

## Патология пересаженной печени в отдаленные сроки после трансплантации: анализ реальной клинической практики

С.Э. Восканян<sup>1</sup>, В.Е. Сюткин<sup>1,2</sup>, А.И. Сушков<sup>1</sup>, С.В. Лищук<sup>1</sup>, Е.А. Дубова<sup>1</sup>, В.С. Рудаков<sup>1</sup>,  
А.С. Лукьянчикова<sup>✉1</sup>, Е.А. Ионова<sup>1</sup>, А.Н. Башков<sup>1</sup>, Е.И. Маткевич<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,  
123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23;

<sup>2</sup> ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,  
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

✉ Автор, ответственный за переписку: Анна Сергеевна Лукьянчикова, врач-хирург операционного блока № 1 операционного отделения ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, [anlukyanchikova@yandex.ru](mailto:anlukyanchikova@yandex.ru)

### Аннотация

**Актуальность.** Болезни трансплантата в отдаленном периоде могут протекать латентно или проявляться его поздней дисфункцией.

**Цель.** Оценить характер патологических изменений трансплантата у реципиентов печени в отдаленном периоде в зависимости от степени выраженности его дисфункции.

**Материал и методы.** Изучены результаты гистологического исследования печени, проведенного не ранее чем через год после трансплантации 168 реципиентам. Медиана наблюдения составила 57,8 (26,3;94,9) месяца. Дисфункцию трансплантата определяли как явную при увеличении аланиновой трансферазы, аспарагиновой трансферазы или щелочной фосфатазы более 1,5 верхней границы нормы ( $n=73$ ). Пограничной дисфункцией считалось увеличение хотя бы одного из показателей более 1, но менее 1,5 верхней границы нормы, или увеличение гамма-глутамил трансферазы  $>1,5$  верхней границы нормы ( $n=37$ ). У 58 реципиентов дисфункция трансплантата отсутствовала.

**Результаты.** В подгруппе реципиентов без дисфункции трансплантата отмечалось незначительное увеличение индекса массы тела (ИМТ) ( $+1,1$  кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с ИМТ при трансплантации. У реципиентов с пограничной дисфункцией трансплантата ИМТ был ниже ( $25,4$  кг/м<sup>2</sup>) явной ( $23,7$  кг/м<sup>2</sup>), чем в подгруппе реципиентов без дисфункции трансплантата ( $26,8$  кг/м<sup>2</sup>;  $p=0,015$ ). Клинические признаки дисфункции трансплантата на момент обследования отсутствовали у 34,5% реципиентов, при этом только у 22,4% из них не выявлялось серьезных отклонений при гистологическом исследовании. У остальных реципиентов с нормальными значениями печеночных проб имел место хронический гепатит (19%), жировая болезнь (31%) или внутридольковый фиброз (25,9%), а в одном случае – цирроз трансплантата. Фиброз трансплантата наблюдался у 60,3% реципиентов без дисфункции трансплантата. Выраженный фиброз (LAF $>2$ ) был выявлен в 31%, а значимый фиброз портальных трактов (METAVIR $>1$ ) – у 20,7% реципиентов без признаков дисфункции трансплантата. В подгруппе реципиентов с явной дисфункцией трансплантата дуктопения была единственной патологической находкой у 11,1% реципиентов. Более двух третей случаев жировой болезни и внутрипеченочного фиброза не проявляются клинически значимыми отклонениями функциональных печеночных проб. Гистологическое исследование позволило уточнить причину явной дисфункции трансплантата в 69,4% случаев.

**Выводы.** Проведение «протокольных» биопсий у реципиентов печени в отдаленном периоде позволяет выявить патологические изменения различной степени тяжести; уточнить активность гепатита, стадию фиброза, причину дисфункции трансплантата, выявить рецидив аутоиммунной болезни.

**Ключевые слова:** трансплантация печени, биопсия, неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз, хронический гепатит, идиопатический посттрансплантационный гепатит, отторжение трансплантата, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит, аутоиммунный гепатит, рецидив заболевания

**Конфликт интересов** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

### Финансирование

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Идентификация и управление факторами, определяющими отдаленные результаты трансплантации печени взрослым пациентам» (ЕГИСУ НИОКТР: 124032000128-9), выполняемой по государственному заданию Федерального медико-биологического агентства

**Для цитирования:** Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Сушков А.И., Лищук С.В., Дубова Е.А., Рудаков В.С. и др. Патология пересаженной печени в отдаленные сроки после трансплантации: анализ реальной клинической практики. *Трансплантология*. 2026;18(1):32–49. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-32-49>

## Transplanted liver pathology in the late post-transplant period: analysis of real clinical practice

S.E. Voskanyan<sup>1</sup>, V.E. Syutkin<sup>1,2</sup>, A.I. Sushkov<sup>1</sup>, S.V. Lishchuk<sup>1</sup>, E.A. Dubova<sup>1</sup>, V.S. Rudakov<sup>1</sup>,  
A.S. Lukianchikova<sup>✉1</sup>, E.A. Ionova<sup>1</sup>, A.N. Bashkov<sup>1</sup>, E.I. Matkevich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,  
23 Marshal Novikov St., Moscow 123098 Russia;

<sup>2</sup>N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,  
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia

✉Corresponding author: Anna S. Lukianchikova, Surgeon, Operating Block No. 1 of the Operating Department,  
State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,  
anlukianchikova@yandex.ru

### Abstract

**Background.** Late post-transplant diseases can be latent or present as late graft dysfunction.

**The objective** was to assess the nature of pathological changes in liver transplant recipients in the long-term based on the severity of graft dysfunction.

**Material and methods.** The results of a histological examination of the liver performed no earlier than one year after transplantation in 168 recipients were studied. The median follow-up was 57.8 (26.3; 94.9) months. Graft dysfunction was defined as overt if alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), or alkaline phosphatase (ALP) increased to more than 1.5 times the upper limit of normal (n=73). Borderline dysfunction was defined as an increase in at least one of these parameters to more than 1 but less than 1.5 times the upper limit of normal, or an increase in gamma-glutamyl transferase (GGT) to more than 1.5 times the upper limit of normal (n=37). Graft dysfunction was absent in 58 recipients.

**Results.** In the subgroup of recipients without graft dysfunction, a slight increase in body mass index (BMI) (+1.1 kg/m<sup>2</sup>) was noted compared to BMI at transplantation. Recipients with the borderline graft dysfunction had a lower BMI (25.4 kg/m<sup>2</sup>), and those with the overt dysfunction had an even lower BMI (23.7 kg/m<sup>2</sup>), than the subgroup without graft dysfunction (26.8 kg/m<sup>2</sup>; p=0.015). Clinical signs of the graft dysfunction were absent in 34.5% of recipients at the time of examination; however, only 22.4% of these recipients showed no significant abnormalities on histological examination. Among the remaining recipients with normal liver tests, there was evidence of chronic hepatitis (19%), fatty liver disease (31%), or intralobular fibrosis (25.9%), and in one case, graft cirrhosis. Graft fibrosis was observed in 60.3% of recipients without graft dysfunction. Marked fibrosis (classified by the Liver Allograft Fibrosis (LAF) scoring system as LAF > 2) was detected in 31%, and significant portal tract fibrosis (assessed as the meta-analysis of histological data in viral hepatitis (METAVIR) score >2) was found in 20.7% of recipients without signs of graft dysfunction. In the subgroup of recipients with overt graft dysfunction, ductopenia was the only pathological finding in 11.1% of recipients. More than two-thirds of cases of fatty liver disease and intrahepatic fibrosis do not manifest with clinically significant abnormalities in functional liver tests. Histological examination allowed for the clarification of the cause of overt graft dysfunction in 69.4% of cases.

**Conclusion.** Protocol biopsies in long-term liver transplant recipients enable the detection of pathological changes of varying severity, as well as the assessment of hepatitis activity, fibrosis stage, and the cause of graft dysfunction, and the identification of autoimmune disease recurrence.

**Keywords:** liver transplantation, biopsy, non-alcoholic fatty liver disease, fibrosis, chronic hepatitis, idiopathic posttransplantation hepatitis, graft rejection, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, disease recurrence

**CONFLICT OF INTERESTS** Authors declare no conflict of interest

**FINANCING** The study was conducted as a part of the Research Project “Identification and management of factors determining the long-term outcomes of liver transplantation in adult patients” (USIRS R&D: 124032000128-9), which is funded by the Federal Medical Biological Agency

**For citation:** Voskanyan SE, Syutkin VE, Sushkov AI, Lishchuk SV, Dubova EA, Rudakov VS, et al. Transplanted liver pathology in the late post-transplant period: analysis of real clinical practice. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2026;18(1):32–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2026-18-1-32-49>

АБП – алкогольная болезнь печени  
АИГ – аутоиммунный гепатит  
АИЗП – аутоиммунные заболевания печени  
АЛТ – аланиновая трансфераза  
АСТ – аспарагиновая трансфераза

ВГН – верхняя граница нормы  
ВФ – внутريدольковый фиброз  
ГГТ – гамма-глутамил трансфераза  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ДТ – дисфункция трансплантата  
 ЖБП – жировая болезнь печени  
 ЖБТ – жировая болезнь трансплантата  
 ЖП – желчные протоки  
 ЖРД – живой родственный донор  
 ЗФ – значительный фиброз  
 ИК – ингибитор кальциневрина  
 ИМТ – индекс массы тела  
 ИПГ – идиопатический посттрансплантационный гепатит  
 ОКО – острое клеточное отторжение  
 ОПТП – отдаленный посттрансплантационный период  
 ПБХ – первичный билиарный холангит  
 ПСХ – первичный склерозирующий холангит  
 ПТ – портальные тракты  
 ПТЛЗ – посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание  
 ПФ – портальный фиброз

ТАК – такролимус  
 ТП – трансплантация печени  
 УН – условная норма  
 ФПП – функциональная печеночная проба  
 ХГ – хронический гепатит  
 ЦИК – циклоспорин  
 ЦП – цирроз печени  
 ЦТ – цирроз трансплантата  
 ЩФ – щелочная фосфатаза  
 HBV – вирусный гепатит В  
 HCV – вирусный гепатит С  
 NAFLD – неалкогольная ЖБП (Non-Alcoholic fatty liver disease)  
 NAS – шкала активности неалкогольной ЖБП (NAFLD Activity Score)  
 RAI – степень острого клеточного отторжения (Rejection Activity Index)

### Введение

Трансплантация печени (ТП) является единственным радикальным методом лечения больных с терминальными стадиями диффузных заболеваний печени и фульминантной печеночной недостаточностью. Совершенствование хирургических техник, иммуносупрессивной и противовирусной терапии привело к значительному увеличению выживаемости трансплантатов и реципиентов [1, 2]. Вместе с тем риск умереть в возрасте моложе 75 лет среди реципиентов трансплантированной печени, переживших первый год после трансплантации, в 5,8 раза выше, чем в общей человеческой популяции [3]. Смертность в отдаленном посттрансплантационном периоде (ОПТП) может быть связана как с патологией трансплантата, так и внепеченочными причинами.

