

Патология трансплантата печени в отдаленном посттрансплантационном периоде

С.Э. Восканян¹, В.Е. Сюткин^{1,2}, А.И. Сушков^{✉1}, Ю.В. Восканян¹, А.Ю. Веселкова¹

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

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

✉ Автор, ответственный за переписку: Александр Игоревич Сушков, канд. мед. наук,
заведующий лабораторией новых хирургических технологий ФГБУ ГНЦ ФМБЦ
им. А.И. Бурназяна ФМБА России, sushkov.transpl@gmail.com

Аннотация

Ежегодно увеличивающееся количество трансплантаций печени и растущая популяция реципиентов, переживших ранний послеоперационный период, определяют актуальность изучения проблемы поздней дисфункции трансплантата. Многообразