

## Трансплантация печени в лечении больных с терминальными стадиями болезней печени

Бессонова Е.Н.

Областной гепатологический центр  
ГУЗ Свердловская областная клиническая больница №1, г. Екатеринбург

*Резюме:* отражено современное состояние вопроса трансплантации печени, как единственного радикального и эффективного метода лечения больных с конечными диффузными заболеваниями печени. Описаны показания и противопоказания, иммуносупрессивная терапия, исходы.

**Ключевые слова:** трансплантация печени, донор, реципиент, выживаемость, иммуносупрессия

Сегодня во многих странах мира трансплантация печени вышла из стадии эксперимента и широко внедрена в клиническую практику. Именно трансплантация является единственным радикальным методом лечения терминальной стадии заболевания печени. Она позволяет не только вылечить смертельный недуг, но и вернуть к полноценной жизни большинство пациентов [3]. Трансплантология – мультидисциплинарная наука, являющаяся синтезом хирургии, анестезиологии – реаниматологии, терапии, иммунологии, фармакологии, вирусологии и т.д. [4]. Поэтому уровень трансплантологии отражает уровень развития медицины в стране, являясь показателем ее социального и экономического благополучия.

Потребность в трансплантации печени возникает у 10 – 20 человек на 1 млн. населения. К настоящему времени в мире выполнено более 60 000 пересадок печени. Сегодня в США работают более 200 центров трансплантации печени. В России печень пересаживают только в трех центрах, хотя заболеваемость диффузными болезнями печени у нас гораздо выше. Например, хорошо известна неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в отношении вирусных гепатитов (уровень заболеваемости вирусным гепатитом С – 16,7, гепатитом В – 35,5 на 100 000 населения) [2]. Таким образом, развитие трансплантации печени в России является важной государственной задачей.

---

*Бессонова Елена Николаевна – канд. мед. наук, главный гастроэнтеролог Свердловской области*

Ортопическая трансплантация предусматривает имплантацию донорской печени на место удаляемого органа реципиента. Первая успешная трансплантация печени человеку была выполнена доктором Томасом Стазлом в 1967. В России первая ортопическая трансплантация печени сделана в 1990 году А.К. Ерамишанцевым.

В нашей стране, как и во всех других странах, забор органов с целью их трансплантации строго регламентирован соответствующими законами и контролируется государственными структурами [4]. Всех доноров можно разделить на 2 основные группы:

1. Доноры – трупы:

а) с констатированной смертью мозга;

б) с констатированной биологической смертью.

2. Живые (родственные) доноры.

Смерть мозга наступает при полном и необратимом прекращении всех функций головного мозга, регистрируемом при работающем сердце и искусственной вентиляции легких [5]. Сохранение кровообращения в органах к моменту их изъятия улучшает качество и результаты операции. При биологической смерти возможен забор только почек, как органа более устойчивого к ишемии.

В США, Англии, Швеции, Дании, Болгарии действует презумпция несогласия на изъятие органов. При этом подразумевается необходимость получения согласия родственников на забор органов у трупа после констатации смерти на основании смерти мозга или биологической смерти. Во Франции, Италии, Испании, Австрии, Финляндии и России действует презумпция согласия на изъятие

органов. Она не требует обязательного согласия потенциального донора или его родственников на изъятие органов. При этом подразумевается, что каждый человек может стать донором после его смерти, если прижизненно в устной или письменной форме он не отказывался от забора органов. В большинстве стран сформировалось положительное общественное мнение в отношении органного донорства, что связано с правильным пониманием населением медицинской проблемы и высоким социальным уровнем развития общества.

Наиболее частое показание к трансплантации печени у взрослого населения - цирроз печени как конечная стадия многих хронических диффузных ее заболеваний. Известно большое число болезней, приводящих к развитию цирроза, однако можно выделить три их основные группы [1,3]:

1. Холестатические болезни печени (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, болезнь Кароли, некоторые лекарственные поражения)

2. Заболевания с преимущественно печеночно - клеточной недостаточностью (вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, аутоиммунные, метаболические заболевания печени).

3. Сосудистые, приводящие к нарушению функции печени и развитию портальной гипертензии (болезнь Бадда - Киари).

Имеющиеся в анамнезе у больного с циррозом печени кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка рассматриваются как настоящее показание к трансплантации печени, несмотря на ее удовлетворительную функцию. Показанием к неотложной трансплантации, которая должна быть выполнена в течение нескольких суток, - фульминантная печеночная недостаточность [22, 21]. При первичном злокачественном новообразовании или метастатическом поражении печени показания к трансплантации возникают, когда технически невозможно выполнить резекцию печени [24, 33].

