печёночно-двенадцатиперстной связки приступают к собственно гепатэктомии, которая включает:

- лигирование и пересечение долевых печёночных артерий;
- пережатие воротной вены сосудистым зажимом над областью слияния верхней брыжеечной и селезёночной вен;
- пережатие подпечёночного (над устьями почечных вен), затем надпечёночного отделов нижней полой вены;
- отсечение печени острым путём по паренхиме над нижней полой веной с оставлением на ней небольшого фрагмента;
- продольное рассечение остатка печени над нижней полой веной;
- прецизионное лигирование, клипирование и пересечение коротких вен, дренирующих преимущественно I сегмент и следующих к нижней полой вене от правой доли печени.

Методика имплантации левого латерального сектора печени

После скелетизации и проверки герметичности нижней полой вены приступают к наложению сосудистых анастомозов. При наложении гепатико-кавального анастомоза необходимо создание широкого соустья путём объединения устий печёночных вен реципиента с последующим рассечением нижней полой вены в нисходящем направлении, таким образом создается треугольный дефект последней высотой 2,5-3 см, адекватный сформированному устью левой печёночной вены трансплантата. Анастомоз накладывается непрерывным швом нитью PDS 5/0 или 4/0. Следующим накладывается порто-портальный анастомоз непрерывным швом нитью PDS 6/0. Завершение портальной реваскуляризации позволяет осуществить реперфузию трансплантата путём поочерёдного снятия зажимов:

- с надпечёночного отдела нижней полой вены;
- с воротной вены;
- с подпечёночного отдела нижней полой вены.

После выполнения гемостаза, следующего за реперфузией, в основном заключающегося в коррекции герметичности гепатикокавального анастомоза и дефектов стенки нижней полой вены, приступают к артериальной реконструкции. Принимается решение о выборе уровня печёночной артерии реципиента для анастомозирования с левой долевой печёночной артерией трансплантата. Анастомоз накладывается атравматической нерассасывающейся нитью Prolene 7/0. Для увеличения просвета анастомозируемых сосудов прибегают к продольному рассечению соответствующих стенок артерий трансплантата и реципиента.

Сосудистые анастомозы необходимо формировать при оптическом 3-х кратном увеличении операционного поля.

Билиарную реконструкцию выполняют путем наложения гепатикоеюноанастомоза с выключенной по Ру петлей тощей кишки. Диаметр протока трансплантата может быть увеличен за счет продольного рассечения его стенки. Дренирование желчных путей при выполнении билиарной реконструкции нецелесообразно.

Операция завершается тщательным гемостазом и дренированием брюшной полости.

3.3. Иное лечение

Мониторинг пациентов после трансплантации печени в раннем послеоперационном периоде

- 1. Мониторинг:
 - ЭКГ ежечасно, запись на ленту 1 р/сут с последующим описанием в отделении функциональной диагностики;
 - Пульсоксиметрия постоянно;
 - Частота дыхания постоянно;
 - Диурез катетер Фолея со стерильным мочеприемником для измерения почасового диуреза;
 - Контроль отделяемого из дренажей, учет отделяемого по каждому дренажу в отдельности;
 - Учет отделяемого по назогастральному зонду;
 - Температура тела постоянно.
- 2. Контроль показателей газового и электролитного состава крови, кислотнощелочного равновесия каждые 3 часа;
- 3. Контроль показателей тканевого метаболизма каждые 3 часа: уровень лактата, содержание глюкозы в плазме крови;
- 4. Общий анализ крови (подсчет форменных элементов крови, уровень гемоглобина, гематокрита) один раз в сутки в течение 14 дней, далее при благоприятном течении послеоперационного периода 2 раза в неделю;
- 5. Биохимическое исследование крови (билирубин (общий + прямой), АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТ, ЩФ, мочевина, креатинин, холестерин) один раз в сутки в течение 14 дней, затем два раза в неделю;

- 6. Показатели коагулограммы (время свертывания крови, протромбиновый индекс, МНО, агрегационная способность тромбоцитов, фибриноген, антитромбин III, протеин С) один раз в сутки в течение 14 дней, затем два раза в неделю;
- 7. Контроль титров группоспецифических антител, проводится в течение первой недели после трансплантации ежедневно, далее 1 раз в 1-2 дня.С 3-й недели после операции, при условии гладкого течения послеоперационного периода, определение титров антигрупповых антител проводится дважды в неделю. С 4-й недели после операции и до выписки пациентов, перенесших трансплантацию от АВО-несовместимого донора, из стационара достаточным можно считать определение группоспецифических антител 1 раз в неделю (при отсутствии эпизодов их повышения);
- 8. Ежедневные микробиологические исследования крови в течение 7 суток, затем в течение 7 суток 2 раза в неделю;
- 9. Определение концентрации иммуносупрессивных препаратов. В течение 14 суток ежедневно, далее не менее 2 раза в неделю;
 - 10. УЗИ ежедневно 1-2р/сут в течение 14 суток;
 - 11. Рентгенография органов грудной клетки 1-2 раза в неделю первые 2-3 недели;
 - 12. КТ по показаниям.

Терапия в раннем послеоперационном периоде

Протокол лечения пациента включает в себя назначение антибактериальных и противогрибковых препаратов, спазмолитиков и протекторов слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

Антибактериальная профилактика

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

Противогрибковая терапия

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

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

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

Гепарин по показаниям. Далее переход на низкомолекулярные гепарин.

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

Чрезвычайно важно строго следить за водным и коллоидным балансом. Отдельного внимания требует волемический статус пациента: асцит, жидкость в плевральных полостях, отеки, анасарка, ЦВД. Вес, объем введенной (выпитое, кристаллоиды) и выведенной жидкости (моча, рвота, желчь, неучитываемые потери — 500 мл/сут при отсутствии лихорадки), окружность живота на уровне пупка, ЦВД должны фиксироваться каждое утро. Коллоидный баланс учитывает потери по дренажам брюшной полости (асцит), грудной полости и замещение их с помощью белковых субстанций (препараты крови, в т.ч. СЗП, альбумин).