Болезни трансплантата в ОПТП могут протекать латентно или проявляться эпизодами так называемой поздней дисфункции трансплантата, то есть отклонением от референсных значений функциональных печеночных проб (ФПП). В основе дисфункции трансплантата (ДТ) лежат типические патологические процессы (стеатогепатит, хронический гепатит, исчезновение желчных протоков вследствие иммунного или ишемического повреждения, фиброз), приводящие к необратимому повреждению и утрате функции трансплантата.

**Целью** настоящего исследования является оценка характера патологических изменений в трансплантате у реципиентов печени в отдаленном посттрансплантационном периоде в зависимости от наличия и степени выраженности дисфункции трансплантата.

### Материал и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое срезное исследование. Изучены результаты гистологического исследования печени у 168 реципиентов в ОПТП, то есть проведенных не ранее чем через 12 месяцев после ТП.

Биопсию трансплантата выполняли под ультразвуковым контролем с помощью автоматической системы Bard Magnum (BD BARD, США) иглой 16G. При каждой процедуре получали два образца ткани печени. Приемлемыми для анализа считались биоптаты печени, содержащие не менее 5 портальных трактов (ПТ), длиной не менее 10 мм. В 6 случаях исследуемый образец ткани печени содержал 5–7 структур ПТ, при длине 7–8 мм. Эти образцы включены в исследование после экспертного заключения патолога (Е.А.Д.) о возможности их полноценного описания. Таким образом, для анализа были признаны пригодными 168 образцов ткани печени, изменения в которых были сопоставлены с клиническими и лабораторными данными. При этом 15 образцов содержали 5–6 ПТ; 43 образца – 7–9 ПТ; остальные 110 образцов содержали 10 и более ПТ. Медианная длина ( $Q_1; Q_3$ ) оцененных фрагментов ткани печени составила 15 (12;17) мм. В 160 случаях анализировали результаты образцов, полученных при пункционной биопсии печени. В 4 случаях анализировали аутопсийный материал; в 4 – вырезку из удаленных при ре-ТП печеночных трансплантатов (эксплантов).

Поскольку нормальные результаты ФПП не гарантируют отсутствия повреждений трансплантата [4], гистологическое исследование было включено в перечень рутинных процедур при обследовании на отдаленных сроках вне зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений ДТ.

Медиана наблюдения ( $Q_1; Q_3$ ) реципиентов до проведения гистологического исследования ткани печени составила 57,8 (26,3;94,9) мес.

Поскольку референсные значения активности ФПП отличаются между мужчинами и женщинами, они были стандартизированы по верхней границе нормы (ВГН). Дисфункцию трансплантата мы определяли как явную при увеличении активности хотя бы одного фермента (аланиновой трансферазы (АЛТ), аспарагиновой трансферазы (АСТ) или щелочной фосфатазы (ЩФ)) более 1,5 ВГН на момент проведения гистологического исследования ткани печени. Пограничной ДТ мы считали увеличение активности хотя бы одного из трех упомянутых выше ферментов более ВГН, но менее чем 1,5 ВГН, или увеличение активности гамма-глутамил трансферазы (ГГТ) более 1,5 ВГН. Тип ДТ был определен у реципиентов с явной ДТ как цитолитический (при увеличении активности АЛТ и (или) АСТ при нормальной активности ЩФ); холестатический (при увеличении активности ЩФ при нормальной активности АЛТ и АСТ) или смешанный (увеличение активности двух или всех трех ферментов).

Сведения о ряде лабораторных показателей были доступны не для всей группы реципиентов. Так, информация о липидном спектре и (или) получаемой пациентом гиполипидемической терапии имела место для 116 реципиентов. Дислипидемию мы определяли как содержание триглицеридов  $>1,7$  г/л и (или) холестерина липопротеинов низкой плотности  $>2,6$  г/л и (или) прием липидснижающей терапии.

Степень активности гепатита и стадию фиброза трансплантата оценивали по шкале METAVIR [5]. Отдельно оценивали выраженность фиброза портальных трактов, фиброза синусоидов и фиброза вокруг центральных вен (от 0 до 3 баллов). На основании этих оценок рассчитывали суммарный показатель фиброза трансплантата (LAF 0–9 баллов) [6]. Степень острого клеточного отторжения (Rejection Activity Index – RAI) оценивали согласно критериям группы Banff [7]. При анализе применяли две градации, характеризующие число желчных протоков (ЖП): уменьшение числа ЖП (ЖП выявляли в 50–80% ПТ) и дуктопения (ЖП выявлены в менее чем 50% ПТ). Если при гистологическом исследовании ткани печени стеатоз гепатоцитов составлял более 5%, выполняли оценку индекса тяжести стеатогепатита (NAFLD Activity Score – NAS) с отдельной оценкой тяжести стеатоза (0–3), внутридолькового воспаления (0–3), баллонной

дистрофии гепатоцитов (0–2). Суммарная оценка активности стеатогепатита таким образом составляла 0–8 баллов [8]. Оценку фиброза (0–4) у больных со стеатозом проводили отдельно от оценки активности. Стадия 1 подразумевала перисинусоидальный или портальный фиброз (1a: легкий (деликатный) фиброз третьей зоны ацинусов); 1b: умеренный (плотный) фиброз третьей зоны; 1c: только портальный фиброз). Стадия 2 – перисинусоидальный и портальный/перипортальный фиброз. Стадия 3 – септальный или мостовидный фиброз. Стадия 4 – цирроз [8].

Результаты количественных переменных представлены в виде медианы и квартилей. Значимость различий между сравниваемыми величинами определяли на основании U-теста Манна–Уитни (Mann–Whitney) – для количественных и порядковых переменных, двусторонний точный критерий Фишера – для сравнения пропорций. Для сравнения независимых групп по количественным признакам применяли ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису (Kruskal–Wallis). Различия считались статистически значимыми, если значение  $p$  было менее 0,05. Статистическую обработку выполняли с использованием программного пакета Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

## Результаты

### I. Общая и клиническая характеристика реципиентов

ДТ не была выявлена у 58 реципиентов из 168. Явная ДТ была зарегистрирована у 73 реципиентов, пограничная – у 37 реципиентов. Явная ДТ носила цитолитический характер в 4 случаях, холестатический – в 27 случаях, смешанный – в 42 случаях.

Демографические показатели и клинические признаки, выявленные у реципиентов на момент обследования, представлены в табл. 1.

Большинство демографических и клинических характеристик реципиентов без ДТ с пограничной и явной ДТ были сопоставимы. Исключения составляли несколько параметров: реципиенты с явной ДТ чаще, чем реципиенты без ДТ, получили орган от живого родственного донора (ЖРД), их доноры были более молодыми. Эти различия могут быть связаны с существенно большей частотой билиарных осложнений, в том числе анатомических стриктур, после родственных трансплантаций. Очевидно, что частота билиарных стриктур в подгруппах реципиентов с ДТ

Таблица 1. Общая и клиническая характеристика реципиентов в зависимости от наличия и выраженности дисфункции трансплантата

Table 1. General and clinical characteristics of recipients as related to the presence and severity of graft dysfunction

