

## Клинические рекомендации EASL: трансплантация печени

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL)\*

### Введение

В Европе первая ортотопическая трансплантация печени (ТП) у человека проведена сэром Роем Кэлном в 1968 г. в Кембридже [1], спустя всего год после первой успешной

Получено 8 октября 2015 г.; принято в печать 8 октября 2015 г. Авторы. Координатор: Patrizia Burra; члены рабочей группы: Andrew Burroughs, Ivo Graziadei, Jacques Pirenne, Juan Carlos Valdecasas, Paolo Muiesan, Didier Samuel, Xavier Forns. Andrew Burroughs умер в период написания статьи. Авторы выражают благодарность Giacomo Germani и Emmanuel Tsochatzis, закончившим подготовку статьи.

\* Адрес: EASL Office, 7 Rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland.  
E-mail: easloffice@easloffice.eu.

*Сокращения:* BAR — оценка баланса риска; CMV — цитомегаловирус; DBD — донор после смерти мозга; DCD — донор после остановки кровообращения; DSA — донор-специфические аллотитела к HLA; EBV — вирус Эпштейна—Барр; ECD — доноры с расширенными критериями; ELTR — Европейский регистр трансплантации печени; FDA — Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США; HAV — вирус гепатита А; HCV — вирус гепатита С; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV — вирус гепатита В; HDV — вирус гепатита D; HLA — главный комплекс гистосовместимости у человека; IFN — интерферон; IL-2R — рецептор интерлейкина-2; MELD — модель терминальной стадии заболевания печени; mTOR — мишень рапамицина у млекопитающих; PegIFN — пэгинтерферон; RBV — рибавирин; АГ — алкогольный гепатит; АИГ — аутоиммунный гепатит; АлАТ — аланин-аминотрансфераза; анти-HBc — антитела к ядерному антигену вируса гепатита В; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; АФП — α-фетопроtein; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИКН — ингибиторы кальциневрина; ИМТ — индекс массы тела; КЖ — качество жизни; МФМ — микофенолата мофетил; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; НЯ — нежелательные явления; ПБЦ — первичный билиарный цирроз; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; РСХ — первичный склерозирующий холангит; ПТЛЗ — посттрансплантационные лимфо-пролиферативные заболевания; ПЦР — полимеразная цепная реакция; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; САП — семейная амилоидная полинейропатия; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ТП — трансплантация печени; УВО — устойчивый вирусологический ответ; УВО<sub>4(12)</sub> — устойчивый вирусологический ответ на 4-й (12-й) неделе после окончания лечения.

ТП человеку Томасом Старзлом в США [2]. С той поры ТП быстро развивалась, превратившись в стандартную процедуру при острой и хронической печеночной недостаточности любой этиологии; на сегодня сделано более 80 000 операций. В последние 25 лет выживаемость после ТП значительно улучшилась, достигнув 96 и 71 % через 1 и 10 лет после ТП соответственно [3].

Такой успех во многом объясняется несколькими важными вехами, в т. ч. появлением новых иммуносупрессивных препаратов и растворов для хранения органов, совершенствованием хирургических техник, а также ранней диагностикой и лечением осложнений ТП [4]. Результатом этих достижений стало значительное расширение показаний к ТП, что привело к росту спроса на органы, пригодные для трансплантации, и резкому их дефициту. Поэтому одна из основных текущих задач сообщества трансплантологов — это расширение донорского фонда, чтобы свести к минимуму смертность пациентов, находящихся в списке ожидания [5]. С другой стороны, теперь, когда пациенты после ТП живут дольше, на первый план выходят отдаленные исходы и прямые и непрямые побочные эффекты иммуносупрессивной терапии.

Настоящие рекомендации сформулированы в соответствии с принципами системы разработки, оценки и экспертизы степени обоснованности клинических рекомендаций GRADE (табл. 1) [6]. Сила рекомендаций отражает качество лежащих в основе данных: чем выше качество, тем больше оснований для сильной рекомендации; чем выше изменчивость ценностей и предпочтений или чем выше неопределенность, тем больше оснований для слабой рекомендации.

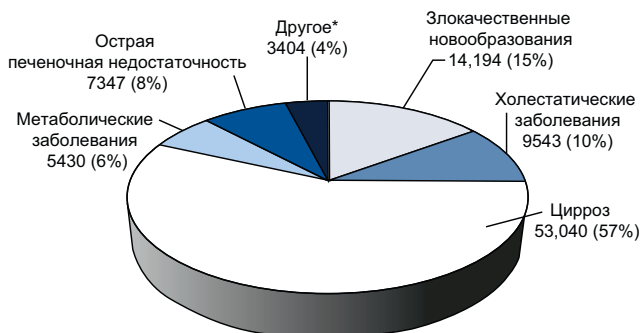
### Кандидаты на трансплантацию печени

#### Показания к трансплантации печени

ТП может быть выполнена любому пациенту с терминальной стадией поражения печени, которому она продлит жизнь или улучшит ее качество (КЖ). Пациентов отбирают, если предполагаемая продолжительность жизни без ТП составит год и менее или если пациент имеет неприемлемое КЖ в связи с заболеванием печени. Чтобы подтвердить возможность и оправданность ТП, проводится полное медицинское обследование.

**Таблица 1. Система GRADE, использованная в рекомендациях EASL [6]**

Степень свидетельств	
I	Рандомизированные контролируемые исследования
II-1	Контролируемые исследования без рандомизации
II-2	Когортные исследования или аналитические исследования «случай-контроль»
II-3	Множественные серии наблюдений; впечатляющие неконтролируемые эксперименты
III	Мнения признанных экспертов и авторитетных источников, описательная эпидемиология



**Рис. 1. Основные заболевания, ведущие к трансплантации печени в Европе (01.1988–12.2011) [40].** \* Другое: синдром Бадда—Киари (792); доброкачественные опухоли печени или поликистоз печени (1228); паразитарные заболевания (80); другие заболевания печени (1304).

ТП показана пациентам с терминальной стадией поражения печени, с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) и острой печеночной недостаточностью. Самое частое показание для ТП при терминальной стадии поражения печени у взрослых — цирроз. Пациентов направляют в центры трансплантации при наличии тяжелых осложнений цирроза, таких как кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, асцит, гепаторенальный синдром и энцефалопатия.

Напротив, острая печеночная недостаточность является экстренным показанием к ТП [7]. Самыми частыми причинами острой печеночной недостаточности служат вирусные инфекции (особенно гепатиты А и В), некоторые лекарственные средства (парацетамол) и токсичные вещества, при этом доли каждой из причин варьируют в зависимости от страны. Важной причиной ТП при острой печеночной недостаточности может быть серонегативный гепатит; в Великобритании это самое частое показание для ТП при острой печеночной недостаточности [8]. Прогноз во многом определяется неврологическим статусом, но может быстро меняться при распространении повреждения на другие органы. ТП совершила переворот в прогнозе при острой печеночной недостаточности: выживаемость выросла с 10–20 (все причины) до 75–80 % в 1-й год и до 70 % через 5 лет. Показания для ТП в Европе представлены на рис. 1.

В последние годы отмечается расширение показаний, но в то же время сообщество трансплантологии испытывает дефицит органов. Фактически ограниченная доступность органов и увеличение спроса на трансплантацию

удлиняют период ожидания операции, а следовательно, повышают заболеваемость и смертность потенциальных реципиентов в списках ожидания. Это ведет к росту давления на программы распределения органов. Поскольку хороший исход требует оптимального выбора пациента и времени операции, вопрос, каких пациентов помещать в список ожидания ТП и когда выполнять ТП, при циррозе вызывает как большой интерес, так и бурные споры.

### Оценка и прогностические факторы при терминальной стадии поражения печени

Время ТП имеет решающее значение, поскольку пациенты с терминальной стадией поражения печени должны подвергнуться операции прежде, чем у них разовьются угрожающие жизни системные осложнения. В то же время ТП нельзя проводить слишком рано, т. к. ее преимущества должны быть в равновесии с риском самой операции и последующей пожизненной иммуносупрессивной терапии.

Ранее приоритет в списке ожидания определялся длительностью ожидания и тяжестью поражения печени. В настоящее время приоритет устанавливается на основе оценки по классификации Чайлда—Пью, а с 2002 г. — по модели терминальной стадии заболевания печени (MELD), основанной на объективных показателях, таких как уровень креатинина, билирубина и международное нормализованное отношение [9]. MELD была разработана для определения краткосрочного прогноза для пациентов, которым выполнялось трансъюгулярное внутрипеченочное портокавальное шунтирование после кровотечения из ЖКТ [10], а в дальнейшем предложена для прогнозирования 3-месячной смертности у пациентов с терминальной стадией поражения печени.

У пациентов с MELD ≤ 14 годовая выживаемость при ТП ниже, чем без нее [11]. Следовательно, оценка MELD ≥ 15 служит рекомендацией для включения пациентов с терминальной стадией поражения печени в список ожидания. Однако она не дает прогноза смертности после ТП, кроме пациентов с очень высокой оценкой MELD (> 35) [12].

У очень тяжелых пациентов с MELD > 30 следует оценивать риск заболеваемости и смертности после ТП.

MELD не отражает влияние осложнений, таких как стойкий асцит и рецидивирующая энцефалопатия, при оценке риска смерти без ТП.

На самом деле существует несколько исключений для MELD: легочные осложнения цирроза, печеночная энцефалопатия, амилоидоз, первичная оксалурия и др. (см. табл. 2). В таких случаях пациентам можно добавить несколько баллов, чтобы дать им приоритет в списке ожидания ТП [13].

Для улучшения прогностической ценности MELD предлагались расширенные системы, учитывающие сывороточный уровень натрия (MELD-Na); уровень натрия и возраст (интегрированная MELD) [14]. Дельта-MELD, т. е. изменение MELD со временем, также может повысить ее ценность как прогностического фактора смертности [15, 16].

Еще одно исключение для MELD — ГЦР. К лабораторной оценке MELD могут быть добавлены баллы,

Таблица 2. Исключения для оценки MELD

<b>Проявления цирроза печени</b>
Стойкий асцит
Повторные кровотечения из ЖКТ
Повторные эпизоды энцефалопатии или хроническая энцефалопатия
Гепатопульмональный синдром
Портопульмональная гипертензия
Некупируемый лечением зуд
<b>Другие заболевания печени</b>
Синдром Бадда—Киари
Семейная амилоидная полинейропатия
Муковисцидоз
Наследственная геморрагическая телеангиэктазия
Поликистоз печени
Первичная оксалурия
Рецидивирующий холангит
Редкие метаболические заболевания
<b>Злокачественные новообразования</b>
Холангиокарцинома
Гепатоцеллюлярный рак
Редкие опухоли печени
<b>Другое</b>

поднимающие временной приоритет пациентам с ГЦР в списке ожидания. Дополнительные баллы добавляются исходя из типа опухоли (размер, количество узлов, уровень  $\alpha$ -фетопротеина [АФП], время ожидания, ответ на процедуры, направленные на снижение стадии заболевания).

От оценки MELD зависит распределение органов во многих странах Европы. Однако окончательное решение о распределении часто основывается на множестве параметров помимо MELD, в т. ч. генетическом совпадении с донором, а также на местных приоритетах.

### Рекомендации

- О возможности ТП следует подумать, когда развиваются тяжелые осложнения цирроза (**степень II-2**).
- Оценка MELD хороша для прогнозирования краткосрочного риска смерти до ТП (**степень II-1**).
- Оценка MELD основана на объективных лабораторных тестах и может использоваться при распределении органов (**степень II-1**).
- Поскольку MELD имеет ряд ограничений, необходимо помнить о пациентах с заболеваниями печени, требующими ТП, тяжесть которых невозможно описать с помощью MELD. Таким пациентам эксперты дают другой приоритет (**степень II-3/III**).
- ГЦР — особое исключение при оценке MELD, требующее дополнительных баллов для получения донорской печени. Эти баллы должны быть стандартизованы в каждой стране и должны учитывать размер опухоли, количество узлов, уровень АФП, рецидивы после терапии, снижающей стадию заболевания (**степень II-1**).

### Лечение пациентов с циррозом печени (без ГЦР)

Лечение пациента, находящегося в списке ожидания ТП, направлено на устранение противопоказаний не только к операции, но к длительному приему иммуносупрессивных препаратов. Противопоказания к ТП динамичны и могут меняться со временем, а также в зависимости от центра трансплантации и его собственной компетенции.

Таким образом, оценка и подбор подходящего реципиента для ТП требуют совместных усилий разных специалистов, отвечающих за различные состояния и заболевания. Окончательное решение принимается в каждом центре трансплантации многопрофильной группой сотрудников, включая гепатологов-трансплантологов, хирургов-трансплантологов, анестезиологов, врачей отделения интенсивной терапии, кардиологов и др., которая рассматривает преимущества и риски для каждого реципиента.

### Поражение печени, вызванное гепатитом В

Декомпенсированный цирроз, вызванный гепатитом В, теряет позиции как показание к ТП, что, по-видимому, объясняется вакцинацией против гепатита В и появлением противовирусных средств для приема внутрь. Показания к ТП те же, что и при других причинах цирроза. Кроме того, важно точно знать состояние пациента в отношении заболевания, и в частности наличие репродукции вируса (HBV). Каким бы ни был уровень ДНК HBV, если он определяется, необходимо как можно скорее начать курс лечения энтекавиром или тенофовиром [17]. Противовирусная терапия нуклеозидными аналогами преследует две цели: 1) улучшить функцию печени; 2) снизить риск рецидива гепатита В после ТП, поскольку уровень репродукции HBV во время ТП коррелирует с риском рецидива инфекции. Положительный уровень ДНК HBV в момент ТП влияет на смертность от рецидива у пациентов с гепатитом В и ГЦР [18].

Поскольку при декомпенсированном циррозе интерферон (IFN) противопоказан, единственный шанс для таких пациентов — лечение нуклеозидными аналогами. У пациентов с гепатитом В, ожидающих ТП, широко используется ламивудин, а теперь и адефовир [19]. Однако при хроническом гепатите В препаратами первой линии в настоящее время служат тенофовир и энтекавир как более мощные средства с более высоким барьером устойчивости [17]. В случае устойчивости к ламивудину препаратом выбора становится тенофовир; при устойчивости к адефовиру предпочтителен перевод на энтекавир (или тенофовир). Эффективность и безопасность этих препаратов у пациентов с тяжелым поражением печени оценивались в нескольких сериях исследований, показавших хорошую эффективность в плане снижения уровня ДНК HBV при хорошем профиле безопасности [20–22]. У некоторых пациентов с оценкой MELD > 20 отмечался лактатацидоз, особенно при лечении энтекавиром [23]. У лиц с такими данными оправдано клиническое и лабораторное наблюдение. Важно заметить, что у пациентов с низким клиренсом креатинина (< 50 мл/мин) дозу всех нуклеозидных аналогов следует корректировать. Что интересно, примерно у 1/3 пациентов, начинающих терапию, улучше-

ния функции печени так заметны, что в некоторых случаях могут стать причиной удаления из списка ожидания.

Случаи тяжелой реактивации HBV должны рассматриваться отдельно: необходимо немедленное назначение нуклеозидных аналогов. В 25 % случаев, несмотря на эффективную противовирусную терапию, функция печени только ухудшается, что может привести к смерти в первые 6 мес. лечения. Специфического прогностического фактора для выявления пациентов, которые поправятся без ТП или, напротив, умрут без нее, не существует.

Лечение нуклеозидными аналогами может помочь при фульминантном или тяжелом гепатите. Доступные данные основаны на исследовании в основном ламивудина [25], но при хроническом гепатите следует использовать энтекавир или тенофовир.

У пациентов со смешанной инфекцией, вызванной HBV и вирусом гепатита D (HDV), репродукцию HBV можно подавить, но подавление репродукции HDV при декомпенсации невозможно. При ухудшении функции печени, несмотря на эффективную терапию против HBV, причиной ухудшения может быть HDV, в этом случае необходимо оценить сывороточный уровень РНК HDV. Репродукция HDV не является противопоказанием к ТП, т. к. профилактика гепатита В после ТП предотвратит симптоматическую реинфекцию трансплантата, вызванную HDV [26].