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

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

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

Обследование при лихорадке неясного генеза

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

- 3 посева крови с промежутками по 20 минут и посев из катетера на аэробную и анаэробную флору;
- Посев отделяемого из дренажей, цитология;
- ПЦР CMVDNA;
- Посевы мочи, мазков с поверхностей ран, мокроты, слюны, желчи, отделяемого дренажей, кала (клостридии);
- при наличии асцита пункция с цитологическим анализом и посевом асцитической жидкости.

Пункционная биопсия

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

Начальная иммуносупрессивная терапия после трансплантации печени

Уровень иммуносупрессии должен быть одновременно достаточным для того, чтобы предотвратить отторжение с одной стороны, и минимальным, чтобы не вызывать развитие токсичности с другой [10].

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

Трансплантат печени менее подвержен отторжению (II-B) и требует менее интенсивной иммуносупрессии по сравнению с другими органами (II-B).

- возможность трансплантации печени при положительной реакции crossmatch или при ABO-несовместимости;
- отсутствие значимого влияния совпадения по HLA-антигенам на результат трансплантации;
 - крайне редкие наблюдения сверхострого отторжения;
 - полное восстановление функции после перенесенного тяжелого отторжения;
- отсутствие негативного влияния острого отторжения на отдаленный результат и изкая частота хронического отторжения;
- развитие толерантности, допускающей полную отмену иммуносупрессии у некоторых больных.

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

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

полиорганная недостаточность, лейкопения и тромбоцитопения, инфекция, неврологические нарушения).

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

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

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

«Бесстероидные» протоколы определяются как те, в которых вообще не используются глюкокортикоиды, или же используются только в интраоперационном и ближайшем послеоперационном периоде (не более 7 дней). Применение «бесстероидных»

протоколов, демонстрируя сопоставимую частоту развития отторжения и меньшие частоту и агрессивность инфекционных осложнений по сравнению со «стероидными» протоколами, находит все большее число сторонников.

Теоретические преимущества исключения глюкокортикоидов:

- отсутствие зависимости от глюкокортикоидов у пациентов, не подвергавшихся воздействию этих препаратов;
- устранение всех потенциальных побочных эффектов с момента пересадки печени;
- отсутствие отрицательного воздействия на естественный процесс индукции толерантности.

«Бесстероидные» протоколы в большей степени применяются в рамках схем иммуносупрессивной терапии на основе такролимуса (Табл. 1, 2). Монотерапия такролимусом является эффективным способом как начальной, так и поддерживающей иммуносупрессивной терапии при трансплантации печени у взрослого контингента пациентов, и бесстероидный статус может быть достижим даже без усиления индукционной иммуносупрессии (Табл. 3).

Таблица 1. Протокол трехкомпонентной иммуносупрессии с индукцией после трансплантации печени

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

Таблица 2. «Бесстероидный» протокол двухкомпонентной иммуносупрессии с индукцией после трансплантации печени

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

Таблица 3. Протокол монотерапии такролимусом с индукцией после трансплантации печени

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

Особенности начальной иммуносупрессии у детей

Иммуносупрессивная терапия (стандартная схема) включает в себя:

- Инфузию базиликсимаба 10 мг в/в интраоперационно и на 4-е послеоперационные сутки;
- Инфузию метилпреднизолона 10 мг/кг в/в интраоперационно перед портальной реперфузией трансплантата с дальнейшим пятикратным уменьшением дозировки с 1-х послеоперационных суток и далее снижением на 5 мг ежедневно до 15-25 мг/сут (в зависимости от массы тела). В такой дозировке метилпреднизолон вводится ежедневно в течение 2-3 недель, пока энтеральное питание ребенка не расширится до полного объема по возрасту, после чего пациент переводится на пероральный прием 2 или 4 мг метилпреднизолона 1 раз в сутки в утренние часы;
- Прием такролимуса с конца 4-х послеоперационных суток в начальной дозе 0,1-0,2 мг/кг/сут внутрь с дальнейшей коррекцией дозировки в зависимости от сывороточной концентрации препарата, а также артериального давления, уровня

сывороточной мочевины, креатинина, наличия или отсутствия признаков инфекционных осложнений. Целевая концентрация такролимуса в течение первого полугодия после трансплантации составляет 7-12 нг/мл, далее – 6-10 нг/мл;

- При наличии показаний, не ранее 3-й недели после трансплантации, после нормализации функции ЖКТ и купирования исходной цитопении, к терапии могут быть добавлены микофенолаты: микофеноловая кислота 900 мг/м 2 или микофенолата мофетил 1200 мг/м^2 .
 - Показания к назначению микофенолатов:
 - перенесенный криз отторжения трансплантата;
- признаки недостаточности иммуносупрессии на фоне адекватной сывороточной концентрации такролимуса;
- целесообразность поддержания низкой концентрации такролимуса по причине сопутствующих заболеваний (неврологических заболеваний и/или поражения почек).

Ингибиторы кальциневрина

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

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

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

Циклоспорин с начала 70-х годов являлся основным ингибитором кальциневрина и широко использовался при трансплантации различных органов. С появлением такролимуса циклоспорин уступил ему место в большинстве протоколов иммуносупрессии при трансплантации печени. Но он может быть назначен в некоторых ситуациях, в основном, при непереносимости или манифестации нейротоксичности такролимуса или наличии грубых исходных неврологических нарушений (например, при болезни Вильсона–Коновалова, сахарном диабете).