Признак	Без ДТ, n=58	Пограничная ДТ, n=37	Явная ДТ, n=73	Всего, n=168
Пол реципиента, n(%)	24 (41,4%)	12 (32,4%)	34 (46,6%)	70 (41,7%)
Возраст при ТП, Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ), годы	46,0 (39,6;54,2)	50,0 (41,1;56,8)	47,3 (37,1;55,3)	47,3 (38,5;55,8)
ИМТ при ТП, Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ), кг/м <sup>2</sup>	25,6 (23,6;28,4)	23,8 (21,0;27,5)	24,5 (21,0;27,5)	24,7 (21,4;27,9)
Возраст на момент обследования, Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ), годы	54,0 (44,3;59,4)	56,8 (46,6;62,9)	51,2 (42,0;58,5)	53,3 (43,4;60,0)
Донорский орган (ЖРД), n (%)	33 (56,9%)†	22 (59,5%)	64 (87,7%)†	119 (70,8%)
Мужской пол донора, n (%)	26 (44,8%)	22 (59,5%)	38 (52,1%)	86 (51,2%)
Возраст донора, Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ), годы	41 (32;48)*	38 (27;46)	34 (27;44)*	36,5 (29;47)
Порядок операции (первичная трансплантация, п/ретрансплантация, n)	55/3	37/0	70/3	162/6
– Вирусные ЦП, n (%)	35 (60,3%)	20 (54,1%)	33 (45,2%)	88 (52,4%)
– АИЗП, n (%)	7 (12,1%)*	10 (27,0%)	23 (31,5%)*	40 (23,8%)
– Алкогольные, п/метаболические ЦП, n (%)	3/2 (8,6%)	2/1 (8,1%)	3/3 (8,2%)	8/6(8,3%)
– ЦП неуточненной этиологии и иное, n (%)	11 (19,0%)	4 (10,8%)	11 (15,1%)	26 (15,5%)
ГЦР на момент ТП, n (%)	9 (15,5%)	3 (8,1%)	16 (21,9%)	28 (16,7%)
Сроки обследования после ТП, Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ), мес.	59,3 (30,6; 100,6)	61,6 (26,2;97,3)	54,8 (24,0;89,6)	57,8 (26,3;94,9)
Артериальная гипертензия, n(%)	25 (43,1%)	20 (54,1%)	24 (32,9%)	69 (41,1%)
Сахарный диабет до ТП, n (%)	11 (19,0%)	3 (8,1%)	13 (17,8%)	27 (16,1%)
Сахарный диабет после ТП, n (%)	17 (29,3%)	5 (13,5%)	17 (23,3%)	39 (23,2%)
ИМТ при обследовании, Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ), кг/м <sup>2</sup>	26,8 (23,5; 29,4)#	25,4 (21,2; 28,3)	23,7 (19,8;28,3)#	25,7 (21,0;28,7)
Изменение ИМТ за время наблюдения, Ме (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> ), кг/м <sup>2</sup>	1,11 (-0,74;3,16)#	0,76 (-0,40;3,31)*	-0,14 (-2,47;1,75)*#	0,37 (-1,61;2,58)
Ожирение (ИМТ>30 кг/м <sup>2</sup> ), n(%)	14 (24,1%)	8 (21,6%)	11 (15,1%)	33 (19,7%)
Дислипидемия, n (%)	36 из 44 (81,8%)	25 из 31 (80,6%)	33 из 41 (80,5%)	94 из 116 (81,0%)
ГКС при обследовании, n (%)	6 (10,3%)	8 (21,6%)	15 (20,5%)	29 (17,3%)
ИК при обследовании: ТАК, п/ЦИК, п/нет, n	53/2/3	32/1/4	62/4/7	147/7/14
Эверолимус при обследовании, n (%)	10 (17,2%)	6 (16,2%)	16 (21,9%)	32 (19,0%)
Сосудистые осложнения, n (%)	3 (5,2%)	1 (2,7%)	7 (9,6%)	11 (6,6%)
Билиарные стриктуры, n (%)	10 (17,2%)†	4 (10,8%)†	40 (54,8%)†	54 (32,1%)
Текущие, n (%)	0 †	1 (2,7%)	21 (28,8%)†	22 (13,1%)
Леченные, n (%)	10 (17,2%)	3 (8,1%)	19 (26,0%)	32 (19,0%)
Репликация HBV, n/HCV при обследовании, n	1/0	1/1	4/0	6/1

Примечания: АИЗП – аутоиммунные заболевания печени, ГКС – глюкокортикостероиды, ГЦР – гепатоцеллюлярный рак, ДТ – дисфункция трансплантата, ЖРД – живой родственный донор, ИК – ингибиторы кальциневрина, ИМТ – индекс массы тела, ТАК – такролимус, ТП – трансплантация печени, ЦИК – циклоспорин, ЦП – цирроз печени, HBV – вирусный гепатит В, HCV – вирусный гепатит С\* p<0,05; # p<0,005; †p≤0,0001. Сведения о ряде лабораторных показателей были доступны не для всей группы реципиентов

была выше, чем в подгруппе реципиентов без ДТ, поскольку в значительном числе случаев ДТ и обуславливалась развитием билиарных стриктур.

Более интересными представляются две выявленных тенденции: 1) у реципиентов с явной ДТ аутоиммунные заболевания печени чаще являлись причиной ТП (31,5%), чем у реципиентов с пограничной ДТ (27%) и чем у реципиентов без ДТ (12,1%). Для тренда  $\chi^2=7,76$ ; df=2; p=0,02; статистика попарных сравнений в табл. 1; 2) ИМТ

при ТП был сопоставим в подгруппах реципиентов с ДТ и без ДТ. На момент обследования реципиенты без ДТ имели нормальный ИМТ 26,8 кг/м<sup>2</sup>, причем в среднем отмечалось его увеличение по отношению к ИМТ при ТП (+1,1 кг/м<sup>2</sup>). У реципиентов с пограничной ДТ величина ИМТ при обследовании была ниже (25,4 кг/м<sup>2</sup>), а его увеличение по отношению к ИМТ при ТП (+0,76 кг/м<sup>2</sup>) было меньше, чем в подгруппе реципиентов без ДТ. Наконец, в подгруппе реципиентов с

явной ДТ величина ИМТ при обследовании была еще ниже (23,7 кг/м<sup>2</sup>), чем в двух других подгруппах; также было отмечено снижение ИМТ по отношению к ИМТ при ТП (-0,14 кг/м<sup>2</sup>). Для ИМТ Kruskal-Wallis p=0,015, для прироста ИМТ Kruskal-Wallis p=0,008; статистика попарных сравнений представлена в табл. 1.

**II. Сравнение патологии трансплантата у больных с дисфункцией трансплантата и без нее**

Сравнительные частоты патологических изменений у реципиентов печени в зависимости от наличия и выраженности ДТ на момент обследования представлены в табл. 2.

Значительная часть явных ДТ была связана с билиарными осложнениями, которые наблюдались на момент обследования у 21 больного (28,8%) с ДТ из 73. При этом ни в одном случае из 58 наблюдений реципиентов без признаков ДТ не наблюдали билиарных осложнений на момент обследования. Этим можно объяснить различия между группами реципиентов с явной ДТ и отсутствием признаков ДТ в отношении частоты выявления признаков внутрипроточкового холестаза, активного гепатита (оценка GRADE по METAVIR), портального фиброза (оценка STAGE по METAVIR), и частично – в частоте обнаружения дуктопении.

**Таблица 2. Частоты патологических изменений у реципиентов печени в зависимости от наличия и выраженности дисфункция трансплантата на момент обследования**

**Table 2. Incidence of pathological changes in liver recipients depending on the presence and severity of graft dysfunction at the time of investigation**

Признак	Без ДТ, n=58	Пограничная ДТ, n=37	Явная ДТ, n=73	Всего, n=168
Нарушение долькового строения печени, n (%)	1 (1,7)*	1 (2,7)	9 (12,3)*	11 (6,5)
Жировой гепатоз >5%, n (%)	21 (36,2)*	12 (32,4)	16 (21,9)*	49 (29,2%)
Баллонная дистрофия гепатоцитов, n (%)	14 (24,1)*	6 (16,2)	23 (31,5)*	43 (25,6)
Единичные гепатоциты, n (%)	12 (20,7)	5 (13,5)	19 (26)	36 (21,4)
Множественные фокусы, n (%)	2 (3,4)	1 (2,7)	2 (2,7)	5 (3,0)
Распространенная, n (%)	—	—	2 (2,7)	2 (1,2)
<b>Исчезновение ЖП (50%&lt;ПТ&lt;80%), n (%)</b>	<b>18 (31,0)‡</b>	<b>15 (40,5)</b>	<b>37 (50,7)‡</b>	70 (41,7)
<b>Дуктопения (&lt;50%), n (%)</b>	<b>0†#</b>	<b>6 (16,2)#</b>	<b>21 (28,8)†</b>	27 (16,1)
Перистая дегенерация гепатоцитов, n (%)	27 (46,6)*	23 (62,2)*	43 (58,9)*	93 (55,4)
Пролиферация ЖП, n (%)	40 (70,0)*	26 (70,3)*	52 (71,2)*	118 (70,3)
<b>Каналикулярный холестаз, n (%)</b>	<b>0#</b>	<b>1 (2,7)‡</b>	<b>14 (19,2)‡#</b>	15 (8,9)
Внутриклеточный холестаз, n (%)	45 (77,6)*	26 (70,3)*	53 (72,6)*	124 (73,8)
<b>Активность (METAVIR), n (%)</b>	<b>18 (31,0)#</b>	<b>14 (37,8)‡</b>	<b>45 (61,6)#‡</b>	77 (45,8)
A1, n (%)	17 (29,3)*	12 (32,4)*	31 (42,5)*	60 (35,7)
A2, n (%)	1 (1,7) ‡	2 (5,4)	10 (13,7)‡	13 (7,7)
A3, n (%)	0*	0*	4 (5,5)*	4 (2,4)
<b>A2+A3, n (%)</b>	<b>1 (1,7)‡</b>	<b>2 (5,4)</b>	<b>14 (19,2)‡</b>	17 (10,1)
Очаговые некрозы гепатоцитов, n (%)	6 (10,3)*	2 (5,4)‡	16 (21,9)*‡	24 (14,3)
Межуточный гепатит, n (%)	1 (1,7)‡	0	10 (13,7)‡	11 (6,5)
Мостовидные некрозы, n (%)	0*	0	2 (2,7)*	2 (1,2)
Тельца Маллори, n (%)	0*	0	2 (2,7)*	2 (1,2)
Апоптотические тельца, n (%)	0*	1 (2,7)	3 (4,1)*	4 (2,4)
ОКО (RAI>3), n (%)	3 (5,2)*‡	7 (18,9)‡	12 (16,4)*	22 (13,1)
Фиброз трансплантата (LAF>1), n (%)	35 (60,3)*	18 (48,6)*	54 (74,0)*	107 (63,7)
<b>Фиброз ПТ (METAVIR&gt;1), n (%)</b>	<b>12 (20,7)†</b>	<b>7 (18,9)#</b>	<b>39 (53,4)#†</b>	58 (34,5)
Синусоидальный фиброз (LAFs>0), n (%)	14 (24,2)*	9 (24,3)*	25 (34,2)*	48 (28,6)
Перицентральный фиброз (LAFI>0), n (%)	33 (56,9)*	17 (45,9)*	33 (45,2)*	83 (49,4)
Условная норма, n (%)	13 (22,4)*‡	7 (18,9%)*	6 (8,3%)‡	26 (15,6)

Примечания: ОКО – острое клеточное отторжение, ЖП – желчные протоки, ПТ – портальные тракты. Попарные сравнения (двусторонний тест Фишера): \* p>0,05 (NS), ‡ p<0,05; # p<0,005; † p<0,0001

Более интересным является отсутствие значимых различий между группами реципиентов с ДТ и без ДТ в частоте выявления 1) признаков, характеризующих внутривеночный, синусоидальный фиброз; 2) признаков, характеризующих нарушение выделения желчи гепатоцитами (внутриклеточные отложения желчных пигментов, перистая дегенерация гепатоцитов, пролиферация ЖП); 3) дистрофических (стеатоз, баллонирование) изменений гепатоцитов. Иными словами, частоты выявления соответствующих признаков при наличии и отсутствии ДТ были сопоставимы. Также не найдено значимых различий в частоте выявления условно нормального гистологического паттерна при пограничной ДТ и в ее отсутствие, что косвенно подтверждает правомерность использованного порога отсечения при выделении явной (клинически значимой) ДТ.