Определяя срок операции, врач должен учитывать следующие факторы: естественное течение и скорость прогрессирования заболевания, эффективность других методов лечения, среднее "время ожидания" (из-за очереди на трансплантацию), а также наличие донорских органов. Одна из основных задач гепатолога - оценка годичной выживаемости в соответствии с известным естественным течением основного заболевания печени. Если вероятность выживания без пересадки печени меньше 1 года, пациента следует продолжать готовить к операции.

Трансплантация показана практически всем больным с терминальной стадией заболеваний печени (осложненных кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, развитием асцита, гепаторенального синдрома, энцефалопатии, спонтанного бактериального перитонита) [1]. Дополнительными показаниями к пересадке печени являются выраженная утомляемость, невозможность вести нормальный образ жизни, выраженное похудание и упорный зуд. Возможны также некоторые специфические показания к операции: стойкая, выраженная гипербилирубинемия при первичном билиарном циррозе, рецидивирующий холангит, не поддающийся лечению эндоскопическими или рентгенологическими методами у пациентов с первичным склерозирующим холангитом, и метаболические заболевания костей при холестазах [22, 20].

Противопоказаниями в трансплантации печени являются [29, 22]:

1. Тяжелые поражения сердечно-сосудистой системы;

2. Тяжелые заболевания легких;

3. Тяжелые сопутствующие заболевания других систем, неподдающиеся терапии;

4. Сепсис;

5. Активный алкоголизм;

6. Внепеченочное распространение злокачественных опухолей;

7. ВИЧ-инфекция;

8. Холангиоцеллюлярная карцинома печени;

9. Психологическая неготовность пациента.

Отдаленные результаты трансплантации печени показали, что она дает шанс на излечение бесперспективным в плане исхода больным. [1, 3, 4]. В последние годы наблюдается существенное улучшение результатов пересадки печени не зависимо от этиологии заболевания, вызвавшего цирроз. Однолетняя выживаемость составила 83% [6]. Данные Питтсбургского института трансплантации им. Томаса Старзла свидетельствуют, что 20-летняя продолжительность жизни при трансплантации печени превышает 40%. Большинство из них ведут активный образ жизни: работают, рожают детей [7, 19]. Наилучшие результаты достигаются у пациентов, оперированных по поводу холестатических циррозов, а также билиарной атрезии и обменных болезней печени; 5 лет выживает около 80-85% реципиентов [18]. При злокачественных поражениях печени в течение пяти лет и более живут 30 - 60% больных [27].

Подбор реципиента делается с учетом таких факторов, как группа крови, тканевая совместимость, антропометрические показатели, степень неотложности, сроки пребывания в "листе ожидания".

Период ожидания перед операцией может быть самым разным. Если состояние пациента стабильное, он составляет от нескольких месяцев до 1 года и более. Относительными противопоказаниями к трансплантации печени являются: пожилой возраст (60 - 70 лет) [35], тромбоз воротной вены, холангиокарциномы, гепатокарциномы, стойкая легочная гипертензия. В большинстве лечебных центров, занимающихся трансплантацией печени, продолжающееся злоупотребление алкоголем считается противопоказанием к пересадке. Тем не менее, у пациентов с осложнениями цирроза, отказавшихся от употребления спиртных напитков, трансплантация печени возможна [15]. Длительность периода абстиненции не связана напрямую с низким процентом рецидивирования, однако в большинстве программ рекомендуется выдержать 6-месячный срок наблюдения за пациентом (с целью проверки его стремления бросить пить), прежде чем приступить к подготовке его к пересадке печени [11].

В качестве иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде чаще всего используют трехкомпонентную схему: циклоспорин А (Сандиммун - Неорал), преднизолон и препараты мофетил микофеналата (майфортик) [34]. Первое введение циклоспорина начинается еще во время операции. Дозировка циклоспорина корректируется с учетом его уровня в крови или плазме. При подборе дозы циклоспорина учитываются уровень креатинина в сыворотке, нейропсихические побочные эффекты препарата и вызванная условно-патогенными микроорганизмами оппортунистическая инфекция. Большинство пациентов переходят на нормальное питание через 2-3 дня после трансплантации печени.

Через 6-12 месяцев после пересадки печени качество жизни больных значительно улучшается. Повышается и выживаемость. Сохранение здоровья этих людей становится основной задачей врача. Применение иммуносупрессивных препаратов, к сожалению, приводит к развитию некоторых метаболических нарушений, таких как ожирение, артериальная гипертензия, почечная недостаточность, гиперлипидемия и атеросклероз [23, 32]. Большинство пациентов после пересадки печени быстро набирают вес. Частично это обусловлено приемом преднизона и циклоспорина, а частично - отменой очень строгой диеты, которую они были вынуждены соблюдать до операции. Ожирение, в свою очередь, увеличивает риск развития гипертензии, а также сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Поэтому пациентам,

перенесшим трансплантацию печени, очень важно соблюдать хорошо сбалансированную диету и выполнять необходимые физические упражнения. Дополнительной лечебной мерой у данных больных служит снижение дозы кортикостероидных гормонов.