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

Микофенолаты назначаются при восстановлении перистальтики. Суточная дозе — 2000 мг микофенолата мофетила или 1440 мг микофенолофой кислоты. Это удается не более чем у половины реципиентов. Доза должна быть редуцирована при лейкопении менее 4×10^9 кл/л или тромбоцитопении менее 100×10^9 кл/л От включения этих препаратов в схему иммуносупрессии следует временно воздержаться при исходном количестве лейкоцитов менее 3000 кл/мкл и тромбоцитов менее 60 000 кл/мкл. Лейко- и тромбоцитопения часто наблюдаются в первые дни после операции в связи с исходным гиперспленизмом, массивной кровопотерей и гемотрансфузией, применением

экстракорпоральных методов. Использование микофенолатов в составе начальной иммуносупрессии позволяет снизить дозы ингибиторов кальциневрина или временно их отменить, сохраняя и улучшая тем самым функцию почек (II-C). Использование микофенолатов с ингибиторами кальциневрина в ряде протоколов полностью исключает использование глюкокортикоидов. Добавление микофенолатов может быть особенно полезно пациентам с более высоким риском отторжения, таким как молодые пациенты, подвергающиеся трансплантации печени по поводу фульминантной печеночной недостаточности и пациенты с аутоиммунным поражением печени.

Отторжение после трансплантации печени

При современных схемах иммуносупрессии частота острого клеточного отторжения составляет не более 30% в первые 12 мес. после трансплантации [10,11]. Как правило, оно подавляется усилением иммуносупрессии, и случаи потери трансплантата в результате острого отторжения в настоящее время встречаются весьма редко.

Отторжение пересаженной печени может развиваться на любых сроках и должно быть заподозрено при развитии дисфункции трансплантата, проявляющейся клинически (асцит, желтуха, гепатомегалия, кожный зуд, лихорадка) или только биохимическими отклонениями. Дифференциальный диагноз проводится между следующими состояниями (Табл. 4).

Таблица 4. Дифференциальная диагностика при отторжении трансплантата

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

При исключении других причин клиническими, лабораторными и инструментальными методами диагноз отторжения должен быть обязательно подтвержден морфологически по результатам пункционной биопсии трансплантата (Табл. 5,6).

Таблица 5. Гистологические критерии острого отторжения трансплантата печени

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

Таблица 6. Индекс активности отторжения (RAI – rejection activity index).

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

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

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

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

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

Профилактика инфекции при трансплантации печени

Изоляция пациента обязательна только в случае лейко- (менее $1 \times 10^9/\pi$) и/или нейтропении (менее $0.5 \times 10^9/\pi$) или активной инфекции С. difficile или MRSA. Тем не менее, не рекомендуется посещение пациента более чем 2-3 родственниками, контакты с

маленькими детьми, людьми с вирусными, кожными, респираторными заболеваниями [12].

Профилактика инфекции

Профилактика инфекции после трансплантации печени может проводится в двух режимах [12]

1. Стандартная - обычный риск

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

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

Профилактика системной бактериемии

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

«Обычный риск»

Препараты первого ряда: цефалоспорины III поколения в/в, в первый день 1,5 г 3 раза в сутки, затем в зависимости от функции почек. При СКФ >20 мл/мин доза не меняется, при СКФ10-20 мл/мин 1,5 г 2 раза в сутки, при СКФ 0-10 мл/мин 1,5 г в сутки.

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

При «Высоком риске» препарат для антибиотикопрофилактики применяют согласно локальным рекомендациям эпидеомиолога. При наличии активной инфекции на момент трансплантации необходимо продлить и модифицировать антибиотикотерапию

(бактериологические анализы до операции, посевы желчи, перфузата, асцитической жидкости). Далее, при восстановлении перистальтики, расширении диеты рекомендуется применение пробиотиков (лакто-, бифидобактерии), пребиотиков (пищевые волокна) для уменьшения количества энтерококков и грибов Candida в составе кишечной флоры.

Профилактика микозов

«Обычный риск»

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

«Высокий риск»

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

Продолжительность: 7 дней, включая день операции.

Профилактика вирусной инфекции

- CMV (цитомегаловирус)

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

- Ганцикловир внутривенно в профилактической дозе. Назначается в период использования центрального венозного доступа.
- Валганцикловир— внутрь. Дозировка зависит от СКФ: >60 мл/мин 900 мг 1 раз в сутки, 40-60 мл/мин 450 мг 1 раз в сутки, 25-40 мл/мин 450 мг через день, 10-25 мл/мин 450 мг 2 раза в неделю. Принимать во время еды для увеличения биодоступности.
- Вирус простого герпеса (HSV, HerpesSimplex), вирус ветряной оспы (HZV, HerpesZoster) Профилактика проводится только тем пациентам, которые не получали профилактику ЦМВ- инфекции. Ацикловир, в дозах определяемых скоростью клубочковой фильтрации: >20 мл/мин 400 мг 2 раза в сутки, <20 мл/мин 200 мг 2 раза в сутки. Доза снижается при развитии побочных эффектов: нейротоксичности, гастроэнтерологических симптомов, лейкопении. Продолжительность 2 месяца с 7 дня после ОТП. При контакте серонегативного реципиента с больным ветряной оспой необходимо назначение иммуноглобулина против вирусаН.zoster.

3. Вирус гепатита В

HBsAg-негативным, anti-HBs - негативным кандидатам на трансплантацию печени крови необходима вакцинация на этапе листа ожидания [13]. Вакцинацию рекомендуется проводить как можно раньше, поскольку эффективность ее гораздо ниже на стадии декомпенсации цирроза печени.

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

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

Диагностика и лечение инфекции после трансплантации печени

Пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию, необходимо назначать антибиотикопрофилактику при проведении (II-B):

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

Обследование при развитии лихорадки:

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

Даже «банальные» инфекции опасны для иммунокомпрометированных пациентов после трансплантации и занимают значительную долю в структуре трети смертности [12,14]. Бактериальные инфекции развиваются у трети реципиентов. Факторами риска развития инфекционных осложнений являются: анастомоз по Ру, СМV-инфекция донора, продолжительность операции, наличие билиарного стеноза. Значительно увеличивается риск развития оппортунистической инфекции при дисфункции трансплантата.

