

Роль терапевта в реализации программы трансплантации печени: этапы ведения пациента

Лекция для врачей

В.Е. Сюткин, д.м.н., профессор

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

РЕЗЮМЕ. Трансплантация печени – наиболее эффективный метод лечения больных с терминальной стадией хронических диффузных болезней печени, с острой печеночной недостаточностью. В данной статье описывается технология лечения больных, предполагающая проведение обследований для выбора тактики ведения больных с терминальной стадией хронических диффузных заболеваний печени, определение показаний для трансплантации печени и очередности для включения больных в лист ожидания, стабилизацию состояния больного после проведения операции по трансплантации печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПЕЧЕНЬ, ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ, ОРТОТОПИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ, ЛИСТ ОЖИДАНИЯ, ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ, ДИСФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА, ОСЛОЖНЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ, ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сюткин В.Е. Роль терапевта в реализации программы трансплантации печени: этапы ведения пациента: лекция для врачей. Медицинский оппонент 2018; 1(3): 26–35.

The Role of the Therapist in the Implementation of the Liver Transplantation Program: the Stages of Patient Management

V.E. Syutkin

The Moscow Department of Health N.V. Sklifosovsky Federal Research Institute of Emergency Medicine, Moscow

SUMMARY. Liver transplantation is the most effective method of treating patients with terminal stage of chronic diffusion of diseases and acute hepatic insufficiency. This article describes the technology for treatment which involves conducting tests to select the tactics for managing patients with the terminal stage of chronic diffuse liver disease, determine the indications for liver transplantation and the order for including patients on the waiting list, and stabilizing the patient's condition after a liver transplantation operation.

KEY WORDS: LIVER, LIVER CIRRHOSIS, ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION, WAITING LIST, IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY, GRAFT DYSFUNCTION.

FOR CITATION: Syutkin V.E. The role of the therapist in the implementation of the liver transplantation program: the stages of patient management. Meditsinskiy opponen=Medical opponent 2018; 1(3): 26–35.

Единственный радикальный способ лечения больных с терминальными стадиями заболеваний печени (циррозом, первичным раком) – ортотопическая трансплантация печени (ОТП) от посмертного или родственного донора. В настоящее время большинство ОТП в мире проводится в связи с терминальными стадиями хронических заболеваний печени, и лишь около 10–15% – в связи с острой печеночной недостаточностью и другими причинами [1].

Программа трансплантации от посмертного донора в Московском центре трансплантации печени (ЦТП), локализованном на базе НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, существует с сентября 2000 г. За 18 лет работы Центра осуществлено около 600 трансплантаций печени.

Наблюдение за больным в условиях ЦТП включает несколько этапов. Это первичная консультация, ведение больного в Листе ожидания, собственно хирургический этап (выполнение ОТП), ранний послеоперационный период, во время которого пациент находится обычно в условиях отделения реанимации или интенсивной терапии, и пожизненное амбулаторное наблюдение. Терапевт наблюдает пациента на всех этапах, за исключением операционной. В данной лекции мы уделим внимание подготовке к операции и, главным образом, наблюдению за реципиентом печени в отдаленном посттрансплантационном периоде.

Первичная консультация с врачом ЦТП

Больные с терминальными стадиями хронических заболеваний печени направляются в ЦТП врачами различных специальностей: терапевтами, гастроэнтерологами, хирургами, инфекционистами. Некоторые пациенты к этому моменту длительно наблюдались гепатологами, хорошо обследованы. Адекватная противовирусная терапия привела к очищению организма от инфекции HCV или контролю над репликацией HBV [2]. Проведено эндоскопическое лигирование варикозных вен пищевода, подобрана адекватная доза мочегонных средств, назначены стандартные препараты для профилактики и лечения печеночной энцефалопатии.

В других случаях решением этих и ряда других задач необходимо заниматься уже после попадания пациента под наблюдение врачей ЦТП. Необходимо определение показаний и противопоказаний к трансплантации печени. Для выявления сопутствующих заболеваний, оценки переносимости продолжительного наркоза проводится тщательное обследование всех органов и систем. При положительном решении этап завершается подписанием информированного согласия и внесением пациента в специальный регистр – «Лист ожидания» (ЛО).

К основным клиническим проявлениям заболеваний печени, при которых необходимо обследова-

ние по программе трансплантации, относятся: паренхиматозная желтуха как проявление печеночной недостаточности; рефрактерный к терапии асцит; рецидивирующая или рефрактерная к терапии печеночная энцефалопатия; печеночно-легочный синдром; рефрактерный к терапии кожный зуд.

Помимо декомпенсированного цирроза показанием к трансплантации печени является развитие гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) на фоне цирроза печени [3, 4]. Особенно часто ГЦР развивается у больных вирусным циррозом печени и наследственным гемохроматозом. Резекция цирротической печени часто приводит к декомпенсации, и трансплантация может являться методом выбора лечения ГЦР. Большие или множественные очаги ГЦР быстро рецидивируют после ОТП, поэтому показанием к ОТП являются ранние формы рака, при которых имеется один очаг размером не более 5 см, или не более трех очагов, каждый из которых диаметром не более 3 см. Это так называемые миланские критерии, применяемые большинством центров трансплантации печени. Иногда применяются иные, менее строгие, критерии трансплантабельности больных ГЦР.

Лист ожидания

Лист ожидания трансплантации органа – регистр пациентов, нуждающихся в трансплантации органов, согласных на ее проведение, очередность проведения операции в котором определяется на основании класса неотложности, исходя из существующих медицинских знаний о соотношении предполагаемой пользы от успешной операции и рисков, связанных с ее проведением.

Задачами врача, наблюдающего пациента в ЛО печени, являются:

- Лечение осложнений основного заболевания и сопутствующих заболеваний. Максимальная компенсация функции печени, выявление и санация очагов инфекции.
- Определение приоритетности (неотложности) выполнения трансплантации. Оценка неотложности выполнения трансплантации органа может меняться в процессе лечения пациента на этапе ЛО.