### Рекомендации

- Нуклеозидные аналоги с высоким генетическим барьером (энтекавир и тенофовир) — препараты выбора при декомпенсированном циррозе, вызванном HBV, т. к. они могут свести уровень ДНК HBV до неопределяемого и улучшить функцию печени настолько, что ТП может не потребоваться (**степень II-2**).
- Тяжелая реактивация гепатита В требует немедленного назначения нуклеозидных аналогов (**степень I**).
- Поскольку прогностических факторов развития печеночной недостаточности нет, пациентов нужно быстро обследовать для решения вопроса о ТП, несмотря на противовирусное лечение (**степень III**).
- Репродукция вирусов, ГЦР, монопрофилактика иммуноглобулином против гепатита В (vs комбинированная профилактика) — факторы риска рецидива гепатита В после ТП (**степень II-2/3**).
- Пациентам с фульминантным или тяжелым гепатитом могут помочь нуклеозидные аналоги. Таким пациентам следует назначать энтекавир или тенофовир (**степень II-3**).
- У пациентов с ухудшением функции печени, несмотря на терапию против HBV, необходимо исключить гепатит D. Репродукция HDV не является противопоказанием к ТП (**степень II-1/2**).

### Поражение печени, вызванное гепатитом С

Декомпенсированный цирроз, вызванный гепатитом С, часто связан со стойкой репродукцией вируса гепатита С (HCV) и повышенной активностью аланинаминотрансферазы (АлАТ). До недавнего времени противовирусной тера-

пии для пациентов с декомпенсированным поражением печени практически не было. В настоящее время показано, что лечение на основе IFN в этих случаях субоптимально, особенно в отношении безопасности и переносимости [27, 28]. Однако появление противовирусной терапии без IFN позволило модифицировать этот подход [29]. Важно отметить, что недавние данные продемонстрировали: исчезновение РНК HCV из крови и устойчивый вирусологический ответ (УВО) связаны с улучшением функции печени у некоторых пациентов с декомпенсированным циррозом [30] (поэтому ряд кандидатов может выбыть из списка). Мы не знаем, какие параметры связаны с улучшением функции печени после элиминации вируса и есть ли предел (слишком тяжелое поражение печени), после которого улучшение невозможно. В ближайшие годы необходимо также решить вопрос с больными ГЦР, у которых приоритет в списке ожидания связан не только с поражением печени, но и с риском прогрессирования опухоли; у таких пациентов противовирусная терапия улучшит функцию печени, но не изменит приоритет, который основан на стадии опухоли.

Репродукция HCV к моменту ТП не является противопоказанием к процедуре, но после нее потребуются противовирусная терапия.

Основная цель противовирусной терапии во время ожидания ТП — предотвратить поражение HCV новой печени, поэтому этот подход универсален для всех пациентов с определяемой РНК HCV на момент ТП. Потенциальная вторичная цель — улучшить функцию печени у пациентов с неопределяемым HCV (что в некоторых случаях позволит избежать ТП).

*Схемы терапии с IFN.* Современные схемы на основе IFN далеки от оптимальных у пациентов с тяжелым циррозом и должны использоваться только в тех случаях, когда схемы без IFN недоступны, и у пациентов с компенсированным циррозом (и ГЦР). Пэгинтерферон (PegIFN) и рибавирин (RBV) назначают во время ожидания, чтобы предупредить инфицирование трансплантата у больных, достигших неопределяемой РНК HCV к моменту ТП. У пациентов, инфицированных HCV генотипа 1, частота УВО низкая (~ 20 %), а с HCV генотипов 2 и 3 она приемлема (~ 50 %) [31, 32]. Более высокой частоты УВО можно добиться также у пациентов с *IL28B* генотипа СС и при длительном лечении (> 16 нед.). Схемы на основе IFN противопоказаны больным с тяжелым поражением печени (оценка В или С по Чайлду—Пью, MELD > 18), поскольку они могут дать высокую частоту серьезных нежелательных явлений (НЯ) (в частности, бактериальных инфекций) [31, 32].

Сочетание PegIFN, RBV и ингибиторов протеазы первого поколения боцепревира и теллапревира повышает эффективность схем на основе IFN у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1. К сожалению, у больных с циррозом частота ответа невелика, особенно у тех, кто ранее не отвечал на терапию (частая картина у пациентов в списке ожидания ТП) [33]. К тому же эта схема связана с относительно высокой частотой тяжелых НЯ у пациентов с явным циррозом (45,2 и 32,7 % для теллапревира и боцепревира соответственно) [34]. К переменным, независимо связанным с возникновением тяжелых НЯ (ин-

фекций, клинической декомпенсации), относятся низкое число тромбоцитов (< 100 000/мл как маркер портальной гипертензии) и низкий уровень альбумина (< 35 г/л как маркер нарушенной функции печени). Поэтому эти препараты больше не должны использоваться у пациентов, ожидающих ТП.

В качестве альтернативы в сочетании с PegIFN и RBV предлагаются ингибитор протеазы симепревира (генотипы 1 и 4), ингибитор полимеразы NS5B софосбувира или ингибитор NS5A даклатасвира. Данные по этим препаратам доступны у пациентов с компенсированным циррозом (в основном, ранее не леченным); более высокую частоту УВО удавалось получить при сочетании PegIFN, RBV и софосбувира [35].

*Схемы без IFN.* В ноябре 2013 г. поступили первые сообщения о безопасности и об эффективности пероральных схем IFN (софосбувир + RBV) у пациентов с компенсированным циррозом и ГЦР, ожидающих ТП. В этом открытом исследовании II фазы 61 пациент с инфекцией, вызванной HCV генотипов 1 и 4, получал лечение вплоть до 48 нед. во время ожидания ТП (медиана 17 нед.) [36]; у 46 из них была выполнена ТП. Эффективность по протоколу была оценена у 43 пациентов с уровнем РНК HCV < 25 МЕ/мл на момент ТП. Из них 30 (70 %) человек достигли УВО<sub>12</sub> после ТП, что означает отсутствие рецидива инфекции. Длительность периода неопределяемой РНК HCV перед ТП была лучшим прогностическим фактором ответа (неопределяемая РНК HCV > 30 дней подряд). Это исследование для подтверждения концепции показало, что схема без IFN, назначаемая на несколько недель перед ТП, предупреждала инфицирование HCV трансплантата у большинства пролеченных пациентов. Безопасность и переносимость этой схемы были хорошими: наиболее часто отмечаемые НЯ были легкими, и только 1 пациент прекратил лечение в связи с анемией, которую связали с RBV.

Есть данные об использовании других комбинаций препаратов без IFN, полученные как в клинических исследованиях, так и в реальной практике у пациентов с компенсированным и декомпенсированным циррозом (не обязательно ожидающих ТП). Так, сочетание софосбувира и ледипасвира с RBV в течение 12 или 24 нед. оценивалось у пациентов с HCV генотипа 1 или 4 с компенсированным (оценка А по Чайлду—Пью) или декомпенсированным (оценка В или С по Чайлду—Пью, до 12 баллов) циррозом [30]. У пациентов с оценкой А по Чайлду—Пью частота УВО<sub>12</sub> превысила 95 % у ранее не леченных и леченых больных независимо от длительности лечения. У пациентов с декомпенсированным циррозом предварительный анализ показал частоту УВО<sub>12</sub> > 85 % (при оценке по Чайлду—Пью как В, так и С) независимо от длительности лечения. К 4-й неделе после лечения у  $\frac{2}{3}$  пациентов с декомпенсированным циррозом оценка MELD улучшилась на 1–8 баллов. Профиль безопасности этого сочетания был хорошим, и большинство серьезных НЯ, включая смерть, не было связано с исследуемыми препаратами. Исследование эффективности и безопасности сочетания усиленного ритонавиром паритапревира, омбитасвира и дасабувира с RBV у лиц с компенсированным циррозом и инфекцией, вызванной HCV генотипа 1, показало частоту УВО<sub>12</sub> около 95 % [37]; чуть ниже (~ 85–90 %) эффектив-

ность была у пациентов с низким числом тромбоцитов (< 100 000/мл) и низким уровнем альбумина (< 35 г/дл). Таким образом, эту комбинацию препаратов можно использовать у пациентов с компенсированным циррозом и ГЦР, ожидающих ТП. Сочетание софосбувира и симепревира с RBV и без него оценивалось в реальной клинической практике в больших когортах, включающих значительное количество больных с циррозом [38]. У пациентов с инфекцией HCV генотипа 1 и компенсированным циррозом частота УВО<sub>4</sub> была около 90 %. Предварительный анализ данных 81 пациента с декомпенсированным циррозом, инфицированного HCV генотипа 1, показал частоту УВО<sub>4</sub> 75 % при хорошем профиле безопасности. Сочетание софосбувира, даклатасвира и RBV также продемонстрировало высокую эффективность в исследованиях II фазы, включавших небольшое количество пациентов с компенсированным циррозом, и может использоваться при всех генотипах HCV [39].

### Рекомендации

- Для снижения риска рецидива гепатита С кандидатов на ТП нужно лечить до операции (**степень I**).
- Подавление вирусной (HCV) нагрузки может улучшить функцию печени или до (**степень II**), или после ТП (**степень III**).
- Новые противовирусные схемы без IFN лучше переносятся и вселяют надежду в отношении пациентов с декомпенсированным циррозом (**степень I**). Софосбувир, ледипасвир и даклатасвир могут использоваться у пациентов с декомпенсированным поражением печени (симепревира — у пациентов с оценкой В по Чайлду—Пью) (**степень II**).
- Пациентов, которых невозможно лечить до ТП, нужно лечить после нее (**степень III**).

\* Ожидает оценки Европейского агентства по лекарственным средствам.

### Алкогольное поражение печени

Алкогольное поражение печени — одно из самых частых показаний к ТП в западных странах [40]. ТП при алкогольном циррозе имеет благоприятный исход, как и при терминальном поражении печени другой этиологии [41]. Некоторые центры разработали процесс оценки кандидатов по медицинским и психическим критериям, чтобы выделить пациентов, которые могут получить наибольшее преимущество от процедуры. Для оценки необходимости и времени ТП, а также лучшего контроля алкоголизма обычно требуется воздержание от приема алкоголя как минимум на 6 мес. Риск рецидива оценивается между 15 и 40 % в разных исследованиях в зависимости от того, что понимают под рецидивом алкоголизма. Риск рецидива употребления алкоголя, по-видимому, связан с длительностью наблюдения после ТП и длительностью воздержания до нее, но эти данные остаются неоднозначными [42]. Правило 6-месячного воздержания преследует две цели: а) воздержание может

улучшить функцию печени настолько, что ТП не потребуются; б) этот период позволяет оценить дисциплинированность пациента. В то же время это правило имеет сильные ограничения: а) во многих исследованиях не найдено связи между продолжительностью воздержания перед ТП и риском рецидива; б) улучшение функции печени происходит главным образом в первые 3 мес. воздержания; в) за этот период некоторые пациенты без риска рецидива могут умереть; г) некоторые авторы считают, что риск рецидива больше связан с психосоциальными факторами, чем с длительностью воздержания, и эти факторы можно оценить до ТП. Вот почему некоторые группы выступают за нарушение правила б мес. [43]. Острый алкогольный гепатит (АГ) считают абсолютным противопоказанием к ТП на основании того, что пациенты с этим заболеванием употребляли алкоголь совсем недавно, а некоторое воздержание улучшит состояние многих больных. К сожалению, немало пациентов умирают за это время. У пациентов без улучшения в первые 3 мес. воздержания вероятность выжить мала [44]. При тяжелом остром АГ (оценка Мадри > 32) исход может улучшить лечение глюкокортикоидами [45]. Лилльская шкала позволяет оценить выживаемость на 7-й день после начала терапии: если оценка выше 0,45, ожидаемая выживаемость через 6 мес. меньше 30 % [46].

В результате центры трансплантации сталкиваются с дилеммой, когда поступает пациент, злоупотребляющий алкоголем с тяжелым АГ, и его состояние ухудшается, несмотря на воздержание, дополнительное питание, глюкокортикоиды и стандартные методы лечения [47]. В недавнем многоцентровом исследовании, проведенном во Франции, пациентам с первым эпизодом тяжелого острого АГ, устойчивого к глюкокортикоидам, с благоприятным психосоциальным окружением и активным консультированием по поводу зависимости была проведена ТП, давшая существенное повышение выживаемости по сравнению со спонтанной ожидаемой выживаемостью; также сообщается о низкой частоте рецидивов через 2 года [48]. Это исследование требует подтверждения, прежде чем будет достигнут консенсус по показаниям к ТП в отношении периода воздержания. Но в любом случае оно подчеркивает важность психосоциальных мероприятий у таких пациентов, чтобы обеспечить долгосрочный успех ТП.

### Рекомендации

- Воздержание от приема алкоголя в течение 6 мес. перед ТП может улучшить функцию печени настолько, что необходимость в ТП отпадет, а также может улучшить дисциплинированность пациентов **(степень II-3)**.
- Пациентам с алкогольным поражением печени, которым требуется ТП, необходима психиатрическая и психосоциологическая оценка и поддержка до и после ТП **(степень III)**.
- ТП может быть предложена пациентам с острым АГ, которым не помогает лечение глюкокортикоидами. Тем не менее отбор пациентов должен быть очень строгим **(степень II-2)**.

### Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит

На фоне метаболического синдрома и инсулинорезистентности неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) становятся все более распространенной проблемой в развитых странах. Гистологические некротические и воспалительные изменения и фиброз могут прогрессировать до терминальной стадии поражения печени, требующей ТП. Все чаще НАЖБП и НАСГ признают показаниями к ТП на стадии цирроза и печеночной недостаточности [49]. У некоторых пациентов НАЖБП, связанная с метаболическим синдромом, может сочетаться с длительным злоупотреблением алкоголем, которое служит дополнительной причиной развития цирроза. Нужно учитывать один специфический момент: наличие сопутствующих факторов, связанных с метаболическим синдромом, требует тщательной оценки, т. к. они могут повышать риск осложнений во время операции [50]. В частности, такие состояния, как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипотеидемия, требуют специфического лечения перед ТП или скринингом; лечение необходимо и после ТП, т. к. может возникнуть ухудшение [51]. Высока вероятность, что многие потенциальные кандидаты на ТП с НАСГ будут исключены из списка из-за сопутствующих состояний, связанных с метаболическим синдромом. Так, ограничивающим фактором для ТП может стать тяжелое ожирение, т. к. оно повышает риск инфекционных осложнений и длительность нахождения в отделении интенсивной терапии и в стационаре вообще [52]. Показания к ТП у пациентов с ожирением и индексом массы тела (ИМТ) > 35 кг/м<sup>2</sup> требуют обсуждения многопрофильной группой специалистов, включая диетолога, психолога, гепатолога, анестезиолога и хирурга.

### Рекомендации

- Сопутствующие заболевания, такие как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипотеидемия, требуют оценки и контроля как до, так и после ТП, поскольку могут повышать заболеваемость **(степень III)**.

### Первичный билиарный цирроз

Признание урсодезоксихолевой кислоты средством лечения первичного билиарного цирроза (ПБЦ) заметно изменило естественное течение заболевания, повысило выживаемость, и за последние десятилетия количество кандидатов на ТП с ПБЦ разительно уменьшилось. Тем не менее еще нужно выяснить эффективность этого препарата при длительном применении [53].

Показанием к ТП служит предполагаемая выживаемость больного менее 1 года; речь идет о пациентах с декомпенсированным циррозом в любой стадии и пациентах с осложненной портальной гипертензией. Неконтролируемый и непереносимый зуд, устойчивый ко всем видам лечения, включая молекулярную адсорби-

## Клинические рекомендации

рующую систему замкнутого цикла (MARS), даже изолированный, является показанием к ТП, после которой КЖ существенно улучшается [54].

### Рекомендации

- При ПБЦ показаниями к ТП служат декомпенсированное поражение печени, осложненная портальная гипертензия и неконтролируемый, непереносимый зуд, устойчивый ко всем видам лечения (**степень II-3**).

### Первичный склерозирующий холангит

Специфические показания к ТП у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) — длительная тяжелая желтуха, повторные эпизоды холангита, не поддающиеся контролю антибиотиками, вторичный билиарный цирроз, осложненный портальной гипертензией, или декомпенсация и печеночная недостаточность. У таких пациентов повышен риск холангиокарциномы; распространенность превышает 10–15 % при течении ПСХ более 10 лет [55]. Иногда холангиокарциному обнаруживают только во время операции, в других случаях подозрение на нее усиливается с прогрессированием холестаза и повышением уровня углеводного антигена 19–9 (маркера опухоли), но при хирургическом вмешательстве ничего не находят. В исследованиях, проводившихся в одном центре (не многоцентровых), после ТП по поводу ПСХ в 10–20 % случаев в удаленном органе обнаруживалась холангиокарцинома, о которой никто не подозревал. Таким образом, диагноз холангиокарциномы при ПСХ может быть затруднительным или невозможным до патоморфологического исследования удаленных тканей. Подозрение на холангиокарциному при ПСХ может быть показанием к ТП, однако в поздней стадии она становится противопоказанием к трансплантации. Пациенты, которым выполнили ТП, не подозревая о наличии холангиокарциномы, обычно имеют высокий риск рецидива опухоли и плохой долгосрочный прогноз [56]. С ПСХ часто сочетаются хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК); они могут протекать бессимптомно на момент ТП и не являются противопоказанием к ней. Активные ВЗК необходимо лечить до ТП. Пациентов с язвенным колитом нужно обследовать на рак толстой кишки. Лечение ВЗК и наблюдение за пациентами необходимы и после ТП [57].

### Рекомендации

- При ПСХ показаниями к ТП служат декомпенсированное поражение печени, осложненная портальная гипертензия и повторные эпизоды холангита (**степень II-3**).
- ПСХ — фактор риска холангиокарциномы, которую следует исключать с помощью лучевых методов и биологических маркеров до операции (**степень III**).
- Пациентам с ПСХ и язвенным колитом нужно ежегодно проводить колоноскопию как до, так и после ТП из-за высокого риска рака толстой кишки (**степень II-3**).

### Аутоиммунный гепатит

Аутоиммунный гепатит (АИГ) чаще встречается у молодых женщин, но может поражать и женщин более старшего возраста и иногда мужчин. Клиническая картина заболевания многообразна; классически оно представлено активным хроническим гепатитом, но может проявляться сформировавшимся циррозом, а в редких случаях принимать фульминантное течение без хронического поражения печени. Характерная черта этой болезни — хороший ответ на иммуносупрессивную терапию, включая глюкокортикоиды [58]. ТП при АИГ показана при терминальной стадии поражения печени, при острой печеночной недостаточности, при неэффективности иммуносупрессивной терапии, когда она может быть даже вредна из-за риска сепсиса [59].

### Рекомендации

- ТП показана пациентам с декомпенсированным циррозом, вызванным АИГ, не отвечающим на медикаментозную терапию, а также при фульминантном течении АИГ (**степень II-3**).

### Наследственные заболевания

Наследственные болезни — это гетерогенная группа заболеваний, возникающих у 10 из 1000 детей. При наследственных болезнях может преобладать поражение паренхимы печени (генетические холестатические нарушения, болезнь Вильсона, наследственные гемохроматозы, тирозинемия, недостаточность  $\alpha$ 1-антитрипсина) или же, несмотря на вовлечение печени, архитектура ее может быть близка к нормальной (нарушения цикла мочевины, синдром Криглера—Найяра, семейная амилоидная полинейропатия, первичная оксалурия 1-го типа, атипичный гемолитико-уремический синдром 1-го типа). Для первой группы осложнения со стороны печени служат основными показаниями к ТП, тогда как вторая группа — с внепеченочными проявлениями — является основной причиной заболеваемости и смертности при сохранной функции печени [60].

**Болезнь Вильсона.** Поражение печени может проявляться острой печеночной недостаточностью в сочетании с гемолизом и почечной недостаточностью или давать подострую либо хроническую печеночную недостаточность, которая может прогрессировать до терминальной стадии. Пациентам назначают комплексообразующие средства (пеницилламин, триентин, тетратиомолибдат) или соли цинка (для блокирования всасывания меди в кишечнике) [61]. ТП показана в острой ситуации или при прогрессировании заболевания до терминальной стадии. При прогрессировании на фоне лечения необходимо исключить несоблюдение пациентом режима и неправильную дозировку препаратов. У пациентов с неврологическими нарушениями ТП может уменьшить поражение головного мозга с полным выздоровлением в 57–77 % случаев [62, 63]. Тем не менее при длительно текущих неврологических

нарушениях состояние вряд ли улучшится; сообщалось о тяжелом ухудшении у таких пациентов с более низкой выживаемостью, чем у лиц только с поражением печени. Поэтому у кандидатов на ТП с нервно-психическими нарушениями обязательна консультация невролога и психиатра.

**Наследственные гемохроматозы.** В общей сложности только 1 % пациентов с наследственными гемохроматозами выполняется ТП по причине декомпенсации печени. У этих пациентов повышен риск ГЦР по сравнению с больными с циррозом, возникшим по другим причинам [64]. В связи с этим еще одним показанием к ТП служит развитие ГЦР на фоне цирроза, вызванного наследственным гемохроматозом.

Основное лечение наследственных гемохроматозов — кровопускание — безопасная и эффективная процедура [65]. Кровопускания рекомендованы, если уровень сывороточного ферритина превышает 1000 нг/мл; обычно начинают с 500 мл/нед. и повторяют процедуру до тех пор, пока содержание железа не нормализуется (сывороточный ферритин < 50 нг/мл), наблюдая при этом за гематокритом (изменение < 20 % между кровопусканиями).

Перегрузка железом отражается в первую очередь на печени, но может приводить и к поражению многих других органов: сердца, поджелудочной железы, половых желез, кожи и суставов. Клиническая картина представлена циррозом, кардиомиопатией, сахарным диабетом, артритом, гипогонадизмом и пигментацией кожи. Учитывая риск кардиомиопатии, кандидатам на ТП проводят интенсивное кардиологическое обследование. Исход ТП при наследственных гемохроматозах хороший: 1- и 5-летняя выживаемость составляет 80,7 и 74 % соответственно. Основные причины смерти после ТП — инфекции (45 %) и осложнения со стороны сердца (22 %) [66].

**Первичная оксалурия 1-го типа.** Это аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с дефектом аланин-глиоксилат-аминотрансферазы, из-за которого меньше глиоксилата переходит в глицин. Избыток глиоксилата, в свою очередь, превращается в оксалат, который образует нерастворимые соли кальция, накапливающиеся в почках и других органах [67]. Распространенность первичной оксалурии 1-го типа составляет 1–3 случая на 1 000 000 человек. Естественное течение первичной оксалурии 1-го типа характеризуется постепенным снижением функции почек вследствие прогрессирующего нефролитиаза и нефрокальциноза вплоть до терминальной стадии поражения почек и/или осложнениями системного оксалоза [68]. Ранняя диагностика и начало лечения могут предотвратить почечную недостаточность. Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>) стимулирует путь превращения глиоксилата в глицин, уменьшая образование оксалата.

Лечение пиридоксином помогает примерно 10–30 % пациентов с первичной оксалурией 1-го типа. Изолированная ТП восстанавливает экскрецию оксалата, но часто возникают рецидивы и, во многих случаях, отторжение трансплантата. Возможный подход — упреждающая ТП до развития терминального поражения почек и системного оксалоза, т. к. ТП устраняет метаболический дефект и предотвращает почечную недостаточность. Еще

один вариант — комбинированная трансплантация и почек, и печени. Вопрос выбора оптимального подхода и времени вмешательства до настоящего времени не решен [69, 70].

**Семейная амилоидная полинейропатия (САП).** Это прогрессирующее дегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным наследованием. Его вызывает мутация гена транстриретина (одного из преальбуминов), которая чаще всего приводит к единственной замене аминокислот — валина на метионин в позиции 30. Транстриретин плазмы синтезируется в основном печенью; мутантные формы транстриретина служат белками-предшественниками волокон амилоида, который образует аморфные агрегаты в тканях пациента. Характерно внеклеточное отложение амилоида. Клинические проявления связаны главным образом с прогрессирующей периферической и вегетативной полинейропатией, которая вызывает потерю чувствительности, парезы и вегетативные нарушения. Ткань печени пациентов с транстриретиновой САП имеет нормальные структуру и функции, за исключением выработки амилоидогенного варианта транстриретина. При наличии симптомов ТП должна быть предложена пациенту как можно раньше, т. к. выживаемость после ТП значительно выше, чем без нее [71]. При раннем начале болезни исход, как правило, благоприятный [72]. Исход ТП у пациентов с САП, не связанной с заменой валина на метионин в позиции 30, хуже, чем у пациентов с САП, вызванной этой мутацией [72]. Общая выживаемость таких больных через 5 лет, по сообщениям, превышает 80 % [71, 73, 74].

В поздней стадии заболевания ТП не улучшает состояние [75]. Обследование перед ТП должно учитывать возможность кардиомиопатии, вызванной отложением волокон амилоида, которая может ухудшить исход после ТП [76]. Благодаря тому, что мутация локализуется в печени, но не нарушает ее функцию, часто применяют ТП по принципу домино. При этом удаленная печень пациента с САП будет пересажена другому пациенту — с терминальной стадией поражения печени. Таким образом, пациент получит печень, вырабатывающую мутантный транстриретин, но отложения амилоида возникнут еще очень не скоро.

Трансплантация по принципу домино используется в основном у пациентов с меньшей продолжительностью жизни или большей вероятностью рецидива заболевания печени. На сегодня описано несколько случаев развития полинейропатии с подтвержденным отложением амилоида через 7–9 лет после ТП по принципу домино [77]. Тем не менее амилоидная полинейропатия, приобретенная в ходе ТП по принципу домино, может быть обратима путем повторной ТП [78].

#### Рекомендации

- ТП показана при наследственных заболеваниях как с повреждением паренхимы печени, так и вовлекающих печень, но имеющих главным образом внепеченочные проявления (**степень II–3**).



- Если генетический дефект отражается на других органах, показания к ТП менее очевидны и должны обсуждаться в экспертном центре (**степень III**).
- При болезни Вильсона ТП показана при острой печеночной недостаточности или в терминальной стадии поражения печени. ТП может как улучшить, так и ухудшить неврологический статус. Перед ТП обязательно проводится неврологическое обследование (**степень III**).
- Наследственный гемохроматоз может быть показанием к ТП, особенно при наличии ГЦР. Перед ТП необходимо тщательное кардиологическое обследование с учетом возможной кардиомиопатии, связанной с перегрузкой железом (**степень III**).
- Время и подход к ТП при первичной оксалурии 1-го типа в настоящее время не определены. При трансплантации почек возможен рецидив болезни; один из способов справиться с этим — комбинированная трансплантация печени и почек до развития почечной недостаточности (**степень III**).
- ТП при САП должна быть предложена, как только появляются симптомы. Исход ТП будет хорошим, если выполнить ее, не дожидаясь поздней стадии заболевания. Часто проводится ТП по принципу домино. У реципиентов печени пациента с САП симптомы полинейропатии могут появиться раньше, чем у самих пациентов с САП. Тем не менее симптомы могут быть устранены путем повторной ТП (**степень III**).

### *Лечение пациентов с циррозом и злокачественными новообразованиями печени*

#### *Гепатоцеллюлярный рак*

ГЦР — самая частая из первичных злокачественных опухолей печени. ТП имеет смысл при раннем неоперабельном ГЦР, особенно при наличии хронического поражения печени. Когда при отборе пациентов для ТП применяются Миланские критерии (единичная опухоль диаметром < 5 см или до 3 узлов диаметром < 3 см каждый), результаты могут быть отличными с 5-летней выживаемостью более 70 % [79]. Позднее Yao et al. [80] показали, что безрецидивная выживаемость пациентов с одной опухолью диаметром менее 6,5 см или несколькими узлами (самый большой диаметром < 4,5 см) и суммой диаметров всех узлов менее 8 см (так называемые критерии Калифорнийского университета в Сан-Франциско [критерии UCSF]) ненамного отличается от таковой у пациентов, отобранных по Миланским критериям. Описаны и другие критерии, в т. ч. критерии плохого прогноза, такие как уровень АФП > 500 нг/мл или повышение его на 15 нг/мл в месяц [81]. Недавно Divoux et al. [82] описали новую модель — модель АФП, которая учитывает количество и размер узлов и уровень АФП. У пациента с АФП ≤ 2 риск рецидива после ТП низок, а 5-летняя выживаемость достигает 70 %. Это позволяет пациентам, которые не проходят по Миланским критериям, все же получить донорскую печень с очень хорошим исходом. Однако Миланские

критерии остаются главным ориентиром при отборе на ТП пациентов с ГЦР и основой для сравнения с другими предложенными критериями. Что касается роли лечения в целях снижения стадии опухоли, 5-летняя выживаемость после ТП и успешного лечения должна быть сравнима с выживаемостью больных ГЦР, которые проходят по критериям для ТП без необходимости понижающей стадии терапии [83]. Более того, поскольку частота выбывания из списка ожидания ТП по причине прогрессирования ГЦР составляет около 15–30 %, переходную терапию и терапию, снижающую стадию опухоли, нужно предлагать всем пациентам с предлагаемым ожиданием ТП более 6 мес. [84, 85].

В отсутствие цирроза ГЦР развивается редко, и в этом случае Миланские критерии неприменимы для определения, подходит ли пациент для ТП. В целом пациенты с неоперабельным ГЦР без цирроза и пациенты, у которых возник внутripеченочный рецидив ГЦР после резекции, могут считаться подходящими кандидатами для ТП, если доказано отсутствие метастазов и прорастания опухоли крупных сосудов. Недавний анализ Европейского регистра трансплантации печени (ELTR) показал, что при хорошем отборе пациентов 5-летняя выживаемость составляет 50–70 %. Важными показателями плохого исхода служат прорастание опухолью крупных сосудов, вовлечение лимфоузлов и временной промежутков менее 12 мес., когда ТП используется во спасение при внутripеченочном рецидиве после предшествующей частичной резекции печени [86].

#### *Холангиокарцинома*

Холангиокарцинома — второй по распространенности вид рака среди первичных опухолей печени, на нее приходится 5–20 % случаев. ТП при холангиокарциноме остается спорным вопросом из-за высокого риска рецидивов [87]. Протокол, сочетающий в себе неoadъювантную химио- и лучевую терапию с ТП, был впервые применен у пациентов с неоперабельной портальной холангиокарциномой [88]. Результаты подтвердили, что этот подход дает намного меньшую частоту рецидивов и более длительную выживаемость, чем другие методы лечения [89]. При внепеченочной холангиокарциноме терапия выбора — хирургическая резекция; ТП может быть эффективна при перипортальной холангиокарциноме с безрецидивной 5-летней выживаемостью 65 % у отдельных пациентов [90]. Несмотря на это, протоколы ТП при холангиокарциноме не сильно распространены и доступны только в рамках нескольких программ трансплантации.

#### *Другие злокачественные опухоли печени*

Другие злокачественные новообразования печени без метастазов за пределы органа, например фиброламеллярный ГЦР и эпителиоидная гемангиоэндотелиома, с успехом лечатся с помощью ТП. По данным крупнейшего обзора ТП при гемангиоэндотелиомах, результаты были отличными: безрецидивная выживаемость в течение 1, 5 и 10 лет после ТП составила 90, 82 и 64 % соответственно [91].

### Метастазы в печени

Традиционно метастазы опухолей в печени считались не лучшим показанием к ТП, хотя некоторые центры выполняют такие операции параллельно с химио- и лучевой терапией. При метастазах нейроэндокринных опухолей ТП может быть показана пациентам с массивной гепатомегалией, выработкой гормонов, недоступностью других эффективных методов лечения, диффузными метастазами в печени, медленно растущей опухолью и пациентам без внепеченочной патологии [92]. Основное преимущество ТП в этих случаях — значительное улучшение КЖУ у многих пациентов с альтернативой паллиативной терапии, а иногда и полное излечение. Метастазы других опухолей в настоящее время считают противопоказанием к ТП.

Вопрос ТП при неоперабельных метастазах в печени рака толстой кишки остается спорным. Исследование, проведенное в одном из норвежских центров, показало 5-летнюю выживаемость 60 % без долгосрочной безрецидивной выживаемости [93]. К этим результатам следует относиться с осторожностью; более того, использование донорских органов в условиях дефицита весьма неоднозначно.

В настоящее время в Европе идет рандомизированное контролируемое исследование, цель которого — выяснить, может ли дать ТП у избранных пациентов с метастазами в печени рака толстой кишки значительное удлинение жизни и улучшение ее качества по сравнению с пациентами, которым выполняют резекцию (NCT01479608).