Диагностическая схема при развитии лихорадки после трансплантации печени.

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

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

Эмпирическая антибактериальная терапия

Выбор препарата при наличии признаков интоксикационно-воспалительного синдрома.

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

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

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

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

Лечение ЦМВ-инфекции

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

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

Диагностика: ПЦР ЦМВ ДНК.

Дополнительно к критериям ЦМВ-инфекции необходимы гистологические доказательства ЦМВ- болезни («тканевая инвазия» или «поражение органов»). При положительном цитологическом, культурологическом исследовании бронхо-альвеолярного лаважа должны присутствовать клинические, рентгенологические признаки

пневмонии. Часто после трансплантации печени развивается ЦМВ-гепатит. Кроме того ЦМВ-инфекция может индуцировать развитие других оппортунистических инфекций.

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

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

Вальцит обладает большей биодоступностью чем цимевен, поэтому предпочтительным является применение вальцита.

Реабилитация

Поддерживающая иммуносупрессия после трансплантации печени

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

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

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

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

Сиролимус и эверолимус ингибируют рост ряда опухолей, в частности, гепатоцеллюлярной карциномы, что делает их применение особенно привлекательным после трансплантации печени по поводу онкологических заболеваний. Несмотря на то, что некоторые первоначальные исследования показали, что ингибиторы mTOR могут использоваться в качестве основных препаратов с целью элиминации ингибиторов кальциневрина, сегодня данные препараты применяются в комбинации с последними в низких дозах для уменьшения нефротоксичности. Основные ограничения к применению данных препаратов в ранние сроки после трансплантации печени включают нарушение заживления раны и развитие артериального тромбоза. Их не рекомендуется вводить в схему иммуносупрессии ранее 2-го месяца после трансплантации. Данные по влиянию ингибиторов mTOR на рецидив ХВГС пока недостаточны, хотя продемонстрированы их антифибротические свойства in vitro.

Иммуносупрессия у реципиентов печени и функция почек

Реципиенты печени имеют исходный и возрастающий со временем риск нарушения функции почек [15]. Эта проблема усугубляется расширением показаний к трансплантации у реципиентов с высоким индексом по шкале MELD. Острая и хроническая нефротоксичность представляет собой негативную сторону иммуносупрессии с применением ингибиторов кальциневрина. Современные стратегии по преодолению токсичности последних включают снижение их дозы или полную отмену с переходом на режимы, в основе которых лежат ингибиторы mTOR или микофенолаты. Согласно многочисленным данным эта стратегия приводит к улучшению почечной функции у значительного числа реципиентов печеночного трансплантата (II-B).

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

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

Альтернативной стратегией при минимизации или элиминации ингибиторов кальциневрина является конверсия на ингибиторы mTOR с микофенолатами или без них. При этом улучшение почечной функции наблюдается у 25–43% пациентов. Эти результаты поддерживают идею о подборе индивидуализированного, модифицированного специально под состояние конкретного пациента, нефропротективного иммуносупрессивного режима, в котором функция почек играет очень важную роль в принятии решения.

Минимизация назначения глюкокортикоидов при трансплантации печени

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

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

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

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

- 1. Иммуносупрессия, даже минимальная, чрезвычайно важна (I-A);
- 2. Токсичность, вне зависимости от ее типа (нефро- и нейро- и др.) указывает на избыточность иммуносупрессии (I-B);
- 3. При многокомпонентном протоколе нельзя менять дозы двух иммунодепрессантов одновременно;
- 4. Лечение различных осложнений супрессии (артериальной гипертензии, гиперурикемии, гиперхолестеринемии и т.д.) нужно начинать с уменьшения иммуносупрессии, а не с назначения дополнительных препаратов. Необходимо избегать назначения большого числа дополнительных препаратов, поскольку полипрагмазия уменьшает комплаентность пациента по отношению к иммуносупрессии;

- 5. При гепатите C не нужно менять умеренную иммуносупрессию. При тяжелой реактивации гепатита C модификация также не требуется;
- 6. Каждое значительное изменение иммуносупрессии должно быть согласовано с центром трансплантации (I-A).

Профилактика и диспансерное наблюдение

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

С течением времени риск отторжения трансплантата уменьшается. Уже к 90 дню после ОТП потребность в иммуносупрессии существенно снижается. Иногда спустя несколько лет развивается так называемая иммунологическая толерантность (состояние, при котором отсутствует иммунный ответ на антигены трансплантата без применения иммунодепрессантов). Но большинство реципиентов принимает иммуносупрессивные препараты постоянно, что связано с известными негативными последствиями, такими как увеличение риска бактериальной, вирусной и грибковой инфекции; метаболические новообразования, В пострансплантационное нарушения, TOM числе лимфопролиферативное заболевание [16]. Развивающаяся артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, ожирение и подагра зачастую требуют приема дополнительной терапии [17]. Ведущими внепеченочными причинами заболеваемости и смертности являются сердечно-сосудистые заболевания и почечная недостаточность. Согласно американскому регистру через 5 лет после ОТП у 18% больных развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН), через 10 лет -у 25%. Возврат исходного заболевания: гепатита С, первичного билиарного цирроза (ПБЦ), первичного склерозирующего холангита (ПСХ), аутоиммунного гепатита (АИГ), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) также увеличивает заболеваемость и смертность. Манифестация исходного заболевания в сочетании с осложнениями иммуносупрессивной терапии порой значительно снижают качество жизни многих реципиентов трансплантата печени. Стремление к снижению иммуносупрессии, профилактика возврата основного заболевания, контроль метаболических осложнений - три необходимых условия для превращения хирургического успеха в продолжительную здоровую жизнь.