Ключевой момент при наблюдении за пациентом, находящимся в ЛО трансплантации печени, – правильный выбор времени, когда риск смерти без ОТП превышает риск смерти при проведении ОТП. Для корректного определения этой временной точки был разработан и валидирован ряд количественных индексов, основанных на определении лабораторных показателей. Общепризнанная модель оценки терминальных стадий заболевания печени (MELD) рассчитывается по сложной формуле с учетом показателей билирубина, креатинина, МНО и натрия крови. Значения MELD, являющиеся показанием к внесению в ЛО

ОТП, отличаются между ЦТП. В Московском ЦТП пациент с MELD более 14 может рассматриваться как кандидат для внесения в ЛО. Чтобы уравнивать шансы на проведение операции, всем больным с ГЦР, соответствующим «миланским» критериям, автоматически присваивается значение MELD 24.

Наблюдение за больными после трансплантации печени

При отсутствии осложнений пребывание больного в отделении реанимации обычно ограничивается 24–72 часами. В течение первых дней после операции проводится постоянный мониторинг ЭКГ, АД, ЦВД, диуреза, содержания гемоглобина и электролитов, показателей коагулограммы, сахара крови, кислотно-щелочного состояния, газового состава крови. Ежедневно определяются функциональные печеночные пробы, содержание белков плазмы крови, концентрации иммуносупрессантов, креатинина и мочевины в крови.

Клиническими признаками хорошей начальной функции печеночного трансплантата являются адекватная продукция желчи, раннее пробуждение больного, отсутствие коагулопатии, стабильная гемодинамика и хорошая функция почек. Наиболее серьезная проблема, возникающая в раннем послеоперационном периоде, – первично нефункционирующий трансплантат (ПНФТ). В большинстве случаев ПНФТ можно распознать уже во время операции. Для него характерны выраженный отек и неравномерная перфузия пересаженной печени, резкое нарастание коагулопатии, отсутствие продукции желчи. В течение 1–2 суток в несколько сотен раз возрастает активность аминотрансфераз, нарастает желтуха. Отмечается резкое снижение содержания протромбина, фибриногена, числа тромбоцитов крови. В дальнейшем развиваются нестабильность гемодинамики, требующая применения инотропной поддержки, метаболический ацидоз. В этом случае ретрансплантация – единственный способ спасения жизни больного.

В первые несколько суток после операции наблюдается увеличение содержания билирубина и активности аминотрансфераз, что связано с ишемически-реперфузионными повреждениями печени. Значительное (несколько тысяч единиц) увеличение активности аминотрансфераз свидетельствует о тяжелом повреждении органа или развитии отторжения.

Интенсивная терапия направлена на достижение стабильной гемодинамики, коррекцию нарушений газообмена, нормализацию свертывающей системы крови, поддержание адекватной функции почек. В целях профилактики в течение первых пяти суток назначаются антибиотики широкого спектра действия. В последующем при необходимости препарат меняется в соответствии с чувствительностью флоры,

выделенной из биологических сред, или назначаются противогрибковые препараты. Для профилактики эрозий и язв желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки обязательно назначение антисекреторных средств. В дальнейшем реципиенты переводятся в хирургическое отделение, откуда выписываются для пожизненного амбулаторного наблюдения гепатологом.

Иммуносупрессивная терапия

После пересадки печени благодаря различиям в поверхностных маркерах клеток донора и реципиента иммунная система реципиента распознает ее белки как чужие. Иммунный ответ реципиента может привести к потере трансплантата, если не применять препараты, направленные на его приглушение, – иммуносупрессанты.

В течение раннего посттрансплантационного периода риск развития отторжения наиболее высок и требует интенсивного подавления иммунного ответа хозяина. Применяемая в этот период иммуносупрессивная терапия называется вводной, включает назначение препаратов внутривенно и подкожно, наиболее часто это комбинация внутривенных препаратов глюкокортикостероидов и биологических препаратов. В некоторых центрах трансплантации (в частности, в США) применяют препараты антител, приводящие к снижению числа лимфоцитов, такие как антитимочитарный глобулин или моноклональные антитела (алемтузумаб). В России и большинстве стран Европы чаще применяются анти-CD25 моноклональные антитела (базиликсимаб).

В раннем и отдаленном посттрансплантационном периодах реципиенты органов требуют также применения пожизненной поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Препараты, применяемые для поддержания иммуносупрессии, назначаются внутрь. В настоящее время не существует единых стандартов иммуносупрессивной терапии, рекомендованных международными врачебными сообществами. Врачи каждого центра трансплантации органов определяют соответствующий режим иммуносупрессии для конкретного пациента исходя из принятого в центре протокола, основываясь на соотношении риска развития отторжения пересаженного органа и риска развития побочных эффектов терапии.

Главными компонентами большинства режимов поддерживающей иммуносупрессии являются ингибиторы кальциневрина (ИК). Доза ИК подбирается, исходя из определения их концентрации в крови непосредственно перед приемом следующей дозы. Целевой терапевтический коридор этих концентраций зависит от времени, прошедшего после ОТП, наличия других компонентов иммуносупрессивной терапии, массы тела реципиента. Циклоспорин и такролимус являются субстратами субъединицы цитохрома 3A4. На их концентрацию в крови могут влиять препараты,

являющиеся индукторами или ингибиторами этой субъединицы цитохрома. В свою очередь ИК сами являются ингибиторами субъединицы цитохрома 3A4 и могут приводить к существенному увеличению концентрации некоторых препаратов при их одновременном использовании. Циклоспорин всасывается преимущественно в проксимальных отделах тощей кишки. Его всасывание нарушается при отсутствии желчи, например при отведении ее по T-образному дренажу при холедохостомии. Такролимус всасывается в двенадцатиперстной и тощей кишках, на его всасывание присутствие желчи не влияет. Биодоступность такролимуса, в отличие от циклоспорина, увеличивается при диарее, ухудшении функций почек и печени. Биодоступность такролимуса в зависимости от дозы уменьшается при назначении глюкокортикостероидов. Прием такролимуса приводит к увеличению экспозиции микофеноловой кислоты, поэтому ее препараты в комбинации с такролимусом рекомендуется принимать в дозах в два раза меньших, чем в комбинации с циклоспорином.