### Рекомендации

- ТП у пациентов с ГЦР, проходящих по Миланским критериям, дает отличный исход. Расширение этих критериев допустимо при сравнимой безрецидивной выживаемости. Все новые модели нужно сравнивать с Миланской моделью (**степень I**).
- ТП обычно не рекомендуется при холангиокарциноме или сочетании последней с ГЦР, поскольку результаты, по данным публикаций, неудовлетворительные. При перипортальной холангиокарциноме ТП может быть предложена в центрах с клиническими исследовательскими протоколами, включающими адъювантную или неoadъювантную терапию (**степень II-3**).
- ТП может быть предложена пациентам с фиброламплярным ГЦР и эпителиоидной гемангиоэндотелиомой (**степень II-3**).
- При метастазах в печени других опухолей, в частности нейроэндокринных, ТП может рассматриваться у тщательно отобранных пациентов и проводиться только в экспертных центрах с опытом ТП при таких показаниях (**степень II-3**).
- Метастазы в печени рака толстой кишки обычно служат противопоказанием к ТП; она может быть предложена тщательно отобранным пациентам в рамках исследований и проводиться только в экспертных центрах с опытом ТП при таких показаниях (**степень II-3**).

### Сопутствующие заболевания

Все потенциальные кандидаты на ТП должны пройти полное обследование, прежде чем будут внесены в список ожидания. Возрастного лимита для реципиентов обычно нет, но пациенты старше 65 лет нуждаются в многопрофильной оценке для исключения сопутствующих заболеваний. ТП успешно выполнялась лицам старше 70 лет, но у них повышен риск сердечно-сосудистых осложнений [94]. Сегодня пациентам старше 65 лет ТП выполняют чаще, т. к. результаты сравнимы с таковыми у более молодых. Тенденция к увеличению возраста кандидатов на трансплантацию связана как с демографическими изменениями, т. е. старением общества, так и с изменением эпидемиологии поражения печени. Некоторые группы специалистов полагают, что физиологический возраст важнее хронологического [95, 96]. Окончательное решение о включении в список пациента 65–70 лет и старше должно приниматься после тщательного многопрофильного обсуждения.

### Сердечно-сосудистая система

У пациентов с циррозом описано увеличение сердечного выброса. Более того, отмечается скрытая дисфункция, в т. ч. сниженная сократимость миокарда в сочетании с систолическими и диастолическими нарушениями и электрофизиологическими отклонениями. Этот синдром носит название цирротической кардиомиопатии [97].

Несмотря на то что оценка сердечно-сосудистой системы занимает ведущее место в процессе обследования, идеального способа оценить ее функцию нет и на попытки сделать это тратится множество ресурсов. Традиционно факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с поражением печени связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС), и эти факторы могут использоваться как маркеры для тщательной предоперационной оценки коронарного риска [98]. Для исключения сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний всем кандидатам на ТП проводят ЭКГ и трансторакальную ЭхоКГ. Если у пациента несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и он старше 50 лет, необходимо провести сердечно-легочную пробу с физической нагрузкой для выявления бессимптомной ИБС. У многих пациентов с поражением печени выносливость при выполнении аэробных упражнений заметно снижена. У больных, которым выполняют ТП, анаэробный порог, измеряемый при пробе с физической нагрузкой, связан с длительностью послеоперационной госпитализации и выживаемостью [99]. При подозрении на ИБС во время обследования пациентов с высоким риском необходимо провести коронарную ангиографию.

При эффективном лечении ИБС до трансплантации выживаемость пациентов с обструктивной ИБС и без нее отличается незначительно [100]. На сегодня многоцентровых исследований влияния ИБС на исходы ТП нет.

### Рекомендации

- Пациенты с показаниями к ТП должны пройти полное обследование, прежде чем будут внесены в список ожидания (**степень III**).
- Возрастного порога для кандидатов на ТП нет, учитывая хорошие исходы у пожилых пациентов. Тем не менее у пожилых пациентов всегда должно проводиться многопрофильное обследование для исключения сопутствующих заболеваний (**степень III**).
- Всем кандидатам на ТП выполняют ЭКГ и трансторакальную ЭхоКГ (**степень II-3**).
- Пациентам со множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и пациентам старше 50 лет нужно проводить сердечно-легочную пробу с физической нагрузкой. Если целевая ЧСС не достигнута при стандартной нагрузке, методом выбора служит фармакологический стресс-тест (**степень II-3**).

### Дыхательная система

Для оценки состояния дыхательной системы всем кандидатам на ТП рекомендуется проводить исследование функции внешнего дыхания и рентгенографию грудной клетки. При подозрении на гепатопульмональный синдром или портопульмональную гипертензию выполняют дальнейшее обследование [101].

Гепатопульмональный синдром обнаруживается у 10–17 % пациентов с циррозом и характеризуется расширением внутрилегочных сосудов, особенно в нижних отделах легких. Он приводит к гипоксемии и может требовать оксигенотерапии. Поскольку после ТП шунты закрываются, этот метод является единственным радикальным методом лечения. Гепатопульмональный синдром диагностируют путем вычисления альвеолярно-артериального градиента парциального давления кислорода ( $PaO_2$ ) и проведения ЭхоКГ с контрастированием [102]. Тяжесть гепатопульмонального синдрома не связана с тяжестью поражения печени и может быть отдельным показанием к ТП. Важно правильно оценить тяжесть гепатопульмонального синдрома, т. к. пациенты с  $PaO_2 < 50$  мм рт. ст., которое не меняется при вдыхании 100% кислорода, имеют риск развития необратимой дыхательной недостаточности в послеоперационный период и высокий риск смерти во время операции [103]. Следует также помнить, что у большинства пациентов с гепатопульмональным синдромом имеет место ухудшение дыхательной функции в первые дни после ТП вследствие самой операции, а улучшение с исчезновением гепатопульмонального синдрома может занять месяцы [104].

Портопульмональная гипертензия отмечается у 2–8 % пациентов с циррозом. Нарушение ангиогенеза и легочная гипертензия могут объясняться изменением равновесия между сосудорасширяющими и сосудосуживающими препаратами [105]. Портопульмональную гипертензию следует заподозрить при систолическом давлении в легочной артерии выше 30 мм рт. ст. при ЭхоКГ; диагноз подтверждается катетеризацией правых отделов сердца. Умеренная (среднее давление в легочной артерии  $\geq 35$  мм рт. ст.) и

тяжелая ( $\geq 45$  мм рт. ст.) портопульмональная гипертензия связана с повышенной смертностью после ТП. В исследовании с участием 12 пациентов со средним давлением в легочной артерии 34–60 мм рт. ст., которым выполнили ТП, умерло 5 человек — все в течение 1 мес. после ТП [106]. Лечение портопульмональной гипертензии до ТП требует ранней диагностики и терапии препаратами, расширяющими легочные сосуды. Недавно показано, что легочную гемодинамику улучшает лечение эпопростенолом (простациклин), или аналогами простациклина (илопрост, трепростинил), или антагонистами эндотелиновых рецепторов, или ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил). Несколько случаев ТП у пациентов, получавших эти препараты, было признано эффективными, однако долгосрочные результаты пока неизвестны [107]. Таким образом, ТП можно рассматривать у пациентов с портопульмональной гипертензией, отвечающих на терапию препаратами, расширяющими легочные сосуды, при среднем давлении в легочной артерии не более 35 мм рт. ст.

Ключевой момент в лечении портопульмональной гипертензии — тщательное наблюдение во время операции, чтобы не допустить правожелудочковой недостаточности из-за резкого подъема давления в легочной артерии или внезапного повышения преднагрузки правого желудочка. При большом опыте хирургов и анестезиологов пациенты с портопульмональной гипертензией могут быть кандидатами на ТП [108].

### Рекомендации

- Необходима оценка функции дыхания, в особенности наличия и стадии гепатопульмонального синдрома и портопульмональной гипертензии (**степень II-3**).
- Гепатопульмональный синдром служит показанием к ТП (**степень II-2/3**).
- ТП может быть выполнена пациентам с портопульмональной гипертензией, если они отвечают на терапию препаратами, расширяющими легочные сосуды, при среднем давлении в легочной артерии до 35 мм рт. ст. (**степень II-2/3**).

### Функция почек

У пациентов с циррозом и почечной недостаточностью риск смерти повышен в 7 раз, 50 % из них умирают в течение месяца после операции [109], поэтому оценка функции почек имеет очень большое значение при обследовании кандидатов на ТП. Гепаторенальный синдром (обычно обратимая причина почечной недостаточности) следует отличать от других причин острой почечной недостаточности, таких как сепсис, гиповолемия и поражение паренхимы почек.

Под острой почечной недостаточностью понимают снижение функции почек, проявляющееся абсолютным повышением уровня сывороточного креатинина до как минимум 0,3 мг/дл или повышение его на 50 % (в 1,5 раза) от исходного в течение 48 ч. Хроническое поражение почек определяется как расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин (ее вычисляют

по формуле модификации рациона при болезнях почек 6 [110]) в течение более 3 мес.

Оценка выделительной функции у пациентов с циррозом может представлять трудности [111], поэтому при принятии решения применяют пробу с инулином или другим экзогенным маркером выделительной функции и биопсию почек.

У пациентов с терминальной стадией поражения печени и СКФ < 30 мл/мин или гепаторенальным синдромом, требующим гемодиализа в течение более 8–12 нед., а также больных, у которых биопсия почек выявляет фиброз более 30 % и гломерулосклероз, имеет смысл трансплантация сразу и печени, и почек [112]. Вопрос необходимости комбинированной трансплантации печени и почек у пациентов с клиренсом креатинина 30–60 мл/мин вызывает споры. Приходится искать компромисс между риском ухудшения функции почек после ТП как следствием самой операции и токсичности препаратов и дефицитом донорских почек.

### Рекомендации

- Гепаторенальный синдром не является противопоказанием к ТП (**степень II-2**).
- При тяжелом и необратимом хроническом поражении почек может потребоваться трансплантация и печени, и почек (**степень II-2**).

### Оценка питательного статуса

Цирроз печени связан с нарушением питания; почти у 77 % пациентов с терминальной стадией поражения печени имеет место кахексия [113]. В свою очередь, истощение связано с низкой выживаемостью после ТП; наибольший риск плохого исхода у пациентов с ИМТ < 18,5 кг/м<sup>2</sup> [114]. При терминальной стадии поражения печени порой сложно оценить общее состояние и питательный статус. Классические клинические и биологические показатели (ИМТ, преальбумин и т. п.) могут быть неприменимы при тяжелой печеночной недостаточности. Недавно несколько авторов отметили влияние оценки саркопении, которая проводится путем измерения поперечника поясничной мышцы при КТ, на заболеваемость и смертность после ТП [115]. Необходимы дополнительные исследования, которые позволят разработать специфические показатели питательного статуса при циррозе. Важную роль может играть коррекция питания перед ТП, но достичь этой цели бывает очень непросто. На сегодня исследования не могут выявить способа коррекции питания, который дал бы убедительные преимущества [116]; специфического протокола по питанию пациентов с циррозом, ожидающих ТП, не разработано [117]. Что касается лиц с высоким ИМТ, исходы ТП, по-видимому, хуже при ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup> по сравнению исходами у пациентов с нормальной массой тела [114]. Более того, у пациентов с ожирением и признаками метаболического синдрома часто имеет место сахарный диабет. Поэтому у таких больных выше риск сахарного диабета после ТП и сердечно-сосудистых осложнений. Сахарный диабет и дислипотеидемию перед ТП лечат, как у обычных пациентов.

### Оценка состояния костей

Остеопороз — частое явление у пациентов с циррозом, особенно при хроническом холестазах [118]. Денситометрия костей позволяет оценить риск патологических переломов и начать профилактические мероприятия. Основные факторы риска поражения костей у пациентов с циррозом — женский пол, низкий ИМТ и табакокурение. Денситометрия костей должна входить в план обследования всех кандидатов на ТП [119].

### Рекомендации

- У пациентов с циррозом сложно оценить питательный статус. Толщина и площадь поясничной мышцы коррелируют с плохим исходом (**степень II-2**).
- Показана коррекция питательного статуса, но протоколов для этого пока не разработано (**степень III**).
- Поскольку остеопороз связан с циррозом, в план обследования кандидатов на ТП должна входить денситометрия (**степень III**).

### Иммунная система

В последнее время обсуждается роль донор-специфических аллоантител к HLA (DSA) в развитии острого и хронического отторжения, опосредованного антителами, и различных гистологических повреждений, таких как фиброз, рецидив заболевания, осложнения со стороны желчных путей и т. д. Корреляция между пороговым значением DSA и повреждением печени и, тем более, исходом ТП пока неясна [120]. DSA — важный инструмент, но необходимы исследования, чтобы понять, как его использовать.

### Рекомендации

- Наличие DSA связано с острым и хроническим отторжением, опосредованным антителами, и рядом гистологических повреждений. Наиболее подходящий тест на анти-DSA и их применение в настоящее время находится в стадии изучения (**степень III**).

### Инфекции

Пациенты с циррозом восприимчивы к инфекциям, которые могут привести к полиорганной недостаточности и смерти [121]. Скрининг на скрытые инфекции необходим, чтобы вылечить потенциально смертельную инфекцию до ТП и предупредить ухудшение после операции на фоне иммуносупрессивной терапии. Очень важно правильно оценить наличие острой или хронической инфекции у реципиента. Скрининг на инфекции у кандидатов на ТП делится на несколько уровней: а) первый проводится всем кандидатам на ТП; б) второй — только пациентам, подходящим для ТП в момент внесения в список; в) третий — пациентам с факторами риска или пациентам, прибывшим из эндемичных регионов [122].

В первый уровень входит скрининг на антитела к ВИЧ-1 и -2, серологические маркеры HCV, антитела к ви-

## Клинические рекомендации

рису гепатита А (HAV), цитомегаловирусу (CMV) и рентгенография грудной клетки [122].

Второй уровень включает скрининг на *Mycobacterium tuberculosis* (анамнез + проба Манту + тест на высвобождение IFN- $\gamma$ ), вирус Эпштейна—Барр (EBV), герпесвируса человека 8-го типа, инфекции, вызванные вирусом *varicella-zoster*, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, посев мочи, анализ кала на паразитарные инфекции (серологические маркеры *Strongyloides stercoralis* и *Treponema pallidum*, IgG к *Toxoplasma gondii*), иммуноферментный анализ с реакцией преципитации инактивированной сыворотки с кардиолипиновым антигеном, мазок на *Staphylococcus aureus* из полости носа и пазух, осмотр стоматолога [122].

Третий уровень скрининга проводится в подгруппе пациентов, исходя из анамнеза, сопутствующих заболеваний, эндемических заболеваний и местной эпидемиологической ситуации [122].

Что касается вакцинации, важно убедиться, что кандидат получил прививки против HAV и HBV, ветряной оспы, пневмококковых инфекций, гриппа и столбняка.

**Контакт с инфекциями, требующий наблюдения.** Контакт с пылью требует наблюдения на предмет аспергиллеза. Реципиентам, проживающим в эндемичных областях по лихорадке Западного Нила, требуется специфическое наблюдение с исследованием на серологические маркеры возбудителя и ПЦР.

**Контакт с инфекциями, требующий обычных мер.** Рентгенография грудной клетки проводится с целью тщательного поиска непрямых признаков бактериальной или грибковой инфекции легких, включая туберкулез. Некоторые специалисты рекомендуют выполнение кожных проб. При нормальной рентгенограмме грудной клетки и отсутствии других факторов риска системный поиск туберкулеза не проводят.

Пациентам с положительной пробой Манту следует назначить профилактическую терапию изониазидом согласно стандартным рекомендациям после тщательного обследования для исключения активной формы, которая потребует комбинированной терапии [122].

Серологический скрининг и вторичная профилактика коксициклоидоза рекомендуются только кандидатам и реципиентам ТП, проживающим в эндемичных по этой инфекции областях.