Иммуносупрессия

Назначение и изменение иммуносупрессии реципиентам печени может проводится только экспертами в этой области (II-A). Не существует одного универсального протокола

иммуносупрессии для всех пациентов. Выбор иммуносупрессивного препарата проводится с учетом многочисленных факторов, таких как:

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

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

Позднее отторжение

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

Сопутствующие заболевания после трансплантации печени

Необходимо избегать инсоляции для профилактики онкологических заболеваний кожи (I- A).В период наиболее высокого уровня иммуносупрессии необходимо избегать

людных мест(I-B). Реципиентам необходимо избегать контактов с животными (I-B), применять репелленты для профилактики трансмиссивных заболеваний(I-A). Для женщин репродуктивного возраста нужно разъяснить необходимость контрацепции (I-A).

Заболевания почек

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

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

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

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и ХБП у реципиентов печени также, как и в общей популяции [18]. Целевой уровень артериального давления — 130/80 мм.рт.ст. При отсутствии контроля АД, в первую очередь должны быть даны рекомендации по модификации образа жизни. В качестве антигипертензивной терапии после ОТП могут быть эффективными блокаторы кальциевых каналов, которые противодействуют вазоконстрикторному эффекту ингибиторов кальциневрина. При наличии сахарного диабета, ХБП и протеинурии

препаратами выбора являются ингибиторы $A\Pi\Phi$, блокаторы рецепторов ангиотензина и ингибиторы ренина(I-A).

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

Гиперлипидемия

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

Онкологические заболевания

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

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

Иммуносупрессия и беременность

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

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

Перед планированием беременности необходимо рассмотреть режим иммуносупрессии. Все иммунодепрессанты проникают через плаценту, но наибольшим тератогенным эффектом обладают ингибиторы mTOR: сиролимус, эверолимус и

микофеноловая кислота, особенно при приеме на ранних сроках беременности. Наиболее безопасным считается такролимус. Циклоспорин и преднизолон также могут использоваться в случае необходимости (I- В). Планирование, конверсия иммуносупрессии, ведение и мониторинг во время беременности должны проводится только под руководством эксперта (I-A).

Инфекционные заболевания

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

В качестве профилактики инфекционных заболеваний рекомендуется вакцинация, в частности ежегодная вакцинация от гриппа(I-B). Однако, всем реципиентам печеночного трансплантата необходимо избегать живых противовирусных вакцин(I-A).

Особенности лечения пациентов после трансплантации печени при различной этиологии заболевания печени

HBsAg – позитивные больные: HBV и HDV-инфекция

Всем HBsAg – позитивным больным на дотрансплантационном этапе, вне зависимости от их вирусной нагрузки по результатам ПЦР-диагностики показано назначение противовирусной терапии аналогами нуклеоз(т)идов. Настоящий подход прежде всего играет роль профилактики рецидива HBV+/- HDV-инфекции в трансплантате у более чем 90% реципиентов. После выполнения трансплантации печени данная терапия должна быть возобновлена настолько быстро, насколько это возможно. В дальнейшем лечение продолжается длительно, однако каждые 3 месяца у реципиента должен быть выполнен скрининг по схеме: HBV DHK, HDV PHK, HBsAg, HBeAg, HBsAb. При регистрации HBsAg+ у реципиентов, достигших неопределимого уровня HBV DHK и/или HDV PHK, терапия тем же препаратом может быть продолжена до 12 месяцев от момента его назначения; после 12 месяцев - целесообразна конверсия на другой нуклеоз(т)идный аналог. В случае регистрации у реципиента в посттрансплантационном периоде клиренса HBsAg в результате проводимой противовирусной терапии особое значение имеет оценка сероконверсии HBsAb: у пациентов с уровнем антител к австралийскому антигену более 10 мЕд/мл можно констатировать наличие иммунного ответа, проивовирусное лечение у таких пациентов может быть отменено. Дальнейшее ежемесячное исследование уровня HBsAb, HBV DHK, HDV PHK, HBsAg, HBeAg - облигатно. Реципиентам с уровнем антител к австралийскому антигену менее 10 мЕд/мл противовирусная терапия аналогами нуклеоз(т)идов должна быть продолжена длительно. Использование иммуноглобулина против гепатита В (HBIG) как в виде монотерапии, так и в сочетании с аналогами нуклеоз(т)идов нецелесообразно.

HCV-инфекция

Рецидив HCV-инфекции после трансплантации печени фактически универсален у преобладающего числа HCV PHK - позитивных до трансплантации реципиентов. Поэтому проведение эффективной противовирусной терапии до трансплантации фактически является фундаментом последующей здоровой жизни после пересадки. Как было продемонстрировано в работе M. Curry длительность HCVPHK отрицательного статуса реципиента от 30 и более дней до трансплантации является предиктором низкой частоты рецидива HCV-инфекции в посттрансплантационном периоде [19].

Так как в настоящее время современное лечение НСV-инфекции в основном представлено протоколами на основе препаратов прямого противовирусного действия, которые обеспечивают высокую частоту устойчивого вирусологического ответа при короткой продолжительности лечения (от 12 до 24 недель) и минимальных нежелательных явлениях, данная терапия может быть проведена пациенту с циррозом печени в листе ожидания. Протокол противовирусной терапии может быть выбран в зависимости от стадии фиброза (в частности у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой печени без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени класса А по шкале Child-Pugh в модификации Turcott), генотипа вируса гепатита С, характера предшествующих попыток противовирусного лечения в анамнезе. Лечение на дотрансплантационном этапе комбинацией пегеллированного интерферона альфа 2а/2в и рибавирина, в том числе в сочетании с боцепревиром или телапревиром не рекомендуется.

Успешная противовирусная терапия до трансплантации может привести к стабилизации и улучшению функции печени и, как следствие, улучшению состояния пациента вплоть до выведения из листа ожидания на неопределенное время.

В посттрансплантационном периоде рецидив HCV-инфекции без последующего противовирусного лечения может привести к формированию и прогрессированию фиброзных изменений и развитию цирроза трансплантата печени. Темп прогрессирования фиброза вариабелен и зависит от целого ряда факторов, но в среднем у порядка 15-20% HCV-PHK- позитивных реципиентов регистрируется 4 стадия фиброза печени/цирроз на 5-7 году наблюдения после трансплантации печени.