Вторым по значимости для обеспечения поддерживающей иммуносупрессии после ОТП классом препаратов являются ингибиторы пролиферативного сигнала: сиролимус (рапамифин) и эверолимус. Эти препараты соединяются с FK506-связывающим белком, и получающийся в результате этого взаимодействия комплекс подавляет внутриклеточную киназу – мишень рапамифина в клетках млекопитающих (mTOR). Эта мишень важна для большого числа сигнальных путей, включая пути передачи сигнала от активированного рецептора ИЛ-2. Таким образом, подавление mTOR блокирует как активацию, так и пролиферацию T-клеток, вмешиваясь в цикл деления клетки. Кроме того, сиролимус и эверолимус также ингибируют путь фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), то есть обладают антиангиогенным действием – свойством, которое может оказаться полезным для профилактики возврата и лечения рецидива ГЦР после ОТП.

Для пролиферации лимфоцитов необходим синтез новой ДНК, предшествующий делению клетки. Соответственно, средства, подавляющие синтез ДНК (азатиоприн, препараты микофеноловой кислоты (МФК)), действуют как иммуносупрессанты.

Азатиоприн – пролекарство, которое превращается в аналог пурина – 6-меркаптопурин. Этот препарат был впервые применен в начале 60-х годов прошлого века при трансплантации почки и продолжает применяться до настоящего времени во многих центрах трансплантации как один из компонентов поддерживающей иммуносупрессии. Главным неудобством применения азатиоприна является его неспецифическое подавление деятельности костного мозга. Фермент тиопуридин S-метилтрансфераза деактивирует 6-меркаптопурин, и генетический полиморфизм этого фермента, ассоциированный с утратой его функции, может привести к развитию тяжелой гематоксичности.

Микофенолат мофетила и микофенолат натрия также являются пролекарствами, превращающимися в печени в МФК. МФК является неконкурентным обратимым ингибитором дегидрогеназы инозина монофосфата – фермента, контролирующего уровень синтеза монофосфата гуанина, одного из звеньев в синтезе пуринов. Большинство клеток могут генерировать гуанозиновые нуклеотиды через два различных пути – с участием дегидрогеназы инозина монофосфата или через запасной путь. В лимфоцитах этот запасной путь отсутствует. Таким образом, МФК избирательно воздействует на лимфоциты, сохраняя остальные клетки. Препараты МФК применяются во многих ЦТП в качестве одного из компонентов поддерживающей иммуносупрессии.

Глюкокортикостероиды подавляют синтез простагландинов, препятствуют высвобождению гистамина и брадикинина и подавляют выработку некоторых провоспалительных цитокинов. Они широко применяются и до сих пор являются одним из компонентов иммуносупрессивных режимов во многих центрах трансплантации. Кроме того, глюкокортикостероиды в высоких дозах (500–1000 мг) внутривенно применяют для лечения острого клеточного отторжения (так называемая «пульс-терапия»).

Побочные эффекты, развивающиеся при применении иммуносупрессантов, могут быть присущи всей группе этих препаратов и связаны собственно с угнетением иммунитета (повышение чувствительности к инфекции и опухолям) или носят специфический, присущий конкретным препаратам, характер.

Главным побочным действием ИК является нефротоксичность. При длительном приеме ИК наблюдается утолщение интимы почечных артерий, атрофия клеток эпителия канальцев и межуточный фиброз. В крови нарастает содержание креатинина и мочевины. Также к побочным действиям ИК относится нейротоксичность (зависимые от дозы препарата тремор, судороги, головные боли). Специфическими побочными действиями циклоспорина являются гирсутизм, гиперплазия десен. Прием такролимуса может приводить к нарушению толерантности к углеводам. По сравнению с циклоспорином прием такролимуса повышает риск развития сахарного диабета у больных после трансплантации солидных органов в три раза.

Действие сиролимуса и эверолимуса не ограничивается иммунной системой, поскольку mTOR является важным для передачи сигнала белком в большинстве клеток организма человека. Связанные с применением этих препаратов нежелательные явления включают дислипидемию, сыпь, нарушение заживления ран и повышенный риск появления лимфоцелле. Редкое, но серьезное проявление токсичности сиролимуса – развитие интерстициального пневмонита, который наблюдается у 1% больных и требует немедленного прекращения приема сиролимуса. Препараты этого класса могут привести к развитию протеинурии, афтозного стоматита.

Дисфункция трансплантата

Оценка функции пересаженной печени начинается в интраоперационном периоде и является важнейшей задачей на протяжении всей дальнейшей жизни реципиента. Жизнь реципиента печеночного трансплантата зависит от функции трансплантата с момента реперфузии, поскольку эффективные методы замещения функции печени отсутствуют. Дисфункция трансплантата является собирательным понятием, охватывающим широкий спектр патологии, от уже упоминавшихся выше тяжелых форм (первично нефункционирующий трансплантат, отложенная функция трансплантата) до незначительного увеличения активности аминотрансфераз, возникающего в отдаленном посттрансплантационном периоде [5].

Различают три варианта отторжения: сверхострое (обычно опосредуется антителами), острое клеточное отторжение и хроническое (дуктопеническое) отторжение. Сверхострое отторжение встречается редко (менее чем в 0,1% трансплантаций), в основном при трансплантации печени, не совместимой по системе АВ0. Оно развивается в первые дни после трансплантации и проявляется острой печеночной недостаточностью, обычно требуется экстренная ретрансплантация.