### III. Гистологические паттерны патологии трансплантата и «находки» при биопсии трансплантата в отдаленном посттрансплантационном периоде

Отдельные патогистологические изменения складываются в «паттерны». Так, например, сочетание жировой и баллонной дистрофии гепатоцитов, долькового воспаления характерно для стеатогепатита. А выраженный фиброз ПТ с их инфильтрацией клетками воспаления, появлением ступенчатых или даже мостовидных некрозов – для хронического гепатита (ХГ). Острое клеточное отторжение (ОКО) характеризуется венозным эндотелиитом, воспалительными повреждениями ЖП и инфильтратом ПТ. Очевидно, что несколько различных патологических процессов в печени могут протекать одновременно. Тем не менее в целях упрощения анализа, понимая и принимая определенную долю условности, нами выделены преобладающие гистологические паттерны патологии трансплантата.

При определении паттернов патологии трансплантата мы ориентировались на наличие и распределение фиброза, степень выраженности воспаления, наличие жировой дистрофии гепатоцитов. Это позволило относительно непротиворечиво разграничить 5 основных паттернов гистологических изменений в трансплантате: 1) условная норма (УН); 2) хронический гепатит/портальный фиброз (ХГ/ПФ); 3) жировая болезнь трансплантата (ЖБТ); 4) лобулярный и синусоидальный (внутридольковый) фиброз (ВФ); 5) значительный фиброз и цирроз трансплантата (ЗФ/ЦТ). Хотим еще раз подчеркнуть, что выделение этих

паттернов носит в значительной степени условный характер, и анализируем их в дальнейшем с соответствующими оговорками. Так, при наличии жирового гепатоза (5% и более) мы предпочитали рассмотреть биоптат в категории ЖБТ, если это не вступало в противоречия с заключением эксперта – патолога, сделанном в условиях реальной клинической практики. Нарушение долькового строения в сочетании с выраженным фиброзом (развитие ЦТ) является финальной стадией прогрессирования большинства протекающих в печени патологических процессов. Определить ведущий из них часто не представляется возможным, может иметь место сочетание нескольких. Это делает выделение ЗФ/ЦТ в самостоятельный паттерн обоснованным. Критерии разграничения паттернов УН и патологии трансплантата представлены в табл. 3.

Преобладающие гистологические паттерны изменений в трансплантате отражают протекающие в трансплантате печени патологические процессы и могут являться фоном, на котором могут быть найдены другие патологические признаки. Многие патологические признаки присутствовали в одном биоптате в различных сочетаниях. Например, поскольку мы изучали патологию ОПТП, такой существенный патологический процесс, как отторжение, обычно сопутствовал (развивался поверх) другого патологического процесса. ОКО было выявлено в 22 случаях. В 18 – легкой степени (RAI 4–5 баллов), в 4 – умеренной степени (RAI 6–7 баллов). Фоновым морфологическим паттерном поражения печени у больных с ОКО в 14 случаях был ХГ, в 4 – ВФ, в 4 – ЖБТ. В двух случаях выраженность фиброза при выявлении ОКО была минимальной, а дистрофические изменения гепатоцитов отсутствовали, и можно предположить, что в отсутствие ОКО эти биоптаты были бы классифицированы в рамках УН. Однако поскольку наличие ОКО по определению не может рассматриваться как гистологическая норма, мы вынуждены были рассматривать его в рамках одного из патологических паттернов. Утрата ЖП обычно сопровождала фиброзу той или иной степени выраженности и далеко не всегда являлась проявлением хронического отторжения.

Облитерирующая артериопатия была выявлена в двух случаях. Важно отметить, что в обоих случаях пациентки перенесли стентирование печеночной артерии. В одном случае имела место утрата функции трансплантата на фоне значительного холестаза, и нами были анализи-

Таблица 3. Гистологические паттерны патологии трансплантата у реципиентов печени в отдаленном посттрансплантационном периоде

Table 3. Histological patterns of graft pathology in liver recipients in the late post-transplant period

Паттерн	Число (%) наблюдений	Характеристика
Условная норма	26 (15,5%)	Отсутствие воспаления и фиброза. Дольковое строение сохранно, стеатоз не превышает 5%, баллонная дистрофия гепатоцитов отсутствует или представлена в единичных клетках. Допустимо минимальное воспаление внутри дольки или в портальном тракте без взлома пограничной пластинки. Допустим незначительный фиброз ПТ (1 балл) или внутريدольковый фиброз (1 балл). Суммарный LAF $\leq$ 1. Все оценки индекса градации и стадирования активности не превышают «1». Отсутствие иных гистологических «находок». RAI $\leq$ 2
Хронический гепатит/портальный фиброз	69 (41%)	Воспалительный инфильтрат, преимущественно в портальных трактах (A>0) в сочетании с фиброзом, преимущественно ПТ. Или фиброз ПТ (F1; LAF-1 или F2–3; LAF любой). Дольковое строение сохранно
Жировая болезнь трансплантата	37 (22%)	Стеатоз 5% и более в сочетании с баллонной дистрофией гепатоцитов; или стеатоз 10% и более при отсутствии иной значимой патологии или в сочетании с фиброзом при сохранном дольковом строении, если экспертами-патологами не указано иное
Внутريدольковый фиброз	26 (15,5%)	Перисинусоидальный и перичентральный фиброз выражены существенно, при незначительной выраженности фиброза ПТ; (F0–1, LAF>1), воспаление отсутствует или минимальное (A0); стеатоз 5% и менее
Значительный фиброз/цирроз	9 (5,4%)	Нарушение долькового строения печени, F3–4
Прочие находки	1 (0,6%)	Мальформация дуктальной пластинки – донорская патология

рованы результаты аутопсии. В другом – биопсия проведена на фоне ДТ смешанного типа. Помимо облитерирующей артериопатии патологические изменения были незначительны. Имели место незначительный портальный фиброз (LAF1) и минимальное воспаление ПТ (A1). Утраты ЖП не наблюдали.

Кольцевидный фиброз вокруг ЖП по типу «луковичной шелухи» был обнаружен в 11 биоптатах. У 3 реципиентов, причиной ТП у которых был первичный склерозирующий холангит (ПСХ), изменения были расценены в рамках рецидива этого заболевания в трансплантате. Биопсии трансплантата печени этим пациентам были выполнены на фоне смешанной ДТ с преобладанием холестаза. У 3 других реципиентов (женщин в возрасте 24, 47 и 57 лет) причина ЦТ не была уточнена. Во всех трех случаях кольцевидный фиброз вокруг протоков был выявлен при протоковой биопсии без признаков явной ДТ. Он сочетался с утратой ЖП, не достигавшей степени дуктопении (25–36%) и фиброзом ПТ (F1 у двух реципиентов; F3 – у 1). Эти находки позволили нам предположить, что при плановой биопсии трансплантата нами был выявлен ранний рецидив ПСХ, протекавший латентно, и, что, соответственно, причиной ТП у этих реципиентов являлся ПСХ. Повторный пересмотр гистологических препаратов удаленной при трансплантации собственной печени (экспланта) подтвердил

нашу гипотезу в одном из этих трех случаев. В двух других – этиологической специфики в цирротически измененном экспланте не было выявлено. Еще в 2 случаях (женщины в возрасте 33 и 52 лет) этиологией болезни печени, приведшей к ТП, был первичный билиарный холангит (ПБХ). На момент проведения обследования у этих реципиентов имела место явная ДТ с преобладанием холестаза. Мы предположили наличие перекрестного синдрома ПСХ/ПБХ у этих пациенток на момент ТП и возврат этой болезни на момент обследования. При пересмотре препаратов удаленной печени этих пациентов у одной из них действительно были выявлены признаки ПСХ и ПБХ; в другом случае картина соответствовала ПБХ. Еще в одном случае кольцевидный фиброз был обнаружен при исследовании эксплантата при ретрансплантации печени. К утрате трансплантата привели множественные неанастомотические стриктуры в исходе длительной холодовой ишемии донорского органа. Последние два реципиента из этих 11 перенесли ТП в связи с циррозом вирусной этиологии и альвеококкозом.

Неказеозные гранулемы в ПТ были выявлены у 3 реципиентов, оперированных по поводу ПБХ, с холестатическим паттерном ДТ, что позволило подтвердить возврат ПБХ в трансплантате, и у пациентки с исходным диагнозом вирусного цирроза без признаков ДТ на момент биопсии.

Таким образом, в ряде случаев «протокольная» биопсия печени в ОПТП позволила уточнить этиологию болезни печени, приведшей к трансплантации, или выявить ранний рецидив аутоиммунной болезни трансплантата, протекавшей латентно.

#### IV. Гистологические паттерны и дисфункция трансплантата

Распределение гистологических паттернов в зависимости от выраженности ДТ представлено в табл. 4.