**Инфекции, при которых ТП откладывают.** Хроническая задержка жидкости и активная бактериальная транслокация предрасполагают пациентов с циррозом к развитию инфекций мягких тканей, на которые приходится 11 % всех инфекций [123]; они могут быть вызваны как грамположительными (*Staphylococcus aureus*, *Streptococci spp.*), так и грамотрицательными бактериями (*Klebsiella spp.*). Самая частая инфекция кожи у пациентов с циррозом — флегмона; частота рецидивов при ней составляет 20 % [124].

**Инфекции, при которых ТП противопоказана.** У пациентов с циррозом может спонтанно возникать бактериемия, вызванная инфекциями кожи, легких или мочевых путей. Хотя временная бактериемия, связанная с инвазивными

терапевтическими процедурами, такими как чрезартериальная химиоэмболизация и чрескожная склеротерапия, встречается относительно часто, риск клинического воздействия не оправдывает антибиотикопрофилактики [125].

Пневмония — третья ведущая причина инфекций у пациентов с циррозом [126, 127], при этом риск бактериемии у них выше, чем у здорового населения [128]. Внебольничную пневмонию часто вызывает *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [129]. При циррозе рекомендуется введение пневмококковой вакцины.

Кандидемия — частое явление у пациентов с хроническим поражением печени, и в частности с ПСХ; она выявляется почти в 44 % образцах желчи при ПСХ, особенно у пациентов с доминирующими стриктурами [130, 131].

Наличие инвазивной грибковой инфекции, например аспергиллеза, является противопоказанием к ТП; реципиент должен получать лечение вплоть до радиологического, клинического и микробиологического выздоровления [132].

До появления антиретровирусных препаратов противопоказанием к ТП была ВИЧ-инфекция. Причиной тому был плохой прогноз этой инфекции при естественном течении. Создание высокоактивных антиретровирусных средств стало терапевтическим прорывом, и прогноз ВИЧ-инфекции значительно улучшился. Прогрессирование хронических гепатитов В и С, по-видимому, идет быстрее у пациентов со смешанной инфекцией, у многих из них развивается угрожающий жизни цирроз печени. Пациентам с контролируемой ВИЧ-инфекцией, отсутствием признаков СПИДа и числом лимфоцитов CD4 > 100–150/мкл выполнять ТП можно. Если смешанная инфекция, вызванная HBV и ВИЧ, считается хорошим показанием к ТП, то показания при смешанной инфекции, вызванной HCV и ВИЧ, неоднозначны из-за тяжести рецидивов гепатита С у таких больных [133]. В недавнем проспективном многоцентровом исследовании изучалась выживаемость пациентов и трансплантатов у 89 участников со смешанной инфекцией, вызванной HCV и ВИЧ, по сравнению с 235 пациентами, инфицированными только HCV, и всеми реципиентами печени в США в возрасте 65 лет и старше. Среди лиц со смешанной инфекцией, вызванной HCV и ВИЧ, независимыми прогностическими факторами потери трансплантата были более старший возраст, нарушение функции почек, требующее комбинированной трансплантации печени и почек, и ИМТ < 21 кг/м<sup>2</sup> [134]. Применение высокоэффективных схем без IFN для лечения гепатита С (как до, так и после ТП), скорее всего, изменит исход у этих пациентов, и смешанная инфекция, вызванная HCV и ВИЧ, станет стандартным показанием к ТП.

### Рекомендации

- Перед ТП обязательно проводится скрининг на бактериальные, вирусные и грибковые инфекции. Наличие активной инфекции служит противопоказанием к ТП (**степень III**).
- Время профилактики определяется CMV-статусом донора или реципиента (**степень II-3**).

### Анатомическая оценка

Хирург должен быть предупрежден о типе васкуляризации касательно печеночной артерии и основной портальной системы у реципиента. С помощью КТ с контрастированием необходимо проверить наличие портокавальных шунтов (их лигируют с помощью шовного материала во время операции). Печеночная ангиография показана в случае анатомических вариантов сосудов или перенесенной операции на печени.

Ранее тромбоз воротной вены считался абсолютным противопоказанием к ТП. В настоящее время с развитием методов лечения, хирургической техники и лучевых исследований он сам по себе стал показанием к ТП. В нескольких исследованиях показано, что хирургическая тромбэктомия, тромбозендовеноэктомия с венозной реконструкцией, помещение венозного трансплантата, портокавальная гемитранспозиция и лучевые эндоваскулярные вмешательства могут разрешить обструкцию вен у реципиентов донорской печени. Интересно, что выживаемость пациентов с тромбозом воротной вены через 1 и 5 лет после ТП одинаковы [135]. Изолированный тромбоз воротной вены не является хирургическим противопоказанием: чтобы предупредить удлинение тромба, применяют антикоагулянты; однако в ряде случаев тромбоз всей воротной системы (включая воротную, верхнюю брыжеечную, селезеночную вены) может быть противопоказанием к ТП.

Оценка анатомии желчных путей особенно важна у пациентов, которые получают печень живого донора; это достигается неинвазивным путем с помощью МРТ или МР-холангиопанкреатографии либо инвазивным — с помощью эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии.

В конце оценки обязательно проводятся консультации хирурга и анестезиолога, чтобы определить операционные и послеоперационные риски.

### Рекомендации

- Обязательна анатомическая оценка реципиента, которая проводится с помощью трехфазной КТ с внутривенным контрастированием (**степень II-3**).
- Наличие тромбоза воротной вены не является противопоказанием к ТП; тем не менее, если тромбоз распространяется на всю воротно-брыжеечную систему (стадия IV по Yerdel et al.), ТП может быть невыполнима (**степень II-3**).

### Скрининг на новообразования

Наличие злокачественных новообразований в анамнезе не исключает ТП. Соответственно у каждого такого пациента необходимо оценить с онкологом выживаемость и риск рецидива через 1, 5 и 10 лет иммуносупрессивной терапии. Обычно считается, что пациенту можно выполнять ТП, если оценочный риск рецидива меньше 10 %. Более того, часто требуют 5-летнего периода без рецидивов, чтобы исключить возможный рецидив в будущем, но это во многом зависит от вида злокачественного новооб-

разования. Однако на сегодня не опубликовано согласованных данных по оптимальному подходу к кандидатам на ТП с внепеченочными злокачественными новообразованиями в анамнезе.

Скрининг на новообразования обязательно должен проводиться при оценке кандидата на ТП, учитывая его возраст, пол, характер употребления алкоголя и курение.

Для кандидатов старше 50 лет обязательно скрининг на рак толстой кишки. Если колоноскопия под общей анестезией слишком рискованна, альтернативой может стать КТ-колонография, хотя ее эффективность у пациентов с циррозом и асцитом не оценивалась. Если пациент курит или употребляет алкоголь, его обязательно обследуют на злокачественные опухоли легких, ЛОР-органов, ротовой полости, пищевода и мочевого пузыря. Рекомендуется проведение назофиброскопии, осмотр ротовой полости и эзофагогастродуоденоскопия. Последнюю обычно выполняют всем кандидатам не только для скрининга на злокачественные новообразования, но и для выявления варикозного расширения вен пищевода и желудка.

Женщинам проводят обычное гинекологическое исследование, цитологическое исследование мазка с шейки матки и маммографию. Мужчинам скрининг на заболевания простаты осуществляют по показаниям после консультации уролога.

Важно также осмотреть кожу, учитывая, что рак кожи, кроме меланомы, редко является противопоказанием к ТП. Перед операцией проводят специальный скрининг на злокачественные новообразования и метастазы в печени, включая скантинграфию костей и КТ грудной клетки. В последнее время в обследование часто включают позитронно-эмиссионную томографию, которая позволяет выявить новообразования, не обнаруженные другими методами [136].

### Рекомендации

- Скрининг на новообразования является частью обследования кандидатов на ТП (**степень III**).
- Если пациент курит или употребляет алкоголь, показано обследование на злокачественные опухоли легких, ЛОР-органов, органов ротовой полости, пищевода и мочевого пузыря (**степень II-3**).
- Излеченные новообразования в анамнезе не являются абсолютным противопоказанием к ТП. Целесообразным считается 5-летний перерыв между радикальным лечением рака и ТП в зависимости от типа и стадии излеченного рака (**степень III**).

### Социальная и психиатрическая оценка, зависимости

Для оценки приверженности реципиента изучают его социальное окружение, обследуют на психические заболевания и зависимости. При печеночной энцефалопатии нейропсихологическое тестирование, КТ или МРТ головного мозга и электроэнцефалография позволяют определить обратимость нейропсихического состояния. Активное употребление алкоголя или наркотиков счита-

ют противопоказанием к ТП по многим причинам: риск рецидива, риск несоблюдения режима лечения, риск повреждения трансплантата.

При этом стабильно не принимающие наркотики, получающие для поддержки метадон опиоидзависимые пациенты в целом считаются подходящими кандидатами на ТП; частота рецидивов у них низкая [137]. Убедительных свидетельств того, что у пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности, получающих метадон, исходы ТП хуже, чем у лиц, не получающих метадон, нет. Однако почти  $\frac{1}{3}$  центров трансплантации печени в США требуют, чтобы пациенты прекратили прием метадона, иначе их не включают в список кандидатов на ТП [138].

Современные методы токсикологического скрининга могут дать положительный результат, если пациент употреблял марихуану до 2 мес. назад. Лица с положительным тестом на марихуану имеют такую же выживаемость, как и лица с отрицательным результатом. Исключать ли пациента, регулярно принимающего марихуану, из списка ожидания ТП, остается спорным вопросом [139, 140]. Недавнее исследование в 102 центрах трансплантации печени у взрослых в США показало, что 46,7 % центров считали ежедневное употребление марихуаны абсолютным противопоказанием, 43 % — относительным противопоказанием, а 10,3 % центров не считали его противопоказанием вовсе [141].

Когда пациентам, злоупотребляющим целым рядом психоактивных веществ, выполняется ТП, частота рецидивов достигает 27 %, но, по-видимому, это не влияет на выживаемость после ТП [142].

Частота курения до и после ТП высока; она вызывает значительную заболеваемость и смертность в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями [143], повышает частоту тромбоза печеночной артерии [144] и злокачественных новообразований ротовой полости и гортани [145]. Поэтому отказ от курения — обязательное требование для всех кандидатов на ТП.

### Рекомендации

- Для оценки приверженности реципиента и потенциальных факторов риска несоблюдения режима лечения после ТП нужно проводить социальное, психологическое и, если показано, психиатрическое обследование кандидатов на ТП (**степень III**).
- Стабильно воздерживающиеся от наркотиков, получающие метадон опиоидзависимые пациенты не должны исключаться из кандидатов на ТП (**степень II-2**).
- Отказ от курения — обязательное требование для всех кандидатов на ТП (**степень III**).

## Вопросы донорства

### Донорство органов

#### Системы согласия

В странах Европейского союза донорские органы не могут быть получены без согласия доноров и/или их родственников. Однако процесс установления этих соглаше-

ний отличается в разных государствах. Национальные правила обычно подразумевают ясно выраженное или предполагаемое согласие граждан (доноров или родственников). Существуют также смешанные решения с регистрацией в центральных базах желаний граждан или без нее. Исследование АСТОР показало, что в большинстве европейских стран действуют системы предполагаемого согласия, согласно которым не требуется явно выраженного согласия человека, чтобы стать потенциальным донором. На практике и в отсутствие такого явного желания быть донором большинство законов требует получить согласие ближайших родственников умершего на использование его органов после смерти. Несмотря на то что большая часть европейских стран имеет законы о трансплантации, основанные на принципе предполагаемого согласия, практическое применение национального законодательства, особенно в отношении роли родственников умерших в согласии или возражении против донорства, широко варьирует между странами, регионами, больницами и даже отдельными случаями и таким образом может влиять на конечную эффективность законов. Независимо от системы согласия, почти во всех странах Европы мнение ближайших родственников, как правило, запрашивают и уважают.

Законодательство, потенциал подходящих по медицинским показателям доноров, инвестиции в здравоохранение и инфраструктуру, отношение населения, культура и религия — все это может играть роль в определении количества умерших доноров органов в стране или регионе. Однако количество донаций в рамках Европейского банка органов, тканей и крови (Eurotransplant), по-видимому, показывает довольно прямое действие законодательных мер: частота донорства на миллион населения в Австрии и Бельгии (предполагаемое согласие) почти вдвое выше, чем в Германии и Нидерландах [146].

### Донорство до и после смерти

На усмотрение членов Евросоюза остается и решение, как организовать системы трансплантации: использовать только органы умерших или также поощрять донорство живых людей. Использование органов умерших высоко развито в некоторых странах Южной Европы, в то же время в некоторых странах Северной Европы больше продвижение в области донорства живых.

*Смерть мозга и остановка кровообращения.* Существуют различия и между типами донорства умерших, разрешенных и организованных внутри страны. Донорство после смерти мозга (DBD) — наиболее распространенный тип, но и донорство после остановки кровообращения (DCD) все больше используется как дополнительный источник органов для трансплантации. Эти два типа донорства органов умерших поднимают различные этические вопросы и требуют организационных установок.

*Двусторонние и многосторонние соглашения.* Некоторые страны предпочитают принимать участие в многосторонних Европейских организациях по обмену органами, таких как Eurotransplant (Австрия, Бельгия, Хорватия, Германия, Венгрия, Люксембург, Нидерланды и Словения)

или Scandiatransplant (Швеция, Финляндия, Дания, Норвегия и Исландия), и управляют списками ожидания и критериями распределения органов вместе (по крайней мере, частично). Недавно созданный Южный альянс по трансплантации предполагает такое же сотрудничество. В некоторых странах установлены соглашения о двустороннем обмене органами, например обмен определенных видов органов с соседней страной. Вот примеры таких соглашений:

- Италия и Мальта 2008–2010 гг.: 20 органов (почки, сердце, печень, части печени) из Мальты были пересажены в Италию;
- Испания и Португалия 2009 г.: 41 орган предложен Испании Португалией.

Чтобы такие обмены органами действительно работали, необходима поддержка целого ряда организационных и практических соглашений, направленных также на обеспечение соответствия статье 3(2) с) Хартии по правам человека ЕС и исключение малейшего риска незаконной торговли органами.

*Списки ожидания.* Ведение списков ожидания находится в национальной компетенции (которая может быть частично делегирована и разделена с Европейскими организациями по обмену органами). Ведение списков включает определение критериев для внесения и исключения пациентов из списка. Списки обычно делятся по типу необходимых органов (почки, печень, легкие, сердце, поджелудочная железа, тонкая кишка, комбинированные трансплантации). Отдельно ведутся детские списки.

*Непрямое влияние законодательства на трансплантацию.* Некоторые законы оказывают не прямое, но очень существенное воздействие на ТП. Например, закон, ограничивающий размер пачек парацетамола для продажи без рецепта, введенный в Великобритании в сентябре 1998 г. Появление этого закона было связано с тем, что многие люди принимали слишком большие дозы парацетамола, что увеличивало количество смертей и необходимость в ТП вследствие гепатотоксичности парацетамола. Этот закон был введен по рекомендации британского государственного отделения, известного в настоящее время как Управление по контролю за лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, и ограничивает размер упаковок парацетамола до 32 таблеток при продаже в аптеках и 16 — при продаже вне аптек.

Эти меры привели к стойкому и значительному снижению смертности от передозировки парацетамола и некоторым признакам уменьшения регистраций на ТП в центрах трансплантации за 11 лет, прошедшие с введения закона [147].

Подобного, но еще более сильного эффекта можно ожидать после предстоящего введения закона о финансировании новых противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) для лечения гепатита С. Более новые ПППД с упрощенными режимами дозирования и/или минимальной токсичностью при применении в разных сочетаниях могут привести к эрадикации вируса у большинства, если не всех, пациентов с гепатитом С, получающих лечение. Это область головокружительной скорости развития фундаментальных и клинических наук, но сто-

имость ПППД сегодня слишком высока, чтобы финансировать лечение в крупных масштабах. Между тем почти полная эрадикация HCV в Европе в ближайшие десятилетия означает существенное уменьшение количества пациентов, которым требуется ТП по причине гепатита С или ГЦР.

### *Распределение органов*

#### *Распределение печени в Европе*

Данные об активности ТП в Европе собираются ELTR [40], который является одним из сервисов Европейской ассоциации по трансплантации печени и кишечника (ELITA), имеющей следующие цели:

- регистрация всех операций по ТП в Европе;
- связь между европейскими центрами трансплантации печени;
- научные исследования и публикации.