Острое клеточное отторжение (ОКО) различной степени выраженности наблюдается в 20–40% случаев в первые недели после трансплантации, но может развиваться и в отдаленном периоде после ОТП. Поздние случаи ОКО обычно связаны с недостаточностью иммуносупрессии. К клиническим проявлениям ОКО относят субфебрилитет, тянущие боли в правом подреберье, эозинофилию периферической крови. Ранние ОКО обычно характеризуются холестатическим профилем изменения активности печеночных ферментов. В случаях позднего ОКО преобладает цитолиз. Гистологическими проявлениями ОКО являются воспалительное поражение желчных протоков, инфильтрация портальных трактов полиморфно-клеточными лейкоцитами, эозинофилами, бластами, а также венозный эндотелит (**табл. 1**). Раннее ОКО обычно хорошо поддается лечению «пульсами» глюкокортикостероидов и существенно не влияет на последующую функцию трансплантата. Для лечения ОКО легкой и умеренной степени может оказаться достаточно увеличения дозы поддерживающей иммуносупрессии. Эпизоды позднего ОКО, тяжелые и резистентные к терапии стероидами случаи ОКО могут приводить к развитию дуктопении и потере трансплантата. Термином «дуктопения» обычно описывают гистологическую картину, при которой число желчных протоков составляет менее половины от числа портальных трактов.

Хроническое (дуктопеническое) отторжение встречается редко (не более 2% всех трансплантаций) и характеризуется прогрессирующей утратой желчных протоков. Данный вариант отторжения транс-

плантата печени обычно плохо поддается терапии и может привести к потере трансплантата.

ОБЩАЯ СУММА:

- Нет ОКО..... 0–2 балла
- Легкая степень ОКО..... 3–5 баллов
- Средняя степень тяжести ОКО..... 6–7 баллов
- Тяжелое ОКО..... 8–9 баллов

Также причинами дисфункции трансплантата печени могут быть возврат аутоиммунной болезни, по поводу которой была проведена трансплантация; вирусный гепатит (возвратный и de novo), лекарственная гепатотоксичность, оппортунистические инфекции.

Вирусные гепатиты после ОТП

Инфекция HBV в посттрансплантационном периоде может протекать в двух вариантах. В том случае, если ОТП была проведена в связи с HBsAg-положительным заболеванием печени и в посттрансплантационном периоде в крови вновь появляется HBsAg и возобновляется репликация HBV, принято употреблять термин «возвратная инфекция». Источником такой инфекции является организм реципиента; печень заражается после ОТП [6]. Возвратная инфекция HBV ассоциирована с высокой частотой потери трансплантата и низкой выживаемостью реципиентов. Нарастание фиброза в пересаженной печени происходит быстрее, чем в собственной печени реципиента до операции. В связи с этим в 80-е годы прошлого века во многих ЦТП цирроз печени в исходе гепатита В рассматривался как противопоказание к ОТП. Ситуация значительно изменилась с внедрением в широкую клиническую практику препаратов специфического иммуноглобулина против гепатита В и противовирусных препаратов – аналогов нуклеоз(т)идов. Проведение комбинированной профилактики возврата инфекции HBV позволило снизить его частоту до 1–3%, а выживаемость реципиентов стала сопоставима с выживаемостью больных, трансплантированных в связи с неинфекционной патологией печени [7].

Если ОТП была проведена по причинам, не связанным с гепатитом В, а в посттрансплантационном периоде у реципиента в крови впервые появились HBsAg и ДНК HBV, такой вариант инфекции HBV обозначают термином de novo. Основным источником инфекции HBV de novo является печень, полученная от донора, у которого в сыворотке крови определялись анти-HBc, то есть перенесшего ранее гепатит В [8]. После перенесенной острой инфекции вирус полностью не исчезает из организма, а сохраняется в печени в виде мини-хромосом, включающих кольцевую ДНК. Под влиянием иммуносупрессивной

Таблица 1. Критерии Banff для оценки степени ОКО трансплантата печени

Table 1. Banff's criteria to evaluate non-stop liver transplant

Категория Category	Критерии Criteria	Оценка Score
Портальное воспаление Portal inflammation	Лимфоцитарная инфильтрация небольшого числа трактов Lymphocytic Infiltration of a small number of channels	1
	Инфильтрация лимфоцитами и полиморфноядерными клетками большинства (всех) трактов Infiltration of lymphocytes and polymorphonuclear cells of most (all) channels	2
	Инфильтрация лимфоцитами и полиморфноядерными клетками большинства (всех) трактов с распространением на перипортальную паренхиму Infiltration of lymphocytes and polymorphonuclear cells of most (all) tracks with the spread of the periportal parenchyma	3
Поражение желчных протоков The damage of the bileducts	Небольшое число желчных протоков инфильтрировано воспалительными клетками; реактивные изменения легкой степени A small number of bileducts infiltrated with inflammatory cells; slight reactive changes	1
	Большинство желчных протоков инфильтрировано воспалительными клетками с наличием дегенеративных изменений (вакуолизация, нарушение полярности, плеоморфизм) Most of the bileduct infiltrated with inflammatory cells with the presence of degenerative changes (vakuolation, breach of polarity, pleomorphism)	2
	Те же проявления, с разрывами или дегенерацией базальной мембраны The same manifestations, with breaks or degeneracy of the basement membrane	3
Венозный эндотелиит Venous endothelitis	Субэндотелиальная лимфоцитарная инфильтрация нескольких печеночных (или воротных) венул Subendothelial Lymphocytic Infiltration of several hepatic (or collar) venules	1
	Субэндотелиальная лимфоцитарная инфильтрация большинства печеночных (или воротных) венул Subendothelial Lymphocytic Infiltration of the majority of liver (or collar) venules	2
	Субэндотелиальная лимфоцитарная инфильтрация большинства печеночных (или воротных) венул и перивенулярное воспаление умеренной/тяжелой степени, распространяющееся на близлежащую паренхиму и ассоциированное с некрозами перивенулярных гепатоцитов Subendothelial Lymphocytic Infiltration of the majority of liver (or collar) venules and perivenular inflammation of moderate/severe degree, extending to the surrounding parenchyma and associated with necrosis of erivenular hepatocytes	3
	Субэндотелиальная лимфоцитарная инфильтрация большинства печеночных (или воротных) венул и перивенулярное воспаление умеренной/тяжелой степени, распространяющееся на близлежащую паренхиму и ассоциированное с некрозами перивенулярных гепатоцитов Subendothelial Lymphocytic Infiltration of the majority of liver (or collar) venules and perivenular inflammation of moderate/severe degree, extending to the surrounding parenchyma and associated with necrosis of erivenular hepatocytes	3