**Таблица 4. Частота гистологических паттернов в зависимости от наличия и выраженности дисфункции трансплантата**

**Table 4. Frequency of histological patterns in relationship to the presence and severity of graft dysfunction**

Гистологический паттерн	Без ДТ, n=58	Пограничная ДТ, n=37	Явная ДТ, n=72
Условная норма, n (%)	13 (22,4)‡	7 (18,9)	6 (8,3)‡
Хронический гепатит/портальный фиброз, n (%)	11 (19,0)‡†	16 (43,2)‡	42 (58,3)†
Жировая болезнь трансплантата, n (%)	18 (31,0)‡	8 (21,6)	11 (15,3)‡
Внутридольковый фиброз, n (%)	15 (25,9)#	5 (13,5)	6 (8,3)#
Значительный фиброз/цирроз, n (%)	1 (1,7)	1 (2,7)	7 (9,7)

Примечание: из анализа исключена пациентка с мальформацией дуктальной пластинки; ‡p<0,05; #p<0,01; †p<0,00001

Ожидаемо, что нормальный гистологический паттерн чаще встречался в подгруппе реципиентов без ДТ, чем в подгруппе реципиентов с явной ДТ. Более интересно, что в подгруппе реципиентов без ДТ статистически значимо чаще, чем в подгруппе реципиентов с явной ДТ, были найдены такие патологические паттерны, как ЖБТ и ВФ. При этом подгруппа реципиентов с пограничной ДТ по частоте выявления нормального и указанных патологических паттернов находилась в промежуточном положении, не демонстрируя статистически значимых различий по отношению к полярным подгруппам.

Напротив, ХГ/ПФ значительно чаще наблюдали в подгруппе реципиентов с явной ДТ и даже в подгруппе реципиентов с пограничной ДТ, чем у реципиентов без признаков ДТ. Интересно, что в одном случае у больного без признаков ДТ при гистологическом исследовании был найден выраженный фиброз (F3) с нарушением долькового строения печени. И наоборот, у 6 реципиентов

(8,3%), несмотря на клиническую картину явной ДТ, не было найдено патологических изменений. Гистологический паттерн соответствовал УН.

Если перевернуть матрицу на 90° и проанализировать те же самые данные (табл. 5) можно заметить, что условно нормальная гистологическая картина у четверти реципиентов проявляется клинически признаками явной ДТ. А более двух третей случаев ЖБТ (70,2%) и ВФ (76,9%) не проявляются значимыми отклонениями ФПП.

Единственно закономерной является корреляция паттерна ХГ/ПФ с частотой и выраженностью ДТ.

**Таблица 5. Частота дисфункции трансплантата при различных гистологических паттернах**

**Table 5. Graft dysfunction occurrence rate in different histological patterns**

Функция трансплантата	УН, n=26	ХГ/ПФ, n=69	ЖБП, n=37	ВФ, n=26	ЗФ/ЦТ, n=9
Без ДТ, n (%)	13 (50,0)	11 (15,9)	18 (48,6)	15 (57,7)	1 (11,1)
Пограничная ДТ, n (%)	7 (26,9)	16 (23,2)	8 (21,6)	5 (19,2)	1 (11,1)
Явная ДТ, n (%)	6 (23,1)	42 (60,9)	11 (29,7)	6 (23,1)	7 (77,8)

Примечания: из анализа исключена пациентка с мальформацией дуктальной пластинки. УН – условная норма; ХГ/ПФ – хронический гепатит/портальный фиброз; ЖБП – жировая болезнь печени; ВФ – внутридольковый фиброз; ЗФ/ЦТ – значительный фиброз/цирроз трансплантата

#### V. Функция пересаженной печени и гистологические изменения

##### в зависимости сроков после трансплантации

На момент обследования сроки после 167 ТП варьировали от 12 до 154 месяцев. Для изучения возможных связей между функцией трансплантатов, гистологическими изменениями и временем после ТП наблюдения были распределены на три равные группы: «Т1» – от 12 до 36 мес. (n=57), «Т2» – от 37 до 79 мес. (n=54) и «Т3» – от 80 до 154 мес. (n=56). По ключевым демографическим и клиническим характеристикам статистически значимых различий между группами не было. Частоты выявления пограничной и явной поздней ДТ составили в группе «Т1» – 14 (25%) и 24 (42%), в «Т2» – 9 (17%) и 26 (48%), в «Т3» – 14 (25%) и 22 (39%),  $\chi^2=1,66$ ;  $p=0,799$ . Нормальные показатели ФПП были зарегистрированы в 19 (33%), 19 (35%) и 20 (36%) наблюдениях соответственно.

Частоты обнаружения пяти гистологических паттернов и ОКО с оценкой по Vanff в 4 балла и более приведены на рис. 1.

Несмотря на отсутствие формальных статистически значимых различий по мере увеличения сроков после ТП, имелись тенденции к более

частому обнаружению в биоптатах ХГ/ПФ и ЗФ/ЦТ и, наоборот, встречаемость УН и ЖБТ снижалась. Такая динамика отражает естественные, последовательные и взаимосвязанные изменения гистоархитектоники пересаженной печени под действием меняющегося набора факторов иммунной и неиммунной природы.

**VI. Клинические и гистологические изменения у больных без дисфункции трансплантата в отдаленном посттрансплантационном периоде**

У 58 реципиентов на момент обследования не было клинических и лабораторных признаков ДТ. Билиарные и сосудистые осложнения отсутствовали на момент проведения обследования у всех 58 реципиентов, в 10 случаях билиарные осложнения были успешно лечены ранее. У одной пациентки имела место репликация HBV в рамках гепатита В de novo. У остальных реципиентов на момент обследования репликация HBV или HCV не выявлялась.

Несмотря на нормальные показатели активности АЛТ, АСТ и ЩФ, у большинства обследованных нами реципиентов в ОПТП выявлялись те или иные признаки патологии трансплантата (табл. 2). Одними из наиболее распространенных морфологических находок были признаки нарушения экскреции компонентов желчи из гепатоцитов. Так, обнаружение желчных пигментов (внутриклеточный холестаз) было отмечено у 77,6%, пролиферация ЖП – у 70%, а перистая дегенерация гепатоцитов – у 46,6% обследованных. При этом ни в одном случае не были найдены признаки нарушения оттока желчи на уровне ЖП.

Следующим по частоте обнаружения (но более клинически значимым!) патологическим признаком в нашей группе больных был фиброз трансплантата. Он был найден у 60,3% реципиентов печени без признаков ДТ. Полностью фиброз отсутствовал лишь у 3 реципиентов (5,2%). Еще в 20 случаях (34,5%) оценка LAF=1 (минимальный фиброз), что при отсутствии других пато-

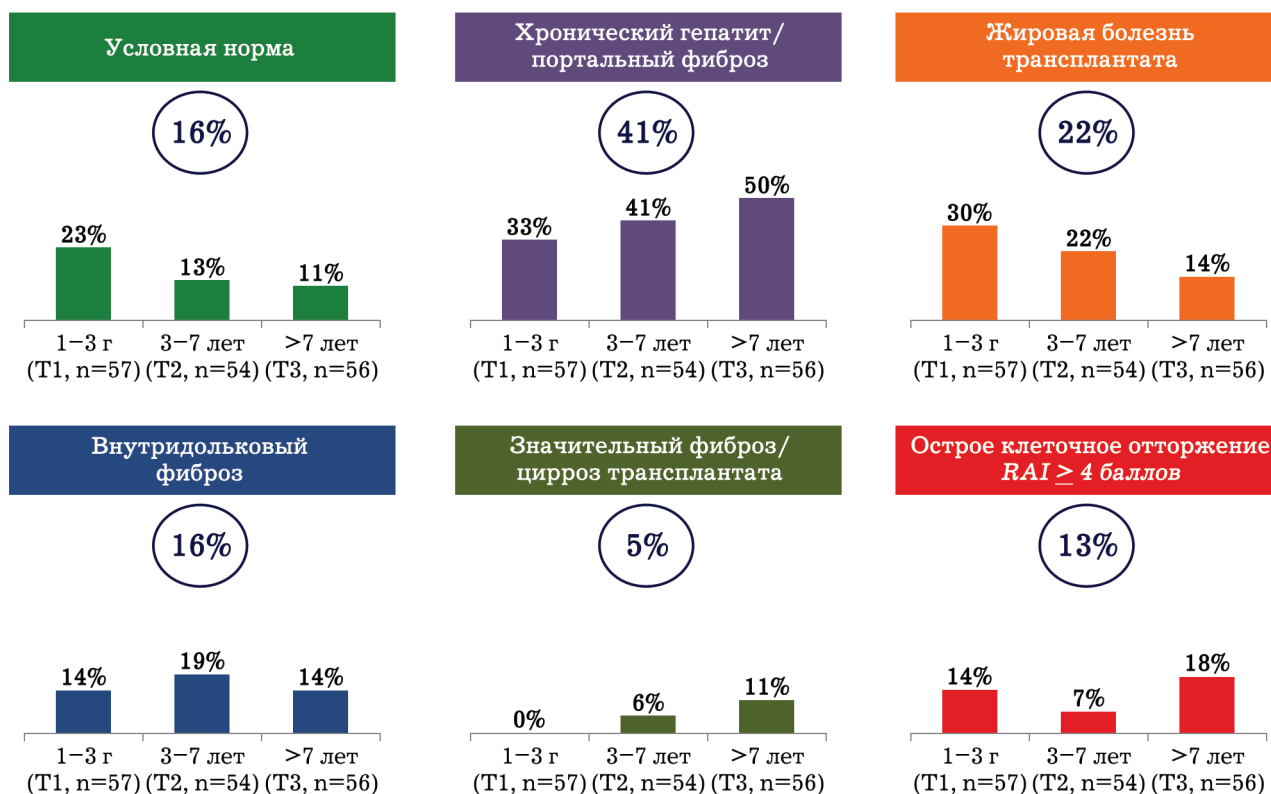


Рис. 1. Частота выявления типичных гистологических паттернов и острого клеточного отторжения в зависимости от сроков выполнения биопсии трансплантата печени

Fig. 1. Frequency of detecting the typical histological patterns and acute cellular rejection depending on the timing of liver graft biopsy

логических признаков позволяло отнести таких пациентов к паттерну УН. Значимый фиброз ПТ (оцененный по METAVIR>1) был выявлен у каждого пятого реципиента без ДТ.