Первичный билиарный цирроз

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

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

Первичный склерозирующий холангит

Пациенты с ПСХ также имеют хорошие перспективы после трансплантации печени, несмотря на известные риски [20]. Так при формировании анастомоза с петлей по Ру увеличивается вероятность рецидива холангита, при сохранении собственного желчного протока возможно развитие холангикарциномы, при наличии язвенного колита отмечается высокая частота развития полипов и колоректального рака. Течение язвенного колита может как ухудшиться, так и улучшиться после ОТП. В любом случае, всем реципиентам с ПСХ рекомендуется проведение колоноскопии с биопсией как минимум раз в год(II-B).

Возврат ПСХ в трансплантате наблюдается у половины пациентов в течение 5 лет после ОТП, в 25% случаев возврата происходит потеря трансплантата. Диагноз устанавливается на основе результатов биохимических, лучевых, гистологических методов диагностики при исключении инфекции или ишемии в результате тромбоза печеночной артерии. Факторами риска возврата ПСХ являются мужской пол, отсутствие заболеваний толстой кишки до ОТП, повреждения толстой кишки во время операции, анамнез рецидивирующего или стероид-резистентного отторжения, активный язвенный колит после операции, применение антилимфоцитарных агентов для лечения клеточного отторжения, несовпадение пола донора и реципиента, СМV-инфекция и некоторые HLA-гаплотипы, например DRB1*08. Профилактическая колэктомия у реципиентов с язвенным колитом не оказывает влияния на частоту рецидивов ПСХ. Что касается включения в протокол иммуносупрессии стероидов, достаточных данных поддерживающих эту тактику при трансплантации печени по поводу ПСХ нет.

Аутоиммунный гепатит

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

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

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

В 2012 году цирроз печени в исходе НАСГ/НАЖБП вышел на 4 место в числе показаний к ОТП в США. При сохранении тенденций в 2020-2030 этот диагноз будет наиболее частой причиной трансплантации печени. Стеатоз печени после ОТП как возвратный, так и de novo наблюдается довольно часто, что обусловлено длительной иммуносупрессией в сочетании с несоблюдением рекомендаций по поводу диеты и образа жизни [21]. Так среди реципиентов с исходным циррозом в исходе жировой болезни или циррозом неясного генеза 50-70% набирают лишний вес в течение первого года. Факторы риска НАСГ/НАЖБП после ОТП те же, что и при метаболическом синдроме: высокий индекс массы тела, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и стеатоз при биопсии трансплантата. Иммунодепрессанты потенциируют метаболические нарушения: кортикостероиды итакролимус провоцируют развитие сахарного диабета, сиролимус вызывает дислипидемию, циклоспорин и такролимус способствуют развитию артериальной гипертензии.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи реципиентам трансплантированной печени представлены в Табл. 7.

 Таблица
 7.
 Критерии
 оценки
 качества
 медицинской
 помощи
 реципиентам

 трансплантированной печени

| N₂ | Критерий | Вид критерия | Этап мед. помощи |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------|
| 1 | Осмотр (консультация) лечащего врача — ежедневно в стационаре | I | С |
| 2 | Клинические (инструментальные, лабораторные) обследования, необходимые для неинвазивной оценки функции пересаженной печени | I | С |
| 3 | Консультация ведущего специалиста (профессора) | I | С |
| 5 | Определение концентрации такролимуса или циклоспорина в крови не реже 2 раз в неделю в течение первого месяца после операции трансплантации печени | I | С |
| 6 | Индивидуальный подбор комбинированной иммуносупрессивной терапии, а также лекарственных средств для профилактики инфекционных осложнений, побочных действий лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном и средств, улучшающих отдаленный прогноз | I | C |

Список литературы

- 1. Шифф, Ю., М. Соррел, У. Мэддрей Болезни печени по Шиффу: Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени. М: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
- 2. Трансплантология: руководство для врачей / Под ред В. И. Шумакова. М: Медицинское информационное агенство, 2006. 544 с.
- 3. Bussutil, R. W., G. K. Klintmalm. Transplantation of the liver 3rd edition—Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015. P. 1485.
- 4. Forman, L. M., J. D. Lewis, J. A. Berlin, H. I. Feldman, M. R. Lucey The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation / Forman, L. M., J. D. Lewis, J. A. Berlin, H. I. Feldman, M. R. Lucey //Gastroenterology. 2002. No 122 4 P. 889-96.
- 5. Loomba, R., A. K. Rowley, R. Wesley, K. G. Smith, T. J. Liang, F. Pucino, G. Csako Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis / Loomba, R., A. K. Rowley, R. Wesley, K. G. Smith, T. J. Liang, F. Pucino, G. Csako //Clin Gastroenterol Hepatol. 2008. No 6 6 P. 696-700.
- 6. Lucey, M. R. Liver transplantation in patients with alcoholic liver disease / Lucey, M. R. //Liver Transpl. 2011.- No 17 7 P. 751-9.
- 7. Everson, G. T., Trotter J. F. Liver Transplantation. Challenging Controversies and Topics USA: Humana Press, 2009. P.146.
- 8. Ahmad, J. Hepatology and transplant hepatology New York: Springer, 2011. P.427.
- 9. Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2015 году. VIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016; XVIII (2): 5-23.
- 10. Готье С.В. и соавт. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов // М. Тверь: ООО «Издательство Триада», 2011. 382 с.
- 11. Killenberg, P. G., P.-A. Clavien Medical care of the transplant patient. Tonal Pre-, Intra- and Post- Operative Management India: Blackwell Publishing, 2006. P.597.
- 12. Готье С.В. и соавт. Инфекции в трансплантологии // М. Тверь: ООО «Издательство Триада», 2010. 384с.
- 13. Katz, L. H., M. Paul, D. G. Guy, R. Tur-Kaspa Prevention of recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation: hepatitis B immunoglobulin, antiviral drugs, or both? Systematic review and meta- analysis / Katz, L. H., M. Paul, D. G. Guy, R. Tur-Kaspa //Transpl Infect Dis. 2010. No 12 4 P. 292-308.