терапии происходит реактивация вируса с восстановлением его репликативного цикла.

До настоящего времени во многих странах регламенты трансплантационных координаторов не предусматривают обязательного определения анти-НВс у донора, а в связи с ограниченностью донорских органов печень, полученную от таких доноров, можно использовать для трансплантации. При трансплантации таких органов в случае возможности выбора предпочтение при подборе реципиента следует отдавать больным, имеющим НВsAg или, по крайней мере, другие маркеры, свидетельствующие о перенесенной инфекции НВV. При наличии у реципиента анти-НВs и/или анти-НВс частота развития инфекции НВV de novo значительно ниже, чем у реципиентов, не имевших признаков столкновения с инфекцией НВV в дотрансплантационном периоде. Инфекция НВV трансплантата de novo может

развиваться и при пересадке печени от донора без анти-НВс. В этих случаях обсуждается возможность реактивации инфекции реципиента, трансфузионный путь заражения или наличие у донора скрытой инфекции НВV [9].

С клинической и вирусологической точек зрения возвратная и de novo инфекции НВV имеют ряд отличий. Первым маркером возвратной инфекции НВV, появляющимся в крови реципиента после ОТП, является НВsAg. Возратная инфекция НВV обычно протекает как первично хроническая, НВeAg-негативная, и не сопровождается появлением IgM анти-НВс в крови.

Первым признаком инфекции НВV de novo обычно являются анти-НВс в крови реципиента в первые месяцы после ОТП. Если у реципиента при этом имеются анти-НВs в достаточной для защиты концентрации, то инфекция НВV de novo

не развивается. В случае исчезновения (или отсутствия) защитных анти-НВс через несколько месяцев после появления анти-НВс в крови начинает определяться ДНК НВV, а затем – НВsAg. Инфекция НВV трансплантата *de novo* обычно протекает как острая циклическая и сопровождается появлением НВeAg и IgM анти-НВс. Хронизация инфекции НВV *de novo* может быть обусловлена иммуносупрессией, сверхвысокой вирусемией, а также первичной резистентностью НВV к аналогам нуклеоз(т)идов.

Для лечения возвратной и *de novo* инфекции НВV рекомендовано пожизненное применение аналогов нуклеоз(т)идов с высоким барьером лекарственной резистентности (энтекавир, тенофовир). Энтекавир назначают в дозе 0,5 мг/сутки ежедневно всем больным, которые не получали ранее ламивудин и не имеют устойчивых к ламивудину штаммов НВV. Больным с опытом применения ламивудина или с доказанной лекарственной устойчивостью к нему целесообразно назначение энтекавира в дозе 1 мг/сутки или тенофовира 300 мг/сутки. Основной задачей лечения возвратной инфекции НВV является замедление прогрессирования хронического гепатита В трансплантата [10]. Применение аналогов нуклеоз(т)идов в большинстве случаев приводит к эффективному контролю над репликацией НВV, но сероконверсия в анти-НВs происходит редко. Инфекция НВV трансплантата *de novo* на фоне применения аналогов нуклеоз(т)идов у большинства больных протекает циклически и в течение двух лет завершается клиренсом НВsAg, а в последующем – сероконверсией в анти-НВs.

Терминальные стадии хронического гепатита С являются основными причинами ОТП в США и Европе [11]. В последние годы в России также наблюдается рост числа реципиентов, которым проведена ОТП в связи с осложнениями гепатита С. Реинфекция трансплантата наблюдается практически у всех реципиентов, у которых до ОТП в крови присутствовала РНК HCV. Уровень вирусемии после ОТП в 50–100 раз превышает дооперационный. В раннем посттрансплантационном периоде выживаемость реципиентов с возвратной инфекцией HCV такая же, как и в группах реципиентов, перенесших ОТП по другим причинам.

Трансплантат инфицируется HCV при восстановлении кровотока, и гистологические признаки поражения печени могут быть выявлены уже к 9 дню после ОТП. У большинства реципиентов гистологические признаки ОВГ появляются между 4 и 12 неделями посттрансплантационного периода, при одновременном нарастании вирусемии. Активность АЛТ и АСТ и уровень вирусемии могут спонтанно уменьшиться, но полный клиренс вируса не наблюдается. «Здоровое носительство» HCV после ОТП не встречается, и гистологические проявления гепатита С выявляются в 70–90% случаев к концу первого года после ОТП

и практически во всех случаях – через пять лет после ОТП.

Гепатит С в условиях иммуносупрессии прогрессирует значительно быстрее, чем у иммунокомпетентных больных. При отсутствии эффективной противовирусной терапии цирроз трансплантата развивался через пять лет после ОТП у 30% реципиентов. Высокие дозы глюкокортикоидов, которые назначают для лечения острого клеточного отторжения, а также активная инфекция цитомегаловирусом приводят к раннему и значительному увеличению вирусемии после ОТП и ускорению прогрессирования гепатита С трансплантата [12].