В период с 1968 г. по декабрь 2012 г. ELTR собрал данные о 112 554 ТП, проведенных в 153 центрах трансплантации печени в 27 европейских странах.

В Европе активность ТП и частота донорства органов варьируют в разных странах и регионах, отражая различные системы и организации распределения органов. При этом в разных странах и регионах Европы существуют свои различия в законодательстве, частоте донорства органов, показаниях к ТП и традициях медицинской практики.

Единых правил или системы распределения органов в Европе или Европейском союзе нет. Есть несколько организаций по обмену органами, работающих в разных странах и географических областях, включая:

- Organizacion Nacional de Trasplantes (ONT) в Испании;
- NHS Blood & Transplant (NHSBT) Великобритании и Ирландии;
- Scandiatransplant (Швеция, Норвегия, Финляндия, Дания и Исландия);
- Eurotransplant (Австрия, Бельгия, Хорватия, Германия, Венгрия, Люксембург, Нидерланды и Словения); охватывает население более 112 млн человек;
- Centro Nazionale Trapianti (CNT) в Италии;
- Agence de la biomédecine во Франции.

Большинство организаций имеет сходные правила с группой экстренного приоритета, в которую входят острая печеночная недостаточность и ранняя ретрансплантация, если пересаженный орган не работает, а также поражение печеночной артерии и тромбоз воротной вены. Есть сходство и в распределении органов для детей, и правилах, поощряющих разделение лучших донорских органов. Но есть и важные различия. Распределение органов может быть пациенто-ориентированным (в США и ряде европейских стран) или центро-ориентированным (другие европейские страны, включая Великобританию, Испанию и Скандинавию — Scandiatransplant). Сотрудничество между организациями, занимающимися обеспечением донорских органов, растет.

*ONT (Испания).* В Испании ТП начали делать в 1984 г., в настоящее время средняя активность организации превышает 1000 ТП в год [148]. Работает 25 бригад по ТП, из



них 4 — педиатрические. ONT оказывает серьезную поддержку в обеспечении органами, поддержку в их распределении и ведении списков ожидания на национальном уровне [149]. Испания — одна из стран с самой высокой частотой донорства органов благодаря выдающейся организации выявления доноров и обеспечения органами, которую часто называют «испанской моделью». В 2013 г. частота донорства органов умерших достигла 35,12 донора на 1 млн населения [148]. ONT организовала крупномасштабную и всеобъемлющую стратегию для достижения и поддержания важных улучшений в донорстве и трансплантации в Испании [150].

Распределение органов в Испании центро-ориентированное, т. е. все доступные органы поступают в национальный координационный центр.

Приоритет на национальном уровне отдается экстренным случаям. Органы один за другим распределяются по больницам, городам или регионам в стремлении снизить время хранения трансплантата на холоде. Решение о совместимости донора и реципиента принимается бригадой трансплантологов принимающего учреждения с помощью единых рекомендаций, разработанных при поддержке Испанского общества по трансплантации печени [151–153].

Экстренная ТП в Испании допускается в следующих двух ситуациях: 1) острая печеночная недостаточность в отсутствие заболеваний печени в анамнезе; 2) ретрансплантация в течение 7 дней после ТП (у детей — до 30 дней).

Выведение кандидатов из списка ожидания ТП в Испании не менялось в последние 5 лет; период нахождения в списке составляет 103–124 дня.

*NHSBT (Великобритания).* В Великобритании организована рабочая группа, цель которой — повысить низкую частоту донорства органов. Рекомендации рабочей группы были приняты, что привело к росту DBD на 7 % за последние 4 года. С 2007 г. количество DCD быстро увеличилось на 118 %. Общее количество донорских органов, полученных от умерших, достигло рекордного значения 1320 в 2013 г. Из них 780 были получены после смерти мозга и 540 — после остановки кровообращения [154].

В 2013 г. была проведена 871 ТП. В Великобритании работает 7 центров трансплантации. Три из них имеют программу ТП у детей. В апреле 2014 г. 512 пациентов зарегистрированы в списке ожидания ТП. В настоящее время в среднем взрослый пациент ожидает ТП 142 дня, ребенок — 78 дней.

Ключевыми фигурами в регуляции донорства, распределения органов и трансплантации в Великобритании являются NHSBT (специальное отделение Национальной системы здравоохранения) и Британская ассоциация по трансплантации (НТА). Последняя представляет собой независимый надзорный орган, который защищает права населения путем лицензирования и проверки организаций, которые хранят и используют ткани человека для трансплантации и других целей. Распределение органов в Великобритании центро-ориентированное, хотя есть планы сделать эту систему пациенто-ориентированной с национальной схемой распределения. Каждому центру соответствуют донорские зоны, основанные на количестве новых регистраций перспективных кандидатов. Это сделано, чтобы отвечать длине списка ожидания центра.

Если орган не принимают, он будет предложен по системе ротации следующему в списке центру в порядке распределения донорской печени.

Приоритет каждого центра при распределении определяется на многопрофильной встрече профессиональных трансплантологов печени по системе приоритетов, основанной на оценке UKELD (британской модели терминальной стадии заболевания печени).

Существует 9 категорий пациентов, подходящих для включения в сверхэкстренный национальный список, и этих кандидатов делят на две группы: ТП по передозировке парацетамола и ТП по другим причинам [155].

В целом для взрослых доноров печени (возраст > 16 лет или масса тела > 35 кг) и детей (возраст < 16 лет или масса тела < 35 кг) порядок распределения органов одинаков и выглядит так:

- сверхэкстренный список;
- взрослые реципиенты сочетанного трансплантата печени и тонкой кишки;
- пациенты с гепатобластомой;
- назначенный зональный центр получения;
- другие назначенные центры трансплантации печени в Великобритании и Ирландии;
- назначенные зональные центры получения органов для взрослых.

*Scandiatransplant.* Scandiatransplant — объединение всех центров трансплантации органов в Скандинавии (Швеции, Норвегии, Финляндии, Дании и Исландии). В настоящее время в рамках Scandiatransplant функционирует 5 центров трансплантации печени (два в Швеции и по одному в остальных странах, кроме Исландии). В 2013 г. у 421 умершего донора получено 362 донорских печени для проведения ТП в рамках Scandiatransplant [156, 157].

В Скандинавии не ведутся обычные списки ожидания. Используется центро-ориентированный подход, в каждом центре трансплантации есть свой список ожидания, а право на донорские органы определяется географическим положением. Для отбора пациентов на ТП используются оценки MELD и Чайлда—Пью в сочетании с клиническими и неклиническими параметрами (например, время ожидания).

Пациенты с острой печеночной недостаточностью (экстренный статус) имеют приоритет в получении донорской печени от следующего умершего донора в границах Scandiatransplant в течение 72 ч. Сверхэкстренность ситуации определяется исключительно диагнозом и клиническим состоянием. Все органы, получаемые по экстренному статусу или по просьбе, должны быть «оплачены» отправляющему центру в течение 6 мес.

Сверхэкстренный статус также применим к пациентам, которым требуется срочная ретрансплантация в пределах 14 дней после ТП вследствие первичной дисфункции трансплантата, тромбоза печеночной артерии или воротной вены.

На детские ТП приходится 5 % ТП в Скандинавии. В целях улучшения доступности органов в 2011 г. для детей, нуждающихся в трансплантации латерального сегмента печени, был организован обычный список ожидания.

DCD не практикуется в странах Scandiatransplant, кроме Норвегии.

*Eurotransplant.* Eurotransplant отвечает за распределение донорских органов в 8 европейских странах: Австрии, Бельгии, Хорватии, Германии, Венгрии, Люксембурге, Нидерландах и Словении. Эта единая международная система включает все учреждения, в которых проводится изъятие органов и трансплантация, а также лаборатории, занятые типированием тканей. В Eurotransplant распределение подчиняется различным национальным законам по трансплантации, что приводит к стандартному алгоритму распределения; система распределения донорской печени Eurotransplant основана на медицинских и логистических критериях с модификациями, согласно различным национальным законам [158].

В 2006 г. система распределения для ТП в Eurotransplant изменилась: с получения донорских органов отдельными пациентами, исходя из времени ожидания, на систему, основанную на срочности и использующую оценку MELD.

Пациенто-ориентированное распределение на основе MELD эффективно работает в 4 странах Eurotransplant: Германии, Бельгии, Нидерландах и Люксембурге, в то время как в Австрии, Словении и Хорватии эффективно центр-ориентированное распределение. В списке соответствия доноров реципиентам Eurotransplant все пациенты должны быть зарегистрированы с лабораторной оценкой MELD, которая перепроверяется центрами трансплантации через определенные промежутки времени. Если тяжесть заболевания не полностью отражается оценкой MELD, может быть запрошена исключительная MELD. Некоторые заболевания считаются стандартными исключениями и попадают в специфический для страны список.

Кроме распределения отдельным реципиентам в рамках Eurotransplant существуют приоритеты, основанные на медицинской экстренности:

- 1) высокая экстренность дает самый высокий международный приоритет;
- 2) одобренная комбинированная трансплантация нескольких органов, включая печень, кроме сочетания печень-почки.

Статус экстренности присваивается только после одобрения Eurotransplant, и пациенты в этих категориях делятся по времени нахождения в состоянии экстренности [159]. Система обеспечивает получение донорским центром следующего доступного органа той же группы крови.

В отличие от взрослых реципиентов, распределяемых по вычисленной оценке MELD, детям автоматически присваивается исходный детский эквивалент MELD, который зависит от возраста и пересматривается каждые 90 дней до ТП.

Таким образом, существуют различные системы распределения — как пациенто-, так и центр-ориентированные. Некоторые системы основаны на строгих правилах, учитывающих баллы и оценки, другие — на клиническом мнении ответственного хирурга-трансплантолога. Существующее сегодня разнообразие делает маловероятным создание единой системы распределения донорских органов в Европе в ближайшем будущем.

### *Донорство с расширенными критериями*

Успехи ТП привели к растущей потребности в донорских органах. Разрыв между спросом и предложением, рост

заболеваемости и смертности пациентов в списках ожидания подтолкнули к поиску альтернатив стандартной базе DBD. В последние 20 лет детские списки ожидания удалось успешно сократить за счет введения сегментарной ТП, включая частичную ТП от живого донора. В отношении взрослых эта техника лишь минимально увеличила количество донорских органов в западных странах. Ближайший источник, способный увеличить количество донорских органов, — доноры с расширенными критериями (ECD), которых также называют ограниченными донорами. Универсального определения ECD не существует, но к ним относится широкий спектр доноров с неблагоприятными характеристиками, традиционно связанными с худшим состоянием трансплантата и более низкой выживаемостью реципиента. К таким донорам относятся лица старшего возраста, пациенты со стеатозом, гипернатриемией, DCD и др. Трансплантация органов от DCD связана с тяжелым ишемическим и реперфузионным повреждением, которое может приводить к первичной дисфункции трансплантата, задержке его функции и ишемии желчных путей. Однако при тщательном отборе и подборе подходящих реципиентов DCD ТП может быть безопасной и эффективной [160].

Для количественной оценки риска недостаточности трансплантата ECD были разработаны специальные оценки, включая индекс донорского риска, и — позднее — оценка баланса рисков (BAR) (см. разделы с соответствующими названиями).

Для более безопасного использования и расширения количества донорских органов были созданы протоколы отбора ECD и DCD.

### *Определение доноров ECD*

Трансплантат от ECD представляет собой орган с неблагоприятными характеристиками, пересадка его связана с субоптимальными исходами, среди которых выделяют две основные категории риска: дисфункция трансплантата и возможная передача заболеваний. В категории дисфункции трансплантата можно, в свою очередь, выделить две группы: связанные с DCD и не связанные с DCD.

Определение Eurotransplant относится к категории дисфункции трансплантата [161]. Согласно этому определению, ограниченный донор печени имеет следующие признаки:

- возраст > 65 лет;
- нахождение в блоке интенсивной терапии с искусственной вентиляцией > 7 дней;
- ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>;
- стеатоз печени > 40 %;
- сывороточный уровень натрия > 165 ммоль/л;
- активность аминотрансфераз: АлАТ > 105 ед./л, АсАТ > 90 ед./л;
- сывороточный билирубин > 3 мг/дл.

### *Доноры DCD*

В последние годы возобновился интерес к DCD как источнику увеличения количества жизнеспособных трансплантатов и снижения смертности в списках ожидания. В зависимости от условий, в которых произошла смерть

**Таблица 3. Категории доноров после смерти от остановки кровообращения (с изменениями по [162, 163])**

Категория	Описание
Категория I	<b>Мертвый по прибытии.</b> От доноров категории I или любых пациентов, умерших в больнице, но неподходящих для получения паренхиматозных органов, могут быть взяты роговица, клапаны сердца, кожа, кости и т. п. Поскольку непосредственных временных ограничений по минимальному повреждению тканей нет, нет и четко определенного временного подхода к изъятию тканей
Категория II	<b>Безуспешная реанимация.</b> Это пациенты, у которых при свидетелях остановилось сердце вне больницы и которым проводилась сердечно-легочная реанимация. Если последняя оказывается безуспешной у подходящего донора, появляется возможность неконтролируемого донорства
Категория III	<b>Ожидающие остановки сердца после прекращения лечебных мероприятий.</b> С разрешения самого донора или его родственников органы могут быть изъятые после констатации смерти у пациентов с необратимым повреждением головного мозга или остановкой дыхания, у которых лечение прекращено. Смерть констатируется через определенный период (обычно 5 мин) после остановки кровообращения
Категория IV	<b>Остановка сердца после смерти головного мозга.</b> Изредка у доноров с подтвержденной смертью мозга и согласием на донорство случается остановка сердца до запланированного изъятия органов. Такие доноры могут быть источником сразу нескольких органов, если процесс уже запущен, или могут рассматриваться как доноры категории III в соответствии с обстоятельствами остановки сердца
Категория V	<b>Остановка сердца у госпитализированного пациента.</b> Эта категория добавлена в 2000 г. и повторяет категорию II, за исключением того, что остановка сердца происходит в больнице. Выделение этой категории позволяет лучше отслеживать исходы

от остановки кровообращения, DCD классифицируют по Маастрихтским критериям (табл. 3) [162, 163]. В Европе (Великобритании, Нидерландах, Испании, Бельгии и Франции) органы DCD используют наиболее активно. В большинстве стран понятие DCD основано на категории III; DCD категории II преобладают в Испании и Франции. DCD также можно разделить на два вида: контролируемое (CDCD) и неконтролируемое (UDCD). Эти два вида DCD сильно отличаются по этическим принципам, оценке, логистике, техникам изъятия органов и исходам.

Контролируемые доноры (категория II по Маастрихтским критериям) — это жертвы критического повреждения головного мозга различной этиологии, признанного несовместимым с восстановлением; при этом их состояние не отвечает формальным критериям смерти мозга, а сердечно-легочная деятельность прекращается до изъятия органов. Процедура прекращения поддержания жизнедеятельности планируется медицинским персоналом с согласия родственников пациента. Важно подчеркнуть, что это решение предшествует и независимо

от решения стать донором. У доноров категории III остановка кровообращения индуцируется путем отключения аппаратов искусственного жизнеобеспечения в палате интенсивной терапии или в операционной. У доноров категории IV со смертью мозга непредвиденная остановка сердца возникает до начала процедуры изъятия органов или же последняя задерживается до остановки кровообращения, если родственники умершего желают этого из религиозных или культурных соображений.

Контролируемое донорство у DCD происходит в присутствии специальной бригады по изъятию органов и направлено на ограничение ишемического повреждения, связанного со смертью. Процесс умирания у доноров категории III может быть связан с длительным агональным периодом с гипотонией и/или гипоксией, главным образом вызывающими ишемическое повреждение, которое может препятствовать донорству органов или приводить к дисфункции либо недостаточности пересаженного органа. В этом отношении важно понимать, что полное прекращение кровотока в печеночных артериях и воротной вене наступает до остановки сердца и дыхания [164].

Неконтролируемое донорство у DCD имеет место при неожиданной остановке сердца; по логистическим причинам, связанным со степенью ишемического повреждения, только человек, умерший в центре, в котором есть бригада для изъятия органов, может стать донором печени (категория II). Некоторые из этих логистических проблем можно преодолеть, направляя ресурсы интенсивной терапии за пределы больницы. В Мадриде и Барселоне существует сеть реанимационных бригад, которые направляют к пациентам с остановкой сердца, случившейся вне больницы. Вследствие этого частота неконтролируемого донорства становится максимальной.

Несколько групп сообщило об отличных результатах при использовании для ТП органов после контролируемого донорства. 1- и 3-летняя выживаемость трансплантатов составляла 80 и 70 % соответственно. В отношении развития внутривисцеральных стриктур желчных путей (также называют повреждением желчных путей ишемического типа или ишемической холангиопатией) группы со специфическим опытом, включая госпиталь Королевского колледжа Лондона, сообщают о частоте такого повреждения менее 3 %. Важно заметить, что это не только надежный источник трансплантатов для взрослых пациентов; в детской практике дефицит донорских органов еще выше, а пересадка органов от контролируемых DCD дает отличные результаты. Результаты программ с неконтролируемыми DCD также отличные. Испанские специалисты сообщили, что при медиане периода наблюдения 20 и 34 мес. выживаемость трансплантата и пациента составляла 70–87,5 % при частоте первичной дисфункции трансплантата и ишемической холангиопатии около 10 %. Трансплантаты от DCD неоптимальны: при сравнении со стандартными DBD выживаемость как трансплантата, так и пациента хуже. Однако при применении принципа «анализировать всех пациентов, начавших лечение» трансплантаты от DCD могут иметь преимущество перед DBD, т. е. лучше получить печень от DCD, чем ухудшение и, возможно, смерть в ожидании органа от DBD.

Более того, смертность реципиентов органов от DCD сопоставима с таковой в группах с другими хорошо из-

вестными факторами риска, такими как старший возраст, наличие гепатита С или ГЦР у реципиентов и доноров более старшего возраста. Комбинировать трансплантаты от DCD и эти факторы риска нужно с осторожностью, чтобы избежать неприемлемого риска. Поэтому врачам не стоит избегать использования органов DCD. Пожалуй, наиболее оптимальная среда для такого трансплантата — реципиент с низким риском. Хорошим показанием может быть злокачественное новообразование, поскольку риск выпадения из критериев для ГЦР в списке ожидания может перевесить риск получения трансплантата от DCD. Иными словами, как контролируемые, так и неконтролируемые донорские программы могут предоставить огромный потенциал в расширении количества доступных органов для взрослых и детей. Будущие достижения в области восстановления кровообращения у донора *in situ* и перфузии *ex situ*, наверное, не только добавят, но и помогут спасти трансплантаты. Процесс получения подтвержденного согласия — по-видимому, самое важное требование закона, связанное с программами DCD. В этом смысле законодательство может быть основано на принципе либо предполагаемого, либо явного согласия. С этической точки зрения контролируемые и неконтролируемые программы DCD могут быть связаны с двумя проблемами. Первая — это острая необходимость начать консервирование органа, чтобы обеспечить его жизнеспособность. Это обычно происходит в отсутствие родственников умершего. В системе предполагаемого согласия родственник имеет право возразить против донорства, даже если сам умерший не отказывался от этого варианта. В системе явного согласия родственники могут принять решение о донорстве, если умерший не сделал свой выбор. С позиций закона это значит, что если родственник не может согласиться или возразить, законных оснований для начала процедур нет и орган может быть потерян. Оптимальным примером легального пути, чтобы выиграть достаточно времени для надлежащего получения согласия и избежать ненужных конфликтов, может быть вариант, предложенный голландским законодательством: «Необходимые меры для поддержания органа в пригодном состоянии для трансплантации могут быть предприняты после смерти, пока процедура получения согласия в соответствии с законом еще не закончена».

В группе контролируемых DCD этический конфликт может возникать в контексте решения о прекращении поддержания жизнедеятельности или реанимационных действий. Бригады должны убедиться, что конфликта интересов нет; т. е. бригады трансплантологов не могут быть вовлечены в принятие решений в отношении прогноза пациента, прекращения искусственной вентиляции, поддержания перфузии органов или констатации смерти.

#### *Доноры, умершие по другим причинам (не DCD)*

Доноры старшего возраста, обычно умершие от нарушенного мозгового кровообращения, часто имеют множество сопутствующих заболеваний: сахарный диабет, артериальную гипертензию, ожирение, злокачественные новообразования в анамнезе. Ожирение, которое становится сейчас пандемией в западных странах, вызывает измене-

ния, связанные со стеатозом, в печени множества потенциальных доноров.

*Старший возраст доноров.* Использование печени доноров старшего возраста логично для расширения количества доступных органов. Вне связи с трансплантацией функция печени хорошо сохраняется в течение жизни, по-видимому, в результате ее уникальной регенеративной способности. Однако пациенты, получившие печень от доноров старшего возраста, имеют повышенный риск недостаточности и гибели трансплантата вследствие уязвимости перед ишемией-реперфузией и снижения способности к регенерации у старых органов [165]. Дополнительным механизмом может стать бремя сопутствующих заболеваний у донора, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия и ожирение, которые могут привести к атеросклеротическим изменениям сосудов и стеатозу трансплантата. В нескольких исследованиях показано, что ТП от доноров старшего возраста может вызывать первичную дисфункцию трансплантата [166], тромбоз печеночной артерии [167] и повреждение, связанное с ишемией-реперфузией.

Хотя более старший возраст донора негативно влияет на выживаемость после ТП [168], в отдельных случаях используют органы доноров старше 70 лет. Судя по сообщениям, краткосрочные результаты отличные, но и длительные наблюдения после ТП печени от 70- и 80-летних доноров показывают отсутствие отличий в долгосрочной выживаемости как пациента, так и трансплантата при пересадке от старых и молодых доноров, если реципиент не имеет гепатита С. С другой стороны, 7-летняя выживаемость HCV-положительных реципиентов печени старшего возраста более чем вдвое ниже выживаемости HCV-негативных реципиентов. ТП от 70- и 80-летних доноров может давать отличные долгосрочные результаты по выживаемости как пациента, так и трансплантата у отдельных HCV-негативных пациентов [169].

Существуют согласованные данные о взаимодействии между старшим возрастом донора и HCV-положительным статусом реципиента, которое предрасполагает пациентов к фиброзирующему холестатическому гепатиту, инфекциям после трансплантации, недостаточности трансплантата и смертности [170].

*Печень от доноров с сахарным диабетом.* Ретроспективный анализ Научного регистра реципиентов трансплантатов (2004–2008 гг., 25 413 пациентов) показал, что у реципиентов печени доноров, страдавших сахарным диабетом, хуже 1- и 5-летняя выживаемость трансплантата, чем у реципиентов от доноров без диабета; особенно низкой была выживаемость, если сахарный диабет у донора длился более 5 лет. Однако у пациентов без гепатита С использование печени доноров с сахарным диабетом не было напрямую связано с ухудшением выживаемости трансплантатов. Сочетание доноров с сахарным диабетом и реципиентов без гепатита С может быть безопасным [171].

*Печень от доноров со стеатозом.* Стеатоз печени — это отложение капель жира в гепатоцитах; он связан с целым

рядом посттрансплантационных осложнений, в особенности с дисфункцией трансплантата. В основе этой дисфункции лежит повреждение, вызванное ишемией-реперфузией. По сообщениям, частота стеатоза у доноров печени составляет 9–26 % [172].

Стеатоз бывает легким (10–30 %), умеренным (30–60 %) или тяжелым (> 60 %) [173], но предполагается, что он должен исчезнуть после ТП. Стеатоз печени бывает двух видов: мелкокапельный и крупнокапельный. Под мелкокапельным стеатозом понимается накопление мелких капель жира менее 1 мкм, которые придают пенистый вид цитоплазме; он возникает при редких состояниях, связанных с токсичностью лекарственных средств, острой жировой болезнью печени у беременных и синдромом Рейе. Крупнокапельный стеатоз характеризуется наличием мелких и крупных жировых капель, которые могут занимать всю цитоплазму; он обычно возникает на фоне ожирения, сахарного диабета и злоупотребления алкоголем. Мелкие капли жира, по-видимому, не ухудшают функцию трансплантата. Объем же больших капель при крупнокапельном стеатозе тесно связан с пригодностью трансплантата для пересадки.

Легкий крупнокапельный стеатоз (< 30 % объема) считается допустимым при трансплантации. Печень с умеренным крупнокапельным стеатозом (30–60 %) может дать приемлемый исход в некоторых сочетаниях донор-реципиент. Тяжелый крупнокапельный стеатоз (> 60 %) связан с неприемлемым риском недостаточности трансплантата, острой почечной недостаточности, осложнений со стороны желчных путей и смертности [174, 175].

Легкий/умеренный крупнокапельный стеатоз ( $\leq 30$  %) давал 5-летнюю выживаемость трансплантата 60 % и более, вплоть до BAR 18, что сравнимо с трансплантатами без стеатоза [176]. Трансплантаты с мелко- или крупнокапельным ( $\leq 30$  %) стеатозом могут безопасно использоваться до BAR  $\leq 18$ , но при стеатозе более 30 % пересадка органа должна осуществляться с коррекцией на риск, т. е. с BAR  $\leq 9$ . Мелкокапельный стеатоз не исключает использования трансплантата.

Современные разработки в области экстракорпоральных нормотермических перфузионных устройств могут позволить в ближайшем будущем оценивать трансплантаты с умеренным и тяжелым стеатозом до имплантации; более того, предполагается, что могут быть созданы нормотермические перфузионные протоколы снижения содержания жира, что позволит еще больше увеличить количество доноров.

*Печень от анти-НВс-положительных доноров.* Один из текущих методов борьбы с дефицитом донорских органов — использование трансплантатов от анти-НВс-положительных доноров. Таких доноров много в странах с высокой распространенностью гепатита В — Азии и странах Средиземноморья. Это делается, невзирая на риск передачи HBV реципиенту при ТП [177].

ТП от НВс-положительного донора дает лучшие исходы, если реципиент HBsAg-положителен, нежели HBsAg-негативен. Эти результаты позволяют предположить, что позитивность донора по НВс требует более строгих стратегий распределения.

Анти-НВс-положительные доноры печени часто имеют скрытую инфекцию, вызванную HBV, т. е. постоянное наличие в крови или в печени ДНК HBV без серологических признаков активного гепатита В; при этом репродукция вируса может усилиться на фоне посттрансплантационной иммуносупрессивной терапии, в особенности глюкокортикоидами. Трансплантаты от анти-НВс-положительных доноров — в настоящее время основной источник новых случаев гепатита В после ТП [178]. Многие центры используют сегодня трансплантаты от анти-НВс-положительных доноров для HBsAg-негативных реципиентов. Поскольку вероятность такой, новой, инфекции, вызванной HBV, значительно ниже у анти-НВс- и/или анти-HBs-положительных реципиентов по сравнению с теми, кто никогда не контактировал с HBV (15 vs 48 %), целесообразно рекомендовать ТП от анти-НВс-положительных доноров преимущественно контактировавшим с HBV кандидатам. Наличие анти-HBs, по-видимому, защищает от новой инфекции, вызванной HBV, и как анти-НВс-, так и анти-HBs-положительные реципиенты могут безопасно получить анти-НВс-положительный трансплантат без посттрансплантационной профилактики гепатита В (вероятность новой инфекции ниже 2 %). Вакцинация перед ТП без прочих мер, по-видимому, не является эффективной стратегией, т. к. новая HBV-инфекция после ТП развивается у 10 % успешно вакцинированных реципиентов в отсутствие посттрансплантационной профилактики. Однако вакцинация против гепатита В должна быть предложена всем не сталкивавшимся с HBV пациентам в начале хронического поражения печени, не связанного с HBV (т. е. до развития цирроза), даже притом, что дополнительная профилактика против HBV потребует в случаях ТП от анти-НВс-положительных доноров.

Если гепатит В после ТП развивается, необходимо противовирусное лечение, и имеет смысл полагать, что эффективность лечения такая же, как при рецидиве гепатита В после ТП. Учитывая плохой профиль устойчивости при долгосрочной монотерапии ламивудином и низкую мощность адефовира, препаратами выбора в настоящее время могут стать энтекавир и тенофовир, несмотря на отсутствие данных.

Таким образом, печень от анти-НВс-положительных доноров можно безопасно использовать преимущественно у HBsAg-положительных или анти-НВс/анти-HBs-положительных реципиентов. HBsAg-негативные реципиенты должны получать профилактику ламивудином, тогда как анти-НВс- и анти-HBs-положительные реципиенты могут не получать профилактику вовсе [179, 180].

Недавно серия из 8 случаев трансплантации с использованием печени умерших HBsAg-положительных доноров HBsAg-положительным реципиентам показала, что это оправдано и может обеспечить дальнейшее увеличение количества донорских органов при соответствующем противовирусном лечении и мониторинге [181].

*Печень от HCV-положительных доноров.* Хронический дефицит донорских органов вынудил рассматривать как альтернативный источник HCV-положительных доноров. В то время как пересадка трансплантатов, позитивных на антитела к HCV, реципиентам с гепатитом С — обычная практика и в целом считается безопасной [182, 183], пере-

садку печени HCV-положительных доноров HCV-отрицательным реципиентам избегают. ТП от HCV-положительных доноров HCV-положительным реципиентам не связана с усилением прогрессирования инфекции или потерей трансплантата [184]; выживаемость трансплантатов и пациентов такая же, как у HCV-положительных реципиентов, получивших HCV-отрицательную печень. Однако может иметь место суперинфекция при несовпадении генотипа HCV донора и реципиента. ТП от HCV-положительных доноров (генотип может быть неизвестен на момент получения органа) часто избегают у кандидатов с инфекцией, вызванной HCV не генотипа 1, т. к. возможностей для лечения суперинфекции генотипа 1 немного. Между тем новое поколение ПППД может изменить эти рекомендации в будущем [185, 186].

Использование трансплантатов, положительных на антитела к HCV, у реципиентов со смешанной инфекцией, вызванной ВИЧ и HCV, связано с худшей выживаемостью трансплантата и пациента [134, 187]. Оптимальные стратегии отбора доноров и реципиентов в этой популяции на сегодня полностью не определены.

Важно отметить следующее: недавно выяснилось, что сохраненные свежие артериальные и венозные трансплантаты от доноров с гепатитом В или С, используемые для разного рода сосудистых реконструкций во время ТП, могут быть путем передачи инфекции от донора здоровому реципиенту [188]. Во избежание таких проблем Британская ассоциация по трансплантации установила правила и создала регистр; политика Американской сети по поставке и трансплантации органов (OPTN) была пересмотрена в целях прекращения их хранения для использования у реципиентов, кроме реципиентов соответствующих органов [189].

*Печень от доноров со злокачественными новообразованиями в настоящее время или в анамнезе.* Печень доноров со злокачественными новообразованиями в анамнезе может быть использована в отдельных ситуациях, поскольку передача опухолей при ТП встречается редко. В период с 1965 по 2003 г. Международный трансплантационный регистр опухолей Израиля Пенна сообщил о 38 таких случаях.

Тем не менее передача злокачественных новообразований от донора при трансплантации возможна и часто имеет фатальные последствия на фоне иммуносупрессивной терапии. Пересадка печени от донора с имеющимся или бывшим раком — сложное решение как для хирурга, так и для пациента.

Первичные злокачественные опухоли головного мозга в целом имеют низкий риск распространения за пределы ЦНС, поэтому и риск передачи при трансплантации относительно низок [190].

Однако случаи передачи злокачественных новообразований от донора с первичными опухолями ЦНС известны. Такие случаи типичны, если у донора имеется опухоль высокой степени злокачественности, если он перенес резекцию опухоли, лучевую терапию и шунтирование желудочков головного мозга — все, что нарушает гематоэнцефалический барьер. Согласно рекомендации Совета Европы в 1997 г., использование органов от доноров с первичными опухолями низкой степени злокачествен-

ности безопасно, но трансплантация органов от доноров с опухолями ЦНС высокой степени злокачественности, особенно при нарушении гематоэнцефалического барьера, больше не считается безопасной. В 2003 г. на монотематической встрече Американского общества хирургов-трансплантологов были разработаны рекомендации по использованию органов от доноров со злокачественными новообразованиями в анамнезе. Полиморфная глиобластома, меланома, хориокарцинома и рак легкого признаны абсолютными противопоказаниями для донорства печени [191].

Ретроспективный анализ данных Британского регистра показал, что ни у одного из 448 реципиентов органов от 177 доноров с первичными злокачественными опухолями головного мозга новообразования не возникли. Среди доноров с высокозлокачественными опухолями было 23 человека с глиомами IV стадии (полиморфными глиобластомами) и 9 — с медуллобластомами. Несмотря на убедительное исследование, остается небольшой, но явный риск передачи опухоли от донора с первичными злокачественными опухолями головного мозга. Хирург должен знать всю необходимую информацию о доноре, в т. ч. гистологию опухоли и проведенное лечение, включая лучевую терапию и операции. При изъятии органа нужно тщательно осмотреть грудную и брюшную полости на предмет метастазов.

Что касается опухолей иной локализации, чем ЦНС, как уже говорилось, меланома, хориокарцинома и рак легкого представляют абсолютные противопоказания к донорству. Более частые опухоли, такие как рак толстой кишки или рак молочной железы в поздней стадии (> T3 и > T1c соответственно), являются абсолютным противопоказанием для донорства. Возможность донорства органов требует тщательной оценки в зависимости от точной стадии опухоли и длительности безрецидивного периода.

Наконец, чрезвычайно важно сообщить реципиенту о небольшом, но явном риске передачи рака, сопоставив это с его шансами на выживание, если он предпочтет остаться в списке ожидания.

*Печень от инфицированных доноров.* При трансплантации органов всегда существует риск инфекций, при этом, несмотря на принцип Центра по контролю заболеваемости США о «нулевом» риске, в Европе считается, что риск не может быть полностью устранен и должен учитываться в клиническом контексте (табл. 4). Для оценки безопасности и приемлемости донорства была составлена классификация риска по типу инфекции.

*Неприемлемый риск.* Классификация включает абсолютные противопоказания. Например, неприемлема инфицированность донора ВИЧ-1 или -2. Несмотря на значительный прогресс в лечении этой инфекции, что markedly повысило выживаемость и дало заметное улучшение КЖ пациентов с ВИЧ, отсутствие радикального лечения делает эту инфекцию абсолютным противопоказанием к донорству органов.

Тот же принцип применим ко всем системным инфекциям, в частности вызванным полирезистентными бактериальными возбудителями или вирусом лихорадки Западного Нила, для которых не существует практиче-

**Таблица 4. Передача инфекций с донорскими органами (адаптировано из [513])**

Ожидаемые
Цитомегаловирус
Вирус Эпштейна—Барр
HBV
HCV
<i>Toxoplasma gondii</i>
Полиомавирусы ВК
Неожидаемые
Вирусы
Аденовирус
Вирус простого герпеса
ВИЧ
HBV
HCV
Вирус гепатита E
T-лимфотропный вирус человека 1-го и 2-го типов
<i>Haemophilus influenzae</i> типов A и B
Вирус лимфоцитарного хориоменингита
Парвовирус B19
Вирус бешенства
Вирус лихорадки Западного Нила
Грибы
<i>Aspergillus spp.</i>
<i>Candida spp.</i>
<i>Coccidioides immitis</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>
Класс <i>Zygomycetes (Mucor spp.)</i>
Бактерии <sup>*</sup>
Грамотрицательные: <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Ehrlichia spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Veillonella spp.</i>
Грамположительные: <i>Brucella spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> (в частности, устойчивые к ванкомицину), <i>Staphylococcus spp.</i> (в частности, метициллин-устойчивый <i>Staphylococcus aureus</i> ), <i>Listeria spp.</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Nocardia spp.</i>
<i>Rickettsia rickettsii</i> (пятнистая лихорадка Скалистых гор)
<i>Treponema pallidum</i> (сифилис)
<i>Borrelia spp.</i> (болезнь Лайма)
Паразиты
<i>Babesia microti</i>
<i>Balamuthia mandrillaris</i>
<i>Malaria spp.</i>
<i>Naegleria fowleri</i>
<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Trypanosoma cruzi</i>
<i>Schistosoma spp.</i>
<i>Strongyloides stercoralis</i>

<sup>\*</sup> Включая полирезистентные грамотрицательные возбудители.

ских методов лечения. Доноры с подтвержденным поражением ЦНС вирусом лихорадки Западного Нила не подходят для взятия органов из-за риска передачи инфекции [192]. Выявление IgM происходит примерно через 4 дня после виремии, а сероконверсия к IgG — примерно через 8 дней. Тем не менее IgM к вирусу лихорадки Западного Нила могут сохраняться в крови вплоть до 500 дней после острой инфекции. Таким образом, ни наличие IgM к вирусу лихорадки Западного Нила в крови, ни их отсутствие не позволяют исключить активную инфекцию; для выявления острой инфекции при скрининге доноров применяют тест на нуклеиновую кислоту вируса [193].

Передача заболевания от инфицированного донора реципиенту происходит не всегда, ее может ограничить существующий у реципиента иммунитет. Однако в случае передачи инфекции симптоматическое заболевание чаще развивается на фоне иммунодефицита и может привести к выраженному и стойкому поражению нервной системы и смерти. Лечение лихорадки Западного Нила на сегодня не существует.

В целом энцефалит, особенно с лихорадкой, без документированного источника, как правило, связан с передачей вирусного инфекционного заболевания. Во многих случаях о наличии у донора энцефалита исходно не подозревали. Поэтому большинство экспертов советуют избегать доноров с клиническими признаками энцефалита [194].

Не допускается использование органов доноров с активной формой туберкулеза; согласно недавно опубликованным рекомендациям, при трансплантации органов от донора с нелеченым латентным туберкулезом реципиент затем должен получать лечение [195]. Эффективен, по видимому, изониазид; его гепатотоксичность проявляется у 6 % реципиентов. Полученный от донора туберкулез обычно проявляется симптоматически менее чем через 3 мес. после ТП. Важно отметить, что симптомы, особенно у реципиентов печени, могут быть атипичными и включать лихорадку, сепсис и повышение активности печеночных ферментов. При раннем выявлении шансы на выживание у реципиента с активным туберкулезом повышаются [196].

**Повышенный, но приемлемый риск.** К этой категории относятся случаи, когда инфекционные болезни или их возбудители выявлены при оценке донора, но использование его органов оправдано специфической ситуацией со стороны реципиента или тяжестью его состояния. К этой категории относятся случаи, в которых риск смерти реципиента без трансплантации выше, чем риск трансплантации [197]. Примером может служить использование органов HCV- или HBsAg-положительных доноров у HCV- или HBV-негативных реципиентов.

Передача сифилиса от инфицированного донора случается нечасто, однако реципиенту, получающему орган от серопозитивного на сифилис донора, проводят профилактическое лечение, которое в целом предупреждает передачу инфекции. Обычно реципиенты получают лечение, как при позднем скрытом сифилисе, т. е. 3 дозы бензатинбензилпенициллина в/м (2 400 000 ЕД) [198]. Донорам с положительным нетрепонемным тестом (реакция преципитации плазмы с кардиолипиновым антигеном) проводят повторное тестирование, даже если эти результаты стали известны после трансплантации, поскольку среди доноров высока частота ложноположительных результатов [199]. Как отмечается в рекомендациях Министерства здравоохранения США, подтвержденный положительный тест на сифилис служит маркером опасного поведения донора, что повышает для него риск заражения ВИЧ и гепатитами В и С.

**Рассчитанный риск.** Классификация рисков также учитывает все случаи, когда даже при наличии инфекционных заболеваний у донора трансплантация допускается, если

у реципиента имеются те же заболевания или защитный серологический статус; этот вид риска также относится к донорам с документированной бактериемией и/или бактериальным менингитом при условии, что донор получает направленную антимикробную терапию минимум в течение 24–48 ч [197]. К этой категории принадлежат доноры с гепатитом В или С (см. выше).

Передача бактериальных инфекций часто уменьшается на фоне антибиотиков, которые обычно используют при операции. О риске бактериальных инфекций у доноров известно немало: при отдельных бактериальных инфекциях донорские органы могут безопасно использоваться, если донор до изъятия органов и реципиент после их трансплантации получают соответствующее лечение. Доступная информация позволяет предположить, что органы от доноров с бактериемией, которые получали активную антибиотикотерапию в течение хотя бы 48 ч, могут быть безопасно пересажены, если столь же эффективная антибиотикотерапия продолжается у реципиента [200]. Несмотря на то что идеальная длительность антимикробной терапии у реципиента не изучалась в проспективных исследованиях, большинство экспертов рекомендуют реципиентам активную терапию, направленную против бактерий, полученных в культуре, по крайней мере в течение 14 дней [200, 201]. Донора необходимо оценить на наличие диссеминированных очагов инфекции, поскольку это повышает риск передачи, который особенно велик, если очаг находится в органе для трансплантации. Самые сильные свидетельства существуют для доноров с документированным бактериальным менингитом, получавших эффективную антимикробную терапию в течение как минимум 24–48 ч: риск передачи исключительно низок, если и донор, и реципиент получают активное лечение. Инфекции других органах, кроме печени и желчных путей (например, выделение из мокроты или мочи), без диссеминации обычно не требуют лечения реципиента. Бактериemia вирулентных микроорганизмов, в частности *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, может привести к раннему посттрансплантационному сепсису или образованию микотической аневризмы в месте сосудистых анастомозов трансплантата. Стандартное лечение в этом случае — более длительные курсы терапии у реципиента (например, 2 нед.), если известно, что у донора была бактериемия вирулентных микроорганизмов [202].

Особые опасения вызывает EBV, поскольку он связан с посттрансплантационным развитием лимфопролиферативных заболеваний, особенно у детей. Необходим скрининг как донора, так и реципиента, и это должно быть частью упреждающего мониторинга в ситуациях высокого риска (т. е. EBV-положительный донор, EBV-негативный реципиент). В основе лечения лежит сопутствующее снижение интенсивности иммуносупрессивной терапии. Ранняя дисфункция трансплантата должна стать показанием к оценке на вовлечение печени в посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание; позднее эти заболевания с большей вероятностью проявятся в диссеминированной форме.

Печень от доноров, серопозитивных на *Trypanosoma cruzi*, вызывающих болезнь Шагаса, может использоваться для трансплантации [203]. Болезнь Шагаса может не проявляться в течение длительного времени после за-

ражения. Клиническая картина включает лихорадку, часто с болезненной эритематозной сыпью. Реципиентов, получивших органы от доноров, серопозитивных на *Trypanosoma cruzi*, после ТП необходимо регулярно обследовать на паразитемию и при положительном результате приступать к лечению [204]. Органы доноров с доказанной инфекцией, вызванной *Naegleria meningoencephalitis*, можно использовать; риск передачи низкий [205].

**Риск, который невозможно оценить.** В эту категорию входят случаи, когда обследование не позволяет адекватно оценить риск передачи инфекций [197]. Трансплантация органов от доноров, инфицированных высокоустойчивыми бактериями (например, устойчивыми к ванкомицину *Enterococcus spp.*; *Acinetobacter baumannii*; продуцирующими карбапенемазу *Klebsiella pneumonia*), редко бывает безопасной, такие случаи необходимо обсуждать с опытным инфекционистом, учитывая высокий риск потери трансплантата и смерти при передаче инфекции реципиенту [198].

Что касается грибковых инфекций, наиболее часто от донора реципиенту передаются *Candida spp.*, возбудители эндемических микозов (особенно *Coccidioides immitis*) и *Cryptococcus spp.* При передаче реципиенту эти микозы связаны со значительной заболеваемостью, которая нередко сопровождается потерей трансплантата или смертью реципиента. Контаминация органов при получении и хранении, по-видимому, случается чаще, чем передача инфекции. Положительный результат посева жидкости для хранения на *Candida spp.* должен стать поводом к лечению. Многие центры включают производные имидазола и триазола в режимы посттрансплантационной профилактики. Необходим тщательный подбор дозы и мониторинг уровня препаратов, поскольку азолы взаимодействуют с ингибиторами кальциневрина и ингибиторами мишени рапамицина у млекопитающих [206].

**Стандартный риск.** Классификация включает случаи, когда обследование не выявляет инфекционных болезней [197].

#### Рекомендации

- Использование печени доноров старшего возраста связано с повышенным риском смерти и потери трансплантата, особенно у HCV-инфицированных пациентов. Однако у отдельных пациентов могут быть достигнуты отличные результаты (**степень II-2**).
- Использование печени доноров с сахарным диабетом может быть хорошим вариантом при условии, что реципиент HCV-негативен (**степень II-3**).
- Трансплантаты с мелкокапельным или легким крупнокапельным стеатозом считаются пригодными для пересадки. При умеренном крупнокапельном стеатозе можно достичь приемлемых результатов при определенных сочетаниях донор-реципиент. Печень с тяжелым крупнокапельным стеатозом использовать не следует, т. к. это связано с повышенным риском потери трансплантата и смерти (**степень II-2**).



- Органы от анти-НВс-позитивных доноров должны преимущественно предназначаться кандидатам, контактировавшим с HBV. Профилактика рецидива гепатита В у пациентов, получивших печень от анти-НВс-позитивного донора, должна быть начата сразу после ТП, если у реципиента нет антител к HBsAg. Монотерапия ламивудином — наиболее экономически эффективное лечение (**степень II-2**).
- Использование анти-НСV-позитивных трансплантатов у реципиентов с гепатитом С обычно считают безопасным, но у HCV-негативных реципиентов его следует избегать (**степень II-2**).
- Печень от донора со злокачественными новообразованиями в анамнезе может быть использована в отдельных ситуациях в зависимости от локализации опухоли и ее стадии (**степень II-3**).
- Органы доноров с отдельными бактериальными инфекциями могут безопасно использоваться при условии, что донор перед передачей органа и реципиент после трансплантации получают соответствующую терапию. Печень доноров с изолированными грибковыми инфекциями может использоваться, как обычно. Органы от доноров с вирусными или паразитарными инфекциями могут использоваться с учетом типа инфекции и тяжести поражения печени у реципиента (**степень II-3**).

### Индекс донорского риска

В 2006 г. Feng et al. разработали индекс донорского риска для количественной оценки влияния специфических характеристик донора на риск посттрансплантационной недостаточности трансплантата. Ценность такой информации очень высока, т. к. любое решение — принять или отвергнуть тот или иной шанс на трансплантацию — может обернуться как спасением жизни, так и угрозой для нее. Всего характеристик донора, которые служат независимыми предикторами и значительно повышают риск недостаточности трансплантата, пять: возраст (> 40 лет), раса (негроидная vs европеоидная), причина смерти

(острые сердечно-сосудистые заболевания, остановка сердца, другое), частичная, или расщепленная, ТП и рост (на каждые 10 см снижения). Два независимых фактора трансплантации: время хранения трансплантата на холоде и территориальное нахождение донора по отношению к реципиенту — также значительно связаны с повышенным риском потери трансплантата. Следует отметить и недостаток индекса донорского риска: он не включает стеатоз печени.

### Оценка баланса рисков

BAR была рассчитана для 37 255 пациентов в базе данных Объединенной сети обмена органами и учитывает 6 очень строгих предикторов посттрансплантационной выживаемости пациентов [208]. Частичная ТП (расщепленной печени или печени живого донора), донорство после остановки сердца и комбинированная трансплантация печени были исключены, чтобы уменьшить количество искажающих факторов. Шесть строжайших предикторов посттрансплантационной выживаемости включают оценку MELD реципиента, время хранения трансплантата на холоде, возраст донора и реципиента, предыдущие трансплантации и искусственную поддержку жизни перед трансплантацией. Чем выше оценка BAR, тем ниже выживаемость пациента. Однако если с ростом оценки MELD или SOFT смертность увеличивается линейно, то при оценке  $BAR \leq 16$  она остается стабильной, а с BAR 18 начинает расти по экспоненте.

Оценка BAR, по-видимому, подходит для определения порога, когда риск ТП слишком высок. Этот порог был определен как BAR 18 (сумма нескольких независимых факторов риска). Интересно, что высокая оценка MELD может быть уравновешена в системе BAR за счет приема только доноров низкого роста, более молодых реципиентов и короткого времени хранения трансплантата на холоде. Что же до стеатоза, трансплантаты с мелкокапельным стеатозом или крупнокапельным стеатозом в 30 % и менее могут использоваться безопасно вплоть до оценки  $BAR \leq 18$ ; однако органы со стеатозом более 30 % требуют коррекции риска, что по системе BAR составляет 9 и менее [176].

*Продолжение в следующем номере*