Выраженный фиброз трансплантата печени (LAF>2) был выявлен нами у 18 реципиентов без ДТ (31%). В 10 случаях (7,2%) оценка LAF составила 3 балла, в 7 (12,1%) – 4 балла и в одном случае (1,7%) – 5 баллов. У одного реципиента выраженному фиброзу сопутствовало нарушение дольковой структуры печени. В половине (n=9) случаев ТП была проведена по поводу ЦП в исходе ХГ С, причем излечена инфекция HCV была только в посттрансплантационном периоде, и некоторое время вирус присутствовал в трансплантате, что может объяснить наличие фиброза у этих пациентов. У одного из этих 9 реципиентов на момент обследования имела место инфекция HBV de novo. Еще у 5 реципиентов к фиброзу трансплантата могла привести ЖБП. В остальных 4 случаях очевидных потенциальных причин развития выраженного фиброза трансплантата установить не удалось. Они могут быть отнесены к случаям так называемого идиопатического фиброза.

Следующая группа гистологических признаков может характеризовать проявления недостаточности иммуносупрессии. Оценка RAI (согласно классификации группы *Banff*) не вполне корректно отражает степень позднего ОКО, развившегося в ОПТП [4, 7]. Тем не менее пока не предложено других валидированных критериев, профессиональное сообщество продолжает пользоваться этой оценкой [7]. Гистологические признаки ОКО легкой степени (RAI=4) были найдены у 3 реципиентов (5,2%) на фоне лобулярного фиброза (n=1), стеатогепатита (n=1) или хронического гепатита (n=1) умеренной степени активности. Утрата мелких ЖП может быть следствием самых разнообразных процессов: возврата аутоиммунных холестатических заболеваний трансплантата печени, ишемической холангиопатии вследствие артериальных осложнений; хронического отторжения трансплантата. Дуктопения (отсутствие ЖП более чем в 50% ПТ) в группе реципиентов без ДТ отсутствовала. В то же время у трети пациентов было выявлено значимое исчезновение ЖП (ЖП обнаруживались менее чем в 80% ПТ).

Жировой гепатоз (жировая дистрофия выявлена в >5% гепатоцитов) наблюдали у трети наших реципиентов (36,2%), при этом в 18 случаях ЖБТ (31%) являлась преобладающим пато-

логическим паттерном. У 12 реципиентов (20,7%) стеатоз сочетался с баллонной дистрофией гепатоцитов, а у 7 из них (12,1%) присутствовало также дольковое воспаление различной степени выраженности, что позволяло констатировать наличие стеатогепатита у этих пациентов. Тельца Маллори не были найдены ни в одном случае. У одного реципиента оценка NAS составляла 5 баллов из 8 возможных, у 3 – 4 балла, у 4 – 3 балла, и у 4 – 2 балла. Оценку фиброза при ЖБТ проводят отдельно от оценки активности (NAS). У одного из наших реципиентов со стеатогепатитом был выявлен септальный (3 балла) фиброз; у 3 – сочетание фиброза ПТ и перисинуоидального фиброза; у остальных 8 реципиентов фиброз был преимущественно перипортальным (1c – 7 случаев) или плотным перисинуоидальным (1b – 1 случай).

Только в 13 случаях (22,4%) (менее четверти обследованных реципиентов без ДТ) гистологический паттерн соответствовал УН.

**VII. Возможности клинических методов обследования и роль гистологического исследования ткани печени при выявлении**

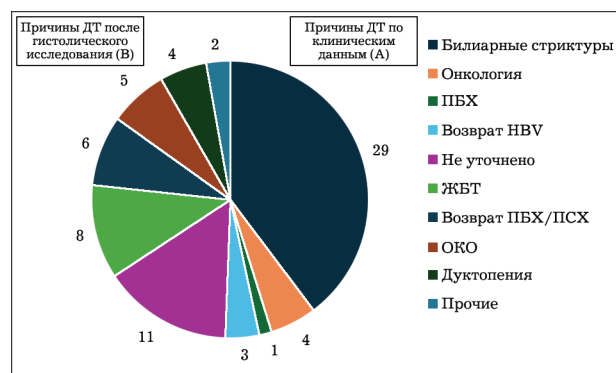


Рис. 2. Причины явной дисфункции трансплантата у 73 обследованных реципиентов

Fig. 2. Causes of overt graft dysfunction in 73 examined recipients

**причин дисфункции трансплантата**

Из 73 реципиентов с явной ДТ причины ее развития до проведения гистологического исследования могли быть предположены в 37 случаях (рис. 2А). В 29 случаях имели место билиарные стриктуры (анастомотические и неанастомотические); в 4 случаях – вовлечение трансплантата в опухолевой процесс в рамках прогрессирования ГЦР (n=3) или посттрансплантационного лимфопрлиферативного заболевания (ПТЛЗ) (n=1). В одном случае ранее был диагностирован воз-

врат ПБХ, еще у двух реципиентов – гепатит В de novo. Наконец, у одного реципиента на фоне билиарных осложнений наблюдали репликацию HBV, так что причин для возможного развития ДТ было как минимум две. В оставшихся 36 наблюдениях до проведения гистологического исследования ткани печени причина ДТ уточнена не была.

После гистологического исследования причина ДТ была уточнена у 25 реципиентов (69,4%) из 36 (рис. 2В). Самой частой причиной была ЖБТ, обнаруженная у 8 реципиентов (22,2%) (у 6 из них в форме стеатогепатита). Возврат холестатических болезней трансплантата (ПБХ или ПСХ) был подтвержден в 6 случаях. В 5 случаях (13,9%) в качестве ведущей причины развития ДТ было названо ОКО. У 4 реципиентов (11,1%) была выявлена дуктопения. Этот патологический признак требовал дальнейшей клинической расшифровки. У 1 реципиента, умершего от ПТЛЗ, трансплантат оказался вовлечен в онкогематологический процесс, у другого при гистологическом исследовании была выявлена мальформация дуктальной пластинки (патология донорского органа).

По результатам гистологического исследования была уточнена причина ДТ у реципиента с билиарной стриктурой и гепатитом В. Картина активного гепатита, септального фиброза и узловой регенераторной гиперплазии не оставляли сомнений в вирусной причине ДТ.

В 11 случаях причина развития явной ДТ при гистологическом исследовании ткани печени уточнена не была.

### Обсуждение

Мы впервые в России выполнили масштабное исследование оценки патологии трансплантата в отдаленном периоде у взрослых реципиентов печени.

Этиология болезни, приведшей к ТП, важна для выбора режима поддерживающей иммуносупрессии. Также важно раннее выявление возврата аутоиммунной болезни в трансплантате. Доля больных с криптогенным циррозом среди пациентов, ожидающих ТП, по-прежнему достаточно велика [1, 2]. Считается, что криптогенный цирроз в основном представляет случаи не диагностированной алкогольной болезни печени (АБП), является исходом аутоиммунных болезней и «выгоревшего» стеатогепатита, связанного с метаболизмом [9]. В нашем исследовании проведение «протокольных» биопсий в ОПТП дало

основания предположить, что причиной криптогенного цирроза у 3 пациентов был ПСХ. У 3 других реципиентов, у которых причина ТП – ПСХ была известна, при гистологическом исследовании в ОПТП были выявлены признаки возврата ПСХ в отсутствие ДТ. Наконец, у 6 пациентов с ДТ заподозренный клинически диагноз возврата ПСХ или ПБХ был подтвержден гистологически.

Понятие «дисфункции трансплантата» не имеет общепринятых критериев. Обычно ее определяют через отклонение от референсных значений ФПП. Учитывая различия в референсных значениях ФПП между отдельными Центрами, а также между мужчинами и женщинами, в литературе принято выражать степень отклонения ФПП от референсных значений в величинах, кратных ВГН. Так, Ю.О. Малиновская и соавт. (2024) предлагают определять позднюю ДТ как превышение активности хотя бы одного из ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ) более 1,5 ВГН [10]. Подобный подход создает очевидную «серую зону» между больными с выраженными отклонениями показателей ФПП от референсных значений и нормой. Для преодоления этого ограничения мы рассматривали подгруппы реципиентов с незначительными отклонениями ФПП и высокими показателями последних по отдельности, определив их как больных с пограничной или же явной ДТ. Реципиентов с нормальными значениями ФПП рассматривали отдельно.

Было показано, что стандартные биохимические тесты не позволяют надежно распознавать патологию трансплантата в раннем или отдаленном посттрансплантационных периодах [11–14]. J.C. Duclos-Valee et al. (2003) сообщили о возврате аутоиммунного гепатита (АИГ) у 7 реципиентов из 17 через 10 лет после ТП, причем у 4 из них (57%) гистологические признаки возврата болезни, выявленные по результатам «протокольной» биопсии, предшествовали отклонениям ФПП на 1–5 лет [15]. M. Sebag et al. (2003) на основании анализа «протокольных» биопсий, выполненных реципиентам через 10 лет после ТП, подсчитали, что чувствительность и специфичность ФПП для выявления гистологических аномалий составляли только 75% и 54% соответственно [13]. Наконец, M. Berenguer et al. (2001) выявили патологические изменения через год после ТП у 9 пациентов (11%) из 82, которым была проведена ТП по поводу заболеваний, не связанных с HCV, несмотря на нормальную активность АЛТ [16].

Для удобства проведения анализа нами выделено 5 паттернов патологии трансплантата пече-

ни. При проведении исследований, подобных нашему, исследовательские коллективы решали эту задачу по-разному. Так, исследователи из США (университеты Питтсбурга, Хьюстона и Клиники Мейо, 2008) при анализе 165 биоптатов, полученных от 100 реципиентов на фоне нормальных показателей ФПП, выделяли: 1) нормальный паттерн; 2) минимальные изменения (неагрессивную порталную или лобулярную инфильтрацию мононуклеарными клетками или стеатоз <10%); 3) любую патологию, которую далее анализировали по этиологическим критериям [17]. Поскольку упомянутое исследование было проведено с целью изучить характер и тяжесть повреждений печени у реципиентов печени с нормальными ФПП на основании результатов «протокольных» биопсий, представляется интересным сравнить результаты с нашими. У большинства наших реципиентов с нормальными ФПП были найдены патологические паттерны. УН наблюдали только в 22% случаев. Напротив, у большинства (73%) реципиентов из университетских клиник США выявлялись нормальный паттерн (41%) или минимальные изменения (32%). Патологические признаки, которые авторы расценили как существенные, были найдены в 27% случаев. К ним авторы отнесли неалкогольную ЖБТ (10,9%), центральный венулит (6,1%), возвратную болезнь трансплантата (ПБХ (5,5%), гепатит С (3,6%), АБП (0,6%) и саркоидоз (0,6%)); болезни, специфичные для трансплантата (центральный венулит или «портальное» ОКО и ВФ 3 зоны ациноса). Более одной «аномалии» авторы выявили в 7 биоптатах (4,2%) из 165. Мы проводили исследование на фоне успешного излечения от гепатита С всех наших пациентов. По-видимому, более частое выявление патологии трансплантата в нашей группе реципиентов может быть связано как с более строгими критериями «нормы», так и с различиями в изученных популяциях. Из 165 биоптатов, полученных в трех Центрах США, 36 были получены в сроки менее года до ТП, остальные от 1 до 5 лет с момента ТП. Исследование включало как взрослых, так и детей: возраст реципиентов составил от 1 года до 67 лет на момент проведения ТП. Наше одноцентровое исследование включало подгруппу из 58 взрослых реципиентов с нормальными ФПП, гистологическое исследование которым было проведено в сроки от 1 года до 13 лет с момента ТП. При значимых различиях в частоте обнаружения фиброза, ЖБТ и ХГ частота выявления ОКО была сопоставима в нашей (5,2%) и американской

(7,3%) популяциях реципиентов. В одном случае в подгруппе больных без ДТ нами был обнаружен формирующийся ЦТ. Ранее J. Neuberger et al. (1998) сообщали о криптогенном ЦТ, выявленном при «протокольной» биопсии у реципиента с нормальными ФПП [12].

Особенно удивительным нам представляется, что в исследовании авторов из США ни в одном случае не был обнаружен ХГ, не связанный с возвратом предыдущей болезни печени, так называемый идиопатический посттрансплантационный гепатит (ИПГ). По сообщениям ряда авторов, ИПГ наблюдается в 30–70% случаев при анализе биопсий, выполненных в ОПТП [11, 18, 19]. Исследователи из Бирмингема (Великобритания, 2009) ретроспективно проанализировали результаты протокольных биопсий, выполненных взрослым реципиентам с нормальными показателями ФПП [20]. Результаты гистологических исследований были распределены на 6 категорий (паттернов): нормальные или почти нормальные биоптаты; необъяснимый ХГ; ЖБТ (стеатоз и стеатогепатит); возвратная болезнь трансплантата (АИГ или ПБХ); АИГ de novo; другие находки (сидероз, узловая гиперплазия). Биопсии с отклонениями, соответствующими более чем одному патологическому диагнозу, были классифицированы в соответствии с преобладающими отклонениями. Предлагаемая авторами классификация предполагает смешение этиологического и морфологического принципов.

Авторы сравнили частоту развития хронического гепатита у реципиентов, перенесших ТП по поводу АБП, с одной стороны, (60 человек), и АИГ (28 человек) или ПБХ (147 человек) – с другой. Медиана наблюдения после ТП составила 2–3 года. ИПГ наблюдали в 28%, 18% и 34% случаев АБП, АИГ и ПБХ соответственно. Фиброз присутствовал в 65% случаев АБП с ИПГ (18% всех случаев АБП), в 60% случаев АИГ с ИПГ (11% всех случаев АИГ) и в 63% случаев ПБХ с ИПГ (24% всех случаев ПБХ). Интересно, что ХГ одинаково часто развивался у реципиентов, перенесших ТП по поводу иммуноопосредованных заболеваний (АИГ и ПБХ), и у реципиентов, перенесших ТП по поводу неиммуноопосредованного заболевания (АБП). Мы не анализировали этиологическую структуру ХГ в настоящей работе, поэтому не сообщаем, какую долю занимал ИПГ в структуре ХГ. Фиброз трансплантата мы наблюдали у 60,3% реципиентов печени без признаков дисфункции трансплантата. Выраженный фиброз (LAF>2) был выявлен у каждого третьего

**Выводы**

(31%), а значимый фиброз портальных трактов (METAVIR>1) – у каждого пятого (20,7%) реципиента печени без признаков ДТ. Полностью фиброз отсутствовал лишь у 5,2% реципиентов. В британской когорте пациентов с нормальными ФПП нормальная или почти нормальная гистология печени была зарегистрирована в 30%, 29% и 24% случаев АБП, АИГ и ПБХ соответственно [20], что сопоставимо с нашими результатами (22,4%).

Несмотря на проведение гистологического исследования, причина существенного отклонения ФПП от нормы не была уточнена в 11 случаях. Возможно, в ее основе лежит один из патологических процессов, находящихся минимальное морфологическое отражение. Например, аллоиммунный процесс, опосредованный антителами, или незначительные нарушения оттока желчи на фоне формирующихся стриктур, которые были сочтены клинически незначимыми. Для нас несомненно, что увеличение активности ФПП не может носить полностью «невинный» характер. Поиск причин развития явной ДТ должен быть продолжен.

**Заключение**

Наше исследование подтвердило разнообразие патологических изменений различной степени тяжести, которые могут быть выявлены в трансплантированной печени при обследовании в отдаленном посттрансплантационном периоде. Некоторые находки легко объяснимы, другие требуют дальнейшего диагностического поиска. Одним из важных результатов работы мы считаем обоснование необходимости возврата к практике проведения «протокольных» биопсий у взрослых реципиентов печени. Для уточнения известных и выявления новых патофизиологических механизмов, приводящих к функциональным и структурным нарушениям в отдаленные сроки после трансплантации, поиска биологических мишеней и новых терапевтических, в первую очередь – иммуносупрессивных и толерогенных стратегий, решающее значение будут иметь исследования обширных серий протокольных биопсий. Необходимая частота подобных исследований должна быть уточнена в продольных исследованиях.

1. В подгруппе реципиентов с нормальными показателями функциональных печеночных проб на момент обследования отмечалось незначительное увеличение индекса массы тела (+1,1 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с индексом массы тела при трансплантации. У реципиентов с пограничной дисфункцией трансплантата индекс массы тела был ниже (25,4 кг/м<sup>2</sup>), а с явной – еще ниже (23,7 кг/м<sup>2</sup>), чем в подгруппе реципиентов без дисфункции трансплантата (26,8 кг/м<sup>2</sup>; p=0,015). В подгруппе реципиентов с явной дисфункцией трансплантата отмечено снижение индекса массы тела по отношению к индексу массы тела при трансплантации (-0,14 кг/м<sup>2</sup>).

2. Гистологическое исследование ткани печени в отдаленном посттрансплантационном периоде в ряде случаев позволяет уточнить причину трансплантации или выявить ранний рецидив аутоиммунной болезни трансплантата, протекающей латентно. Гистологическое исследование позволило уточнить причину явной дисфункции трансплантата в 69,4% случаев.

3. Клинические признаки дисфункции трансплантата на момент обследования отсутствовали у трети (34,5%) реципиентов, при этом только у 22,4% из них не выявлялось серьезных отклонений при гистологическом исследовании. У остальных реципиентов с нормальными значениями печеночных проб имел место хронический гепатит (19%), жировая болезнь (31%) или внутридольковый фиброз (25,9%), а в одном случае – цирроз трансплантата.

4. Фиброз трансплантата наблюдали у 60,3% реципиентов печени без признаков дисфункции трансплантата. Выраженный фиброз (LAF>2) был выявлен у каждого третьего (31%), а значимый фиброз портальных трактов (METAVIR>1) – у каждого пятого (20,7%) реципиента печени без признаков дисфункции трансплантата. Полностью фиброз отсутствовал лишь у 5,2% реципиентов.

5. Дуктопения у реципиентов без дисфункции трансплантата найдена не была. В подгруппе реципиентов с явной дисфункцией трансплантата дуктопения была единственной патологической находкой у 11,1% реципиентов.

6. Более двух третей случаев жировой болезни (70,2%) и внутрипеченочного фиброза (76,9%) не проявляются клинически значимыми отклонениями функциональных печеночных проб.