Особым вариантом течения возвратной инфекции HCV является фиброзирующий холестатический гепатит (ФХГ), который наблюдается у 2–9% реципиентов, перенесших ОТП в связи с ЦП в исходе гепатита С. Этот вариант гепатита обычно развивается в течение первого года после ОТП, отличается особенно злокачественным течением и быстро приводит к потере трансплантата [11]. С гистологической точки зрения ФХГ характеризуется минимальной инфильтрацией, расширением портальных трактов за счет пролиферации протоков (без дуктопении) и фиброза, баллонной дистрофией гепатоцитов в центральной части долек.

Патогенез ФХГ пока плохо изучен. Интересной представляется гипотеза, что ФХГ С обусловлен прямым цитопатическим действием HCV, которое отсутствует у иммунокомпетентных пациентов, но может проявляться в условиях иммуносупрессии, сопровождающейся особенно высокой вирусемией (>30–50 млн МЕ/мл) и низкой гетерогенностью квазивида HCV. Полагают также, что проявлению цитопатического действия HCV способствует высокая регенерация гепатоцитов после ОТП. Более высокая чувствительность делящихся гепатоцитов к повреждающему действию HCV подтверждается исследованиями *in vitro*. С иммунологической точки зрения при ФХГ иммунный ответ преимущественно реализуется по Th2 пути, в противоположность обычному варианту течения хронического гепатита С, и лимфоциты в печени не имеют анти-HCV специфичности. У реципиентов с ФХГ наблюдается увеличение интерлейкинов 10 и 4.

До 2015 года единственным возможным способом лечения возвратного гепатита С являлась комбинация препаратов пегилированного интерферона и рибавирина, эффективность которой у реципиентов печени не превышала 30%. С внедрением в клиническую практику препаратов прямого противовирусного действия терапия гепатита С перестала быть проблемой для всех групп пациентов, включая реципиентов печени. Современные комбинации противовирусных препаратов предполагают короткий курс приема (12 недель) внутрь 1–3 таблеток в сутки. Эффективность такой терапии превышает 90%. Более того, часть пациентов попадает в ЛО уже излечившись от инфекции HCV.

Внепеченочные инфекционные осложнения после трансплантации печени

Прием иммуносупрессивных препаратов приводит к увеличению чувствительности реципиентов к развитию инфекционных осложнений. Поскольку основное действие иммуносупрессантов направлено на Т-лимфоциты, спектр инфекционных осложнений у больных, перенесших трансплантацию солидных органов, похож на таковой у больных СПИДом. В раннем посттрансплантационном периоде подавление иммунитета относительно более глубокое, что способствует развитию серьезных оппортунистических инфекций. К ним относятся цитомегаловирусная и пневмоцистная инфекции. Иммуносупрессия приводит к реактивации большого числа латентных инфекций, включая цитомегаловирус (ЦМВ), вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), а также увеличивает тяжесть болезни в случае первичной инфекции одним из этих вирусов, вплоть до угрозы жизни и потери трансплантата.

Цитомегаловирус – вирус герпеса гамма, возбудитель одной из наиболее частых инфекций, наблюдающихся после трансплантации органов. Он сохраняется преимущественно в лимфоидных органах и миелоидных клетках. Развитие инфекции ЦМВ после трансплантации солидных органов возможно также вследствие первичного заражения через трансплантируемые органы. Наиболее важными факторами риска развития инфекции ЦМВ после трансплантации органов являются соотношение серологического статуса донора и реципиента, а также глубина иммуносупрессии. Принято различать инфекцию ЦМВ, то есть присутствие белков и ДНК вируса в биологических жидкостях и тканях, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений; и развитие клинических проявлений. В свою очередь клинические проявления ЦМВ можно разделить на прямые и непрямые. К прямым относят лихорадку, слабость, угнетение костномозгового кровообращения. Комплекс этих проявлений принято называть ЦМВ-синдромом. Более тяжелыми проявлениями инфекции ЦМВ являются вовлечение внутренних органов, прежде всего трансплантата, органов желудочно-кишечного тракта, глаз (ретинит). К непрямым проявлениям инфекции ЦМВ относят увеличение частоты отторжений трансплантата, дальнейшее усиление иммуносупрессии, способствующее развитию оппортунистических бактериальных, грибковых, вирусных инфекций; ускорение прогрессирования гепатита С, а также развитие посттрансплантационной лимфомы. Диагноз активной инфекции ЦМВ основывается на обнаружении ДНК вируса в крови или моче. В ядрах клеток, полученных из промывных вод бронхоальвеолярной жидкости или при биопсии пораженного органа, могут выявляться характерные включения по типу «со-

виного глаза». Для лечения инфекции ЦМВ выбирают ганцикловир, вводимый внутривенно, или его пролекарство – валганцикловир, принимаемый внутрь.

Ветряной оспой переболевают в детском возрасте 80–90% населения. Возбудитель сохраняется в латентном состоянии в дорзальных ганглиях корешков спинномозговых нервов и может вновь активироваться после трансплантации. К важнейшим клиническим проявлениям относят болезненную везикулярную сыпь, распространяющуюся по ходу дерматомов. Также 80–90% взрослого населения являются латентными носителями вируса простого герпеса 1 типа. Реактивация инфекции после трансплантации приводит к развитию болезненных язв на губах, может вызвать энцефалит и поражение органов кишечной трубки. Инфекция вирусом простого герпеса 2 типа встречается менее часто и приводит к развитию пузырьковой сыпи и изъязвлений на слизистой половых органов. Для лечения применяют ацикловир.

Более 90% взрослых имеют признаки перенесенной инфекции ВЭБ (в крови выявляются анти-ВЭБ IgG). Вирус сохраняется в латентном состоянии в В-лимфоцитах. Особенно тяжело протекает после трансплантации первичная инфекция ВЭБ (инфекционный мононуклеоз). С ВЭБ связывают развитие посттрансплантационной лимфомы.

Candida albicans является распространенным микроорганизмом, который обнаруживается на коже, половых органах и органах желудочно-кишечного тракта. На фоне иммуносупрессии наблюдается развитие симптомов инфекции, включая кандидоз ротоглотки, кандидозный эзофагит. Кандидозная инфекция может распространяться на катетеры для гемодиализа и перитонеального диализа [13]. В редких случаях развиваются инвазивная болезнь и фунгемия. Во многих центрах принято проводить профилактику в первые 4–6 недель после трансплантации, для лечения применяют флуконазол, каспофунгин или амфотерицин В. Другие виды *Candida non-albicans*, включая *glabrata*, могут наблюдаться после трансплантации и часто устойчивы к флуконазолу.

Pneumocystis jirovecii – повсеместно распространенный грибок, который в отсутствие профилактики вызывает пневмонит у каждого третьего из пациентов с пересаженными органами. Заболевание проявляется сухим кашлем, одышкой, при возможной нормальной сатурации кислородом в покое, но быстрым развитием гипоксии при небольшой физической нагрузке. В дебюте заболевания изменения на рентгенограмме обычно скудные, не соответствуют выраженности гипоксии. Диагноз основывается на данных лаважа бронхоальвеолярной жидкости или трансbronхиальной биопсии. Лечение ко-тримоксазолом. В большинстве центров после трансплантации принята 6-месячная профилактика пневмоцистной инфекции.

Aspergillus fumigatus является наиболее часто встречающимся возбудителем аспергиллеза после трансплантации. Заражение происходит через воздух, при вдыхании спор. Может вызвать поражение

легких (часто – кавернозное), формирует узлы с прорастанием стенки сосуда. Может распространяться с поражением сердца, почек, головного мозга. Прогноз в этих случаях крайне неблагоприятен. Диагноз аспергиллеза основывается на выявлении гиф гриба в бронхоальвеолярных промывных водах. Для лечения применяют внутривенное введение афмолтеридина В, вориконазола или каспофунгина.

Cryptococcus neoformans может вызывать заболевание легких и менингит. Диагноз основывается на окраске «индийской тушью» спинномозговой жидкости или на серологических исследованиях. Лечение внутривенным введением амфотерицина В и флуцитозина.

Инфекция *Toxoplasma gondii* – наиболее часто встречающийся протозооз после трансплантации органов. Заражение происходит с употреблением мяса, зараженного цистами. Токсоплазмоз вызывает повреждение головного мозга и энцефалит. Для лечения применяют пириметамин и сульфадиазин.

Раньше всего после трансплантации развиваются бактериальные осложнения, связанные с самой операцией. Это инфекции раны (обычно вызванные стафилококками), мочевых путей (кишечная палочка) и легких (пневмококки и атипичные микроорганизмы). Кроме того, катетеры, применяемые для гемодиализа или перитонеального диализа, также могут быть инфицированы периоперационно.

К более поздним проблемам относятся инфекции легких, синуситы, абсцессы зубов и эндокардиты, которые могут быть вызваны менее ожидаемыми микроорганизмами, такими как нocardии и листерии. Серьезной проблемой для пациентов, нуждающихся в повторных госпитализациях, являются внутрибольничные инфекции (золотистый стафилококк, устойчивый к метициллину; энтерококки, устойчивые к ванкомицину; *Clostridium difficile*).

Под воздействием иммуносупрессии может активироваться латентная туберкулезная инфекция. Больным с риском реактивации первичной туберкулезной инфекции следует назначать профилактическое лечение с момента трансплантации [13].

Злокачественные образования после трансплантации печени

Реципиенты пересаженных органов вынуждены многие годы и десятилетия принимать иммуносупрессивные препараты. При этом значительно возрастает риск злокачественных заболеваний, особенно тех, в развитии которых принимают участие онковirusы, например вирус папилломы человека и ВЭБ. Иммуносупрессивные препараты подавляют иммунный надзор за опухолевым процессом, усиливают действие других канцерогенов (например, ультрафиолета), а некоторые вещества непосредственно способствуют развитию и/или прогрессированию опухолей. Так, цикло스포-

рин стимулирует рост сосудов опухоли, связанный с действием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), и увеличивает выработку фактора роста опухоли бета (TGF- β). Частота развития злокачественных опухолей у реципиентов пересаженных органов превышает таковую в нормальной популяции, по крайней мере, в два раза. Рак кожи наблюдается в 15–200 раз чаще (в зависимости от инсоляции).

Посттрансплантационная лимфома является наиболее частой злокачественной болезнью, наблюдающейся у детей после пересадки органов, и второй по частоте злокачественной болезнью у взрослых реципиентов. Она развивается у 1–2% взрослых реципиентов печени и почки. Большинство случаев посттрансплантационной лимфомы связаны с ВЭБ. Половина всех случаев лимфомы диагностируется в первые два года после трансплантации. Болезнь проявляется локальной симптоматикой, связанной с пораженным органом, и общими симптомами, включая лихорадку, потерю веса, ночные поты. Диагноз подтверждается биопсией, которая позволяет отнести лимфопролиферацию к одной из трех категорий по степени злокачественности:

- диффузная В-клеточная гиперплазия: ВЭБ-положительная, нормальная лимфоидная архитектура;
- полиморфная лимфома, обычно ВЭБ-положительная, полиморфные атипичные лимфоциты нарушают архитектуру лимфоидной ткани;
- мономорфная лимфома, часто ВЭБ-отрицательная, высокая степень злокачественности, В- или Т-клеточная.

Лечение зависит от типа/тяжести болезни и помимо уменьшения иммуносупрессии может включать назначение ритуксимаба – химерических анти-CD20 моноклональных антител, введение которых приводит к снижению числа CD20+ клеток. CD20 экспрессируется большинством В-клеток, таким образом ритуксимаб эффективен при В-клеточных лимфомах. Системная химиотерапия проводится только в случаях мономорфной лимфомы. Возможно применение лучевой терапии и хирургических методов лечения.

Немеланомные раки кожи являются наиболее частыми злокачественными опухолями, наблюдающимися после трансплантации органов у взрослых. Главными факторами риска являются инсоляция, бледная кожа, вирус папилломы человека и длительность иммуносупрессии. Раки кожи развиваются у 50–75% всех европеоидов на протяжении 20 лет после трансплантации [14, 15]. После трансплантации в три раза чаще развивается чешуйчато-клеточный рак кожи, чем базальноклеточный. У иммунокомпетентной популяции больных базальноклеточный рак преобладает. Чешуйчато-клеточный рак также часто развивается на губах (в 60 раз более часто, чем в иммунокомпетентной популяции), в области заднего прохода (в 10 раз чаще) и промежности. Все его виды связаны с вирусом папилломы человека. Лечение раков кожи ограничивается местным воздействием (удаление)

и применением топических цитотоксических веществ (например, 5-фторурацила). По-видимому, использование сиролимуса или эверолимуса для поддерживающей иммуносупрессии имеет некоторые преимущества перед ингибиторами кальциневрина в плане снижения частоты раков кожи.

Риск развития злокачественных меланом увеличивается в три раза у реципиентов органов на фоне иммуносупрессии по сравнению с таковым в нормальной популяции.

Еще одной важной опухолью, развивающейся у трансплантированных пациентов, является сар-

кома Капоши, главным этиологическим фактором которой является вирус герпеса человека 8 типа. Сиролимус может быть полезен для снижения частоты опухолей, происходящих из эндотелия сосудов. У реципиентов печени десятикратно возрастает риск развития рака ротовой полости и рака пищевода. Возможно, это связано с особенностями образа жизни таких пациентов, часто злоупотреблявших алкоголем и подверженных табакокурению. Лечение такое же, как и в общей популяции больных, если возможно, желательнее уменьшение иммуносупрессии.

Литература/References

1. Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Мальцева А.П. и др. Гемофагоцитарный синдром и саркома Капоши после трансплантации печени. *Трансплантология* 2018; 10(2): 126–141. [Voskanyan S.E., Syutkin V.E., Maltseva A.P. Hemophagocytic syndrome and Kaposi's sarcoma after liver transplantation. *Transplantology* 2018; 10 (2): 126–141. (In Russ.)].
2. Сюткин В.Е., Андрейцева О.И., Салиенко А.А. и др. Клинические варианты инфекции HBV у больных, перенесших трансплантацию печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2011; 2: 37–45. [Syutkin V.E., Andrejtseva O.I., Salienco A.A. and others. Clinical options for HBV infection in patients undergoing liver transplantation. *Bulletin of transplantology and artificial organs* 2011; 2: 37–45. (In Russ.)].
3. Хубутия М.Ш., Сюткин В.Е., Салиенко А.А. и др. Цитомегаловирусная инфекция у больных, перенесших трансплантацию печени. *Трансплантология* 2015; 2: 6–12. [Khubutia M.Sh., Syutkin V.E., Salienco A.A. and others. Cytomegalovirus infection in patients undergoing liver transplantation. *Transplantology* 2015; 2: 6–12. (In Russ.)].
4. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997; 25(3): 658–663.
5. Barcena R., Moraleda G., Moreno J. et al. Prevention of de novo HBV infection by the presence of anti-HBs in transplanted patients receiving core antibody-positive livers. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12(13): 2070–2074.
6. Demetris A.J., Adeyi O., Bellamy C.O. et al. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology* 2006; 44(2): 489–501.
7. Dickson R.C., Everhart J.E., Lake J.R. et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. *The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. Gastroenterology* 1997; 113(5): 1668–1674.
8. Gish R.G., Afdhal N.H., Dieterich D.T. et al. Management of hepatitis C virus in special populations: patient and treatment considerations. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3(4): 311–318.
9. Jiang L., Jiang L.S., Cheng N.S. et al. Current prophylactic strategies against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(20): 2489–2499.
10. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R. et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334(11): 693–699.
11. Narang T.K., Ahrens W. and Russo M.W. Post-liver transplant cholestatic hepatitis C: a systematic review of clinical and pathological findings and application of consensus criteria. *Liver Transpl.* 10; 16(11): 1228–1235.
12. Prieto M., Gomez M.D., Berenguer M. et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl.* 2001. 7(1): 51–58.
13. Yao F.Y., Ferrell L., Bass N.M. et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33(6): 1394–1403.
14. Yilmaz N., Shiffman M.L., Todd Stravitz R. et al. Prophylaxis against recurrence of hepatitis B virus after liver transplantation: a retrospective analysis spanning 20 years. *Liver Int.* 2008. 28(1): 72–78.
15. Журавель С.В., Чугунов А.О., Черненко Т.В. Проблема системного кандидоза после трансплантации солидных органов. Обзор литературы. *Трансплантология* 2012; 3: 42–48. [Zhuravel S.V., Chugunov A.O., Chernenkaya T.V. The problem of systemic candidiasis after solid organ transplantation. Literature review. *Transplantology* 2012; 3: 42–48. (In Russ.)].

Вклад автора. В.Е. Сюткин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contribution. V.E. Syutkin: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 14.09.18. **Принята к публикации:** 30.10.18.
Article received: 14.09.18. **Accepted for publication:** 30.10.18.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Сюткин Владимир Евгеньевич, д.м.н., профессор, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» (НИИ СП им Н.В. Склифосовского). Адрес: 129090, г. Москва, Большая Сухареvская площадь, д. 3. E-mail: sklif@zdrav.mos.ru

AUTHOR INFORMATION:

Syutkin Vladimir Evgenievich, PhD, professor, The Moscow Department of Health N.V. Sklifosovsky Federal Research Institute of Emergency Medicine. Address: 129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3. E-mail: sklif@zdrav.mos.ru