Артериальная гипертензия возникает, как правило, вследствие вазоконстрикторного действия циклоспорина, а также задержки натрия и воды при применении кортикостероидных гормонов [16]. Кроме того, в развитии артериальной гипертензии играют роль нейротоксические эффекты иммуносупрессивных препаратов. Препаратами выбора при этом являются блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Известно, что у больных с гепатитом В риск развития рецидива заболевания после пересадки печени очень высокий; у них наблюдаются частое отторжение трансплантата и низкая выживаемость [8]. Недавние клинические исследования показали, что у HBeAg- и HBV ДНК-отрицательных пациентов, получающих иммуноглобулин против вируса гепатита В в до- и послеоперационном периоде, выживаемость реципиента и трансплантата аналогична таковой у других пациентов, перенесших пересадку печени. Результаты исследований свидетельствуют, что лечение очень высокими дозами иммуноглобулина обеспечивает успешную трансплантацию печени даже HBeAg-положительным реципиентам. Поэтому всех пациентов с конечной стадией вирусного гепатита В следует рассматривать как кандидатов для пересадки печени. Для достижения удовлетворительных результатов операции необходимо проводить лечение гепатита В иммуноглобулином [25, 31]. Параллельно с этим необходимо использование других противовирусных препаратов, таких как ламивудин или адефовир [26, 28, 30].

Несмотря на высокий риск инфицирования трансплантата в послеоперационном периоде, трансплантация печени является единственным методом лечения пациентов с циррозом печени в результате хронического вирусного гепатита С. В посттрансплантационном периоде вирусный гепатит С развивается примерно у 90% больных [17]. У половины из них отмечаются клинические признаки повреждения трансплантата, подтвержденные данными биопсии печени [10, 9]. Однако, достаточно длительное время, необходимое для развития цирроза, в течение которого больной полностью социально адаптирован, служит причиной для расширения показаний для пересадки печени при HCV инфекции. Уровни 5-летней выжива-

емости трансплантата и больного у пациентов, прооперированных по поводу HCV цирроза и циррозов другой (не вирусной этиологии) одинаковы. Однако, в дальнейшем причина смерти 28% HCV позитивных реципиентов была связана с рецидивом инфекции [12, 14]. Сегодня имеются очень обнадеживающие данные лечения HCV инфекции в посттрансплантационном периоде комбинированной терапией пегилированным интерфероном и рибавирином [13].

К сожалению, в нашей стране развитие трансплантологии сильно отстает. Одной из причин этого является незнание данной проблемы самими медицинскими работниками. Учебные программы российских медицинских школ не включают изучение трансплантологии, работники здравоохранения часто имеют слабое представление о ней. Отсутствие подготовки специалистов в области трансплантологии является важным отрицательным фактором. Кроме того, негативное освещение вопросов, связанных с трансплантацией органов, средствами массовой информации существенно затормозило прогресс в этой области [4].

Несмотря на это, в Свердловской области в 2005 году наметились определенные успехи. В Областной клинической больнице N1 было

выполнено три операции пересадки печени. Неоценимую помощь и поддержку в развитии данной методики оказали специалисты Центра трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Москва) под руководством профессора А.В. Чжао. Возраст прооперированных больных - 49, 36 и 38 лет, сроки наблюдения после операции - 11, 6 и 1 мес. соответственно. Причины терминальной стадии заболевания печени у всех больных были разными: первичный билиарный цирроз у первого прооперированного пациента, аутоиммунный гепатит с исходом в цирроз печени у второго и хронический вирусный гепатит С с развитием цирроза у третьего. Средний срок госпитализации больных составил 40 дней. В настоящее время все пациенты получают иммуносупрессивную терапию и наблюдаются в областном гепатологическом центре.

Современный уровень развития медицинской науки, высокая потребность в эффективных и радикальных методах лечения терминальных стадий заболеваний печени диктует необходимость создания новых центров трансплантации. Такой путь развития неизбежен, что хорошо прослеживается на примере многих стран с развитой экономикой (Испания, Великобритания, США и др).