Список литературы/References

1. Adam R, Karam V, Cailliez V, O'Grady J, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293-1317. PMID: 30259574 <https://doi.org/10.1111/tri.13358>
2. Kwong AJ, Ebel NH, Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant*. 2022;22 Suppl 2:204-309. PMID: 35266621 <https://doi.org/10.1111/ajt.16978>
3. Aberg F, Gissler M, Karlsen TH, Ericzon BG, Foss A, Rasmussen A, et al. Differences in long-term survival among liver transplant recipients and the general population: a population-based Nordic study. *Hepatology*. 2015;61(2):668-677. PMID: 25266201 <https://doi.org/10.1002/hep.27538>
4. Bellamy SOC, O'leary JG, Adeyi O, Demetris AJ, El-Monayeri M, Fontana RJ, et al. Banff 2022 Liver Group Meeting report: monitoring long-term allograft health. *Am J Transplant*. 2024;24(6):905-917. PMID: 38461883 <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.03.008>
5. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825-832. PMID: 9121257 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07642-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07642-8)
6. Venturi C, Sempoux C, Bueno J, Ferreres Pinas JC, Bourdeaux C, Hoyos SP, et al. Novel histologic scoring system for long-term allograft fibrosis after liver transplantation in children. *Am J Transplant*. 2012;12(11):2986-2996. PMID: 22882699 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04210.x>
7. Demetris AJ, Batts KP, Dhillion AP, Ferrell L, Fung J, Geller SA, et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *1997;25(3):658-663*. PMID: 9049215 <https://doi.org/10.1002/hep.510250328>
8. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-1321. PMID: 15915461 <https://doi.org/10.1002/hep.20701>
9. Duseja A, Nanda M, Das A, Das R, Chawla Y. Prevalence of obesity, diabetes mellitus and hyperlipidaemia in patients with cryptogenic liver cirrhosis. *Trop Gastroenterol*. 2004;25(1):15-17. PMID: 15303464
10. Малиновская Ю.О., Кокина К.Ю., Сумцова О.В., Афанасьев А.В., Каральник В.Л., Ландышев Ю.С. и др. Поздняя дисфункция трансплантата печени: определение, факторы риска и исходы. *Трансплантология*. 2024;16(2):163-177. Malinovskaya YuO, Kokina KYu, Sumtsova OV, Afanasev AV, Karalnik VL, Landyshev YuS, et al. Late liver allograft dysfunction: definition, risk factors and outcomes. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2024;16(2):163-177. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-2-163-177>
11. Evans HM, Kelly DA, Mckiernan PJ, Hubscher S. Progressive histological damage in liver allografts following pediatric liver transplantation. *Hepatology*. 2006;43(5):1109-1117. PMID: 16628633 <https://doi.org/10.1002/hep.21152>
12. Neuberger J, Wilson P, Adams D. Protocol liver biopsies: the case in favour. *Transplant Proc*. 1998;30(4):1497-1499. PMID: 9636609 [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(98\)00332-7](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(98)00332-7)
13. Sebagh M, Rifai K, Feray C, Yilmaz F, Falissard B, Roche B, et al. All liver recipients benefit from the protocol 10-year liver biopsies. *Hepatology*. 2003;37(6):1293-1301. PMID: 12774007 <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50231>
14. Slapak GI, Saxena R, Portmann B, Gane E, Devlin J, Calne R, et al. Graft and systemic disease in long-term survivors of liver transplantation. *Hepatology*. 1997;25(1):195-202. PMID: 8985290 <https://doi.org/10.1002/hep.510250136>
15. Duclos-Vallee JC, Sebagh M, Rifai K, Johanet C, Ballot E, Guettier C, et al. A 10 year follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut*. 2003;52(6):893-897. PMID: 12740348 <https://doi.org/10.1136/gut.52.6.893>
16. Berenguer M, Rayon JM, Prieto M, Aguilera V, Nicolás D, Ortiz V, et al. Are posttransplantation protocol liver biopsies useful in the long term? *Liver Transpl*. 2001;7(9):790-796. PMID: 11552213 <https://doi.org/10.1053/jlts.2001.23794>
17. Abraham SC, Poterucha JJ, Rosen CB, Demetris AJ, Krasinskas AM. Histologic abnormalities are common in protocol liver allograft biopsies from patients with normal liver function tests. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(7):965-973. PMID: 18460980 <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181622490>
18. Syn WK, Nightingale P, Gunson B, Hubscher SG, Mirza DF. Natural history of unexplained chronic hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13(7):984-989. PMID: 17520743 <https://doi.org/10.1002/lt.21108>
19. Mohamed R, Hubscher SG, Mirza DF, Gunson BK, Mutimer DJ. Post-transplantation chronic hepatitis in fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1997;25(4):1003-1007. PMID: 9096611 <https://doi.org/10.1002/hep.510250435>
20. Mells G, Mann C, Hubscher S, Neuberger J. Late protocol liver biopsies in the liver allograft: a neglected investigation? *Liver Transpl*. 2009;15(8):931-938. PMID: 19642126 <https://doi.org/10.1002/lt.21781>

**Информация об авторах**

**Сергей Эдуардович  
Восканян**

чл.-корр. РАН, проф., д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии, заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0001-5691-5398>, [voskanyan\\_se@mail.ru](mailto:voskanyan_se@mail.ru)  
20% – разработка концепции исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации

**Владимир Евгеньевич  
Сюткин**

д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; ведущий научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>, [vladsyutkin@gmail.com](mailto:vladsyutkin@gmail.com)  
30% – разработка концепции исследования, сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи

**Александр Игоревич  
Сушков**

д-р мед. наук, заведующий лабораторией новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-1561-6268>, [sushkov.transpl@gmail.com](mailto:sushkov.transpl@gmail.com)  
10% – сбор и анализ литературных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи

**Сергей Владимирович  
Лищук**

канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0003-0372-5886>, [sergey.lischuk@mail.ru](mailto:sergey.lischuk@mail.ru)  
9% – оценка результатов биопсии печени, подготовка иллюстративного материала

**Елена Алексеевна  
Дубова**

д-р мед. наук, врач-патологоанатом Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-7115-538X>, [dubovaea@gmail.com](mailto:dubovaea@gmail.com)  
5% – оценка результатов биопсии печени, подготовка иллюстративного материала

**Владимир Сергеевич  
Рудаков**

канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека, врач-хирург хирургического отделения № 2 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-3171-6621>, [rudakov\\_vc@list.ru](mailto:rudakov_vc@list.ru)  
7% – обзор публикаций по теме статьи, редактирование рукописи для публикации

**Анна Сергеевна  
Лукьянчикова**

врач-хирург операционного блока № 1 операционного отделения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0009-0003-1638-0087>, [anlukuanchikova@yandex.ru](mailto:anlukuanchikova@yandex.ru)  
7% – обзор публикаций по теме статьи, редактирование рукописи для публикации

**Елена Александровна  
Ионова**

д-р мед. наук, заведующая кафедрой лучевой диагностики Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <http://orcid.org/0000-0002-6084-2061>, [doc.ionova@gmail.com](mailto:doc.ionova@gmail.com)  
4% – сбор данных соответственно дизайну исследования и их анализ

**Андрей Николаевич  
Башков**

канд. мед. наук, руководитель Центра лучевой диагностики, заведующий отделением лучевой и радиоизотопной диагностики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-4560-6415>, [abashkov@yandex.ru](mailto:abashkov@yandex.ru)  
4% – сбор данных соответственно дизайну исследования и их анализ

**Елена Ивановна  
Маткевич**

канд. мед. наук, врач-рентгенолог, заведующая отделением МРТ-диагностики Центра лучевой диагностики ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0001-7729-2724>, [pencil\\_red@mail.ru](mailto:pencil_red@mail.ru)  
4% – сбор данных соответственно дизайну исследования и их анализ

**Information about the authors**

**Sergey E. Voskanyan**

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care – Head of Surgery and Transplantation Center, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <https://orcid.org/0000-0001-5691-5398>, [voskanyan\\_se@mail.ru](mailto:voskanyan_se@mail.ru)  
20%, development of the study concept, review of literature data, final approval of the manuscript for publication

**Vladimir E. Syutkin**

Dr. Sci. (Med.), Professor of the Surgery Department with the Courses of Oncology, Anesthesiology and Resuscitation, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; Leading Researcher, Department for Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0001-8391-5211>, [vladsyutkin@gmail.com](mailto:vladsyutkin@gmail.com)  
30%, development of the research concept, collection and analysis of literature data, writing the text of the article

**Alexander I. Sushkov**

Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of New Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <https://orcid.org/0000-0002-1561-6268>, [sushkov.transpl@gmail.com](mailto:sushkov.transpl@gmail.com)  
10%, literature data collection and analysis, literature review on the subject of the article, writing the manuscript

**Sergey V. Lishchuk**

Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathological Anatomy, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <https://orcid.org/0000-0003-0372-5886>, [sergey.lischuk@mail.ru](mailto:sergey.lischuk@mail.ru)  
9%, assessment of liver biopsy results, preparation of illustrative material

**Elena A. Dubova**

Dr. Sci. (Med.), Pathologist of the Biomedical University of Innovation and Continuing Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <https://orcid.org/0000-0002-7115-538X>, [dubovaea@gmail.com](mailto:dubovaea@gmail.com)  
5%, assessment of liver biopsy results, preparation of illustrative material

**Vladimir S. Rudakov**

Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues, Surgeon, Surgical Department No. 2, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <https://orcid.org/0000-0002-3171-6621>, [rudakov\\_vc@list.ru](mailto:rudakov_vc@list.ru)  
7%, reviewing publications on the topic of the article, preparation of the manuscript for publication

<b>Anna S. Lukianchikova</b>	Surgeon, Operating Block No. 1 of the Operating Department, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <a href="https://orcid.org/0009-0003-1638-0087">https://orcid.org/0009-0003-1638-0087</a> , <a href="mailto:anlukyanchikova@yandex.ru">anlukyanchikova@yandex.ru</a> 7%, reviewing publications on the topic of the article, preparation of the manuscript for publication
<b>Elena A. Ionova</b>	Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology of the Biomedical University of Innovation and Continuing Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <a href="http://orcid.org/0000-0002-6084-2061">http://orcid.org/0000-0002-6084-2061</a> , <a href="mailto:doc.ionova@gmail.com">doc.ionova@gmail.com</a> 4%, data collection in accordance with the study design and their analysis
<b>Andrey N. Bashkov</b>	Cand. Sci. (Med.), Head of the Radiology Department, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <a href="http://orcid.org/0000-0002-4560-6415">http://orcid.org/0000-0002-4560-6415</a> , <a href="mailto:abashkov@yandex.ru">abashkov@yandex.ru</a> 4%, data collection in accordance with the study design and their analysis
<b>Elena I. Matkevich</b>	Cand. Sci. (Med.), Head of the Radiology Department, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <a href="https://orcid.org/0000-0001-5917-7706">https://orcid.org/0000-0001-5917-7706</a> , <a href="mailto:pencil_red@mail.ru">pencil_red@mail.ru</a> 4%, data collection in accordance with the study design and their analysis

*Статья поступила в редакцию 17.10.2025;  
одобрена после рецензирования 27.10.2025;  
принята к публикации 10.12.2025*

*The article was received on October 17, 2025;  
approved after reviewing on October 27, 2025;  
accepted for publication on December 10, 2025*