- 14. Lucey, M. R., N. Terrault, L. Ojo, J. E. Hay, J. Neuberger, E. Blumberg, L. W. Teperman Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation / Lucey, M. R., N. Terrault, L. Ojo, J. E. Hay, J. Neuberger, E. Blumberg, L. W. Teperman //Liver Transplantation. 2013.- No 19 1 P. 3-26.
- 15. Saner, F. H., V. R. Cicinnati, G. Sotiropoulos, S. Beckebaum Strategies to prevent or reduce acute and chronic kidney injury in liver transplantation / Saner, F. H., V. R. Cicinnati, G. Sotiropoulos, S. Beckebaum //Liver Int. 2012.- No 32 2 P. 179-88.
- 16. Jain, A., M. Nalesnik, J. Reyes, R. Pokharna, G. Mazariegos, M. Green, B. Eghtesad, W. Marsh, T. Cacciarelli, P. Fontes, K. Abu-Elmagd, R. Sindhi, J. Demetris, J. Fung Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience //Ann Surg. 2002. No 236 4 P. 429-36; discussion 436-7.
- 17. Galioto, A., A. Semplicini, G. Zanus, S. Fasolato, A. Sticca, P. Boccagni, A. C. Frigo, U. Cillo, A. Gatta, P. Angeli Nifedipine versus carvedilol in the treatment of de novo arterial hypertension after liver transplantation: results of a controlled clinical trial / Galioto, A., A. Semplicini, G. Zanus, S. Fasolato, A. Sticca, P. Boccagni, A. C. Frigo, U. Cillo, A. Gatta, P. Angeli //Liver Transpl. 2008. No 14 7 P. 1020-8.
- 18. Laish, I., M. Braun, E. Mor, J. Sulkes, Y. Harif, Z. Ben Ari Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events / Laish, I., M. Braun, E. Mor, J. Sulkes, Y. Harif, Z. Ben Ari //Liver Transpl. 2011. No 17 1 P. 15-22.
- 19. Berenguer, M., M. Prieto, J. M. Rayon, J. Mora, M. Pastor, V. Ortiz, D. Carrasco, F. San Juan, M. D.Burgueno, J. Mir, J. Berenguer Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation / Berenguer, M., M. Prieto, J. M. Rayon, J. Mora, M. Pastor, V. Ortiz, D. Carrasco, F. San Juan, M. D. Burgueno, J. Mir, J. Berenguer //Hepatology. 2000. No 32 4 Pt 1 P. 852-8.
- 20. Fosby, B., T. H. Karlsen, E. Melum Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis / Fosby, B., T. H. Karlsen, E. Melum //World J Gastroenterol. -2012. No 18-1-P. 1-15.
- 21. Dumortier, J., E. Giostra, S. Belbouab, I. Morard, O. Guillaud, L. Spahr, O. Boillot, L. Rubbia-Brandt, J. Y. Scoazec, A. Hadengue Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of "seed and soil" //Am J Gastroenterol. 2010.– No 105 3 P. 613-20.

Приложение А1. Состав Рабочей группы

| 11 | риложение А1. Со | Tab I auu | тен труппы | | |
|----------------|--------------------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------------------|----------------------------------------|
| № пп | ФИО | Ученая степень | Ученое звание | Почетные звания и награды | Профессиональная ассоциация |
| 1 | Бельских Леонид Владиславович | К.М.Н. | | | |
| 2 | Быков Александр Юрьевич | К.М.Н. | | | |
| 3 | Гичкун Ольга Евгеньевна | К.М.Н. | | | |
| 4 | Готье Сергей Владимирович | д.м.н. | проф., акад. РАН | 3В,пр.Прав. РФ2008,2014 | |
| 5 | Гранов Дмитрий Анатольевич | Д.М.Н. | проф.,чл. корр.РАН | | |
| 6 | Жеребцов Федор Константинович | К.М.Н. | | | |
| 7 | Загайнов Владимир Евгеньевич | Д.М.Н. | проф. | | |
| 8 | Климушева Наталья Федоровна | К.М.Н. | | | |
| 9 | Корнилов Максим Николаевич | К.М.Н. | | | |
| 10 | Милосердов Игорь Александрович | К.М.Н. | | | |
| 11 | Минина Марина Геннадьевна | Д.М.Н. | | пр.Прав. РФ2014 | ОООТ "Российское трансплантологическое |
| 12 | Николаев Герман Викторович | К.М.Н. | | | общество" |
| 13 | Платонов Вадим Сергеевич | К.М.Н. | | | |
| 14 | Попцов Виталий Николаевич | Д.М.Н. | проф. | пр.Прав. РФ2014 | |
| 15 | Порханов Владимир Алексеевич | д.м.н. | проф.,чл. корр.РАН | 3В, пр.Прав. РФ2014 | |
| 16 | Поршенников Иван Анатольевич | к.м.н. | | | |
| 17 | Столяревич Екатерина Сергеевна | д.м.н. | | | |
| 18 | Хомяков Сергей Михайлович | К.М.Н. | | | |
| 19 | Цирульникова Ирина Евгеньевна | К.М.Н. | | | |
| 20 | Цирульникова Ольга Мартеновна | Д.М.Н. | | пр.Прав.РФ20 08 | |
| 21 | Чжао Алексей Владимирович | Д.М.Н. | проф. | пр.Прав.РФ20 08,2013 | |

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

Врачи следующих специальностей:

- 1. Терапия;
- 2. Хирургия;
- 3. Анестезиология-реаниматология;
- 4. Гастроэнтерология;
- 5. Общая врачебная практика;
- 6. Патологанатомия.

Классификация рекомендаций и степени доказанности

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

Таблица П1. Классы рекомендаций

Класс I: По данным клинических исследований и/или по общему мнению данный метод лечения или вмешательство полезны и эффективны

Класс II: Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности предлагаемого метода лечения или вмешательства

Класс Па: Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу эффективности метода лечения или вмешательства

Класс IIb: Польза/эффективность метода лечения или вмешательства установлены менее убедительно

Класс III: По данным клинических исследований или общему мнению метод лечения или вмешательство бесполезны / неэффективны и в некоторых случаях могут быть вредны

Таблица П2. Уровни достоверности доказательств (степени доказанности)

Степень А: доказательства получены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях или мета-анализах

Степень В: доказательства получены в единственном рандомизированном клиническом исследовании или крупных нерандомизированных исследованиях

Степень С: в основе рекомендации лежит общее мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Порядок обновления клинических рекомендаций

Национальные рекомендации по Трансплантация печени обновляются не реже одного раза в три года, утверждаются решением Координационного Совета общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское

трансплантологическое общество», рассматриваются и рекомендуются к утверждению Профильной комиссией по трансплантологии Минздрава России.

Приложение А3. Связанные документы

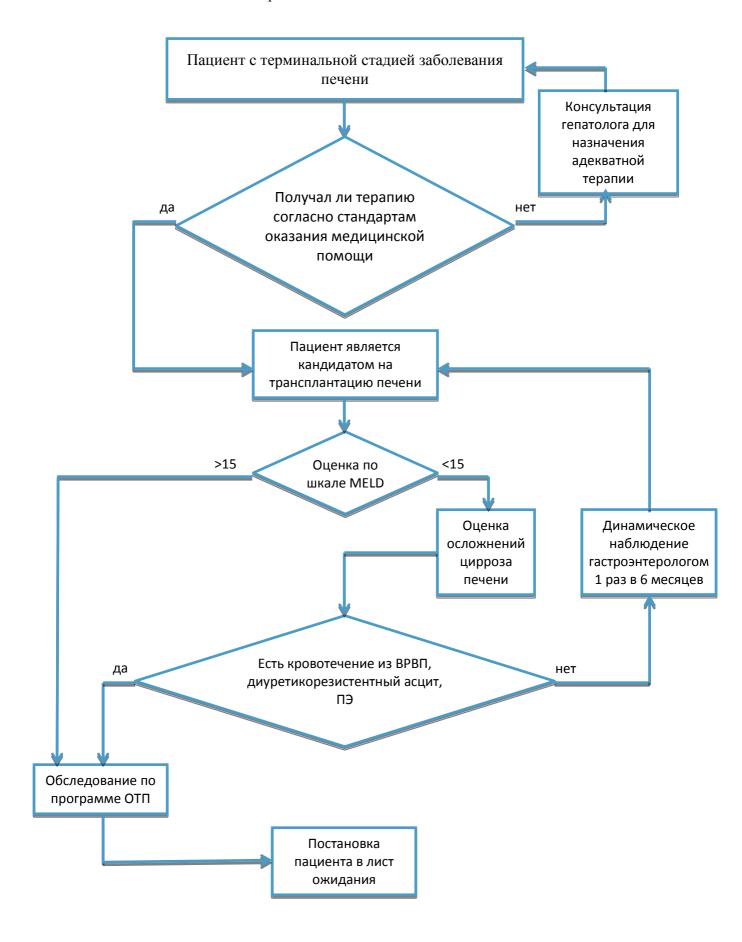
Лечение больных терминальной стадией заболеваний печени осуществляется в рамках законодательства Российской Федерации и представлен в следующих нормативных документах:

- 1. Федеральные законы РФ6
- Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 26.04.2016) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", Статья 47. Донорство органов и тканей человека и их трансплантация (пересадка);
- "О донорстве органов, частей органов человека и их трансплантации" (проект федерального закона).
 - 2. Постановления Правительства РФ:
- "Об утверждении Правил определения момента смерти человека, в том числе критериев и процедуры установления смерти человека, Правил прекращения реанимационных мероприятий и формы протокола установления смерти человека" от 20 сентября 2012 г. № 950;
- "О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра "Сколково")" от 16 апреля 2012 г. № 291;
- "О порядке финансового обеспечения медицинской деятельности, связанной с донорством органов человека в целях трансплантации (пересадки), за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета" от 23 января 2016 г. № 33.
 - 3. Приказы Минздрава (Минздравсоцразвития) России:
- "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)"" от 31 октября 2012 г. № 567н;
- "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология" от 15 ноября 2012 г. № 919н;
- "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения" от 15 ноября 2012 г. № 928н;
- "Об утверждении Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга" от 20 декабря 2001 г. № 460;
- "О Порядке установления диагноза смерти мозга человека" от 25 декабря 2014 г. № 908н (вступил в силу с 1 января 2016 г.);

- "Об утверждении Инструкции по определению критериев и порядка определения момента смерти человека, прекращения реанимационных мероприятий" от 4 марта 2003 г. № 73;
- "Об утверждении перечня учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и (или) тканей человека" от 4 июня 2015 г. № 307н/4;
- "Об утверждении перечня объектов трансплантации" от 4 июня 2015 г. № 306н/3;
- "О медицинском заключении о необходимости трансплантации органов и (или) тканей человека" от 25 мая 2007 г. № 358;
- "Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи" от 29 декабря 2012 г. № 1629н;
 - 4. Международные акты:
- Руководящие принципы BO3 по трансплантации человеческих клеток, тканей и органов (WHA 63.22);
- Стамбульская декларация о трансплантационном туризме и торговле органами, 2008г.

Приложение Б. Алгоритм ведения пациента

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



Приложение В. Информация для пациента

Что такое трансплантация печени?

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

Как проходит пересадка печени?

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

Как проходит операция?

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

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

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

Сколько живут пациенты с пересаженной печенью?

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