## Литература

1. Андрейцева О. И., Гуляев В. А., Журавель С. В. Принципы отбора больных для трансплантации печени. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2002; 4: 12-9.
2. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2001 году. Здравоохранение Российской Федерации. 2003; 1-4.
3. Готье С. В. Трансплантация печени: клинические и хирургические аспекты. 50 лекций по хирургии. М.: Медиа Медика. 2003: 235-43.
4. Ермолов А. С., Чжао А. В. Трансплантация органов - история, настоящее состояние, перспективы. Актуальные вопросы дороства и трансплантации органов: Материалы городской научно-практической конференции. Т.163. М.: НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. 2003: 5-12.
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российской академии медицинских наук от 20 декабря 2001 года № 460 "Об утверждении Инструкции по констатации смерти человека на основании диагноза смерти мозга".
6. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. European Liver Transplant Registry, Villejuif, France. rene.adam@pbr.ap-hop-paris.fr
7. Armenti Vt, Herrine SK, Radomski JS, et al. Pregnancy after liver transplantation. Liver Transplantation 2000; 6: 671-85.
8. Benner K., Lee R., Keefe E. et al. Fibrosing cytolytic liver failure secondary to recurrent hepatitis B after liver transplantation. Gastroenterology 1992; 103: 1307-11.
9. Berenguer M., Prieto M., Cordoba J. et al. Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation: Association with treatment of rejection. J. Hepatol. 1998; 28: 756-63.
10. Berenguer M., Prieto M., Rayon J.M. et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. Hepatology 2000; 32: 852-8.
11. Beresford TP, Everson GT. Liver transplantation for alcoholic liver disease: bias, beliefs, 6-month rule, and relapse - but where are the data? Liver transplantation 2000; 6: 777-8.
12. Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, et al. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. Hepatology 1998; 28: 823-30.
13. Duvoux C, Samuel D, Pageaux G, et al. Multicenter randomized trial of HCV treatment with peginterferon-alpha 2a and ribavirin in liver transplant patients with established recurrent hepatitis C: interim analysis. J of Hepatology 2006; supl. 2; 44: S3.
14. Everhart JE, Wei Y, Eng H, et al. Recurrent and

- new hepatitis C infection after liver transplantation. *Hepatology* 1999; 29: 1220-6.
15. Everson GT, Bharadhwaj G, House R, et al. Long-term follow-up of patients with alcoholic liver disease who underwent hepatic transplantation. *Liver transplantation Surg* 1997; 3: 263-74.
  16. Everson GT, Trouillot T, Wachs M, et al. Early steroid withdrawal in liver transplantation is safe and beneficial. *Liver transplantation Surg*. 1999; 5: 48-56.
  17. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ - transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338: 1741-51.
  18. Jain A., Fung J.J., Reyes J. et al. Primary liver transplantation in infants? Children, adults? And seniors: 1000 consecutive patients from single with 5 to 8 years actual follow-up. Abstract book. - 1998. 17th World Congress transplantation Society, Montreal.
  19. Kainz A, Harabacz I, Cowrick IS, et al. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation*. 2000; 70: 1718-21.
  20. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchos M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001; 33: 464-70.
  21. Lee WM, Williams R. *Acute liver failure*. Cambridge, UK: Cambridge University press, 1997.
  22. Lucey M R, Brown KA, Everson G T, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transplantation Surg*. 1997; 3: 628-37.
  23. Mazariegos GV, Reyes J, Marino I, et al. Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation* 1997; 63: 243-9.
  24. 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: 693-9.
  25. McGory R, Ishitani M, Oliviera W, et al. Hepatitis B immune globulin dose requirements following orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis. *Transplant Proc* 1996; 28: 1687-8.
  26. Perillo R, Rakela J, Dienstag J, et al. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. *Hepatology* 1999; 29: 1581-6.
  27. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, et al. Analysis of causes of death in the liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver transplantation*. 2001; 7: 811-5.
  28. Schiff E, Lai CL, Neuhaus P, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B undergoing liver transplantation. *J of Hepatology* 2006; suppl. 2; 44: S2.
  29. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP et al. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1995; 20: 829-38.
  30. Terrault NA, Zhou S, Combs C, et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. *Hepatology*. 1996; 24: 1327-33.
  31. Terrault N., Wright T., Roberts J. et al. Combined short-term hepatitis B immunoglobulin (HBIG) and long-term lamivudine versus HBIG monotherapy as hepatitis B virus (HBV) prophylaxis. *Hepatology*. 1998; 28: 387.
  32. Trotter JF, Wachs ME, Trouillot TE, et al. Dyslipidemia during sirolimus therapy in liver recipients occurs with concomitant cyclosporine but not tacrolimus. *Liver transplantation* 2001; 7: 401-8.
  33. Wall WJ. Liver transplantation for hepatic and biliary malignancy. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 425-36.
  34. Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. *Liver transplantation* 2001; 7: 442-50.
  35. Zetterman RK, Belle SH, Hoofnagle JH, et al. Age and liver transplantation: a report of the Liver Transplantation Database. *Transplantation*. 1998; 66: 500 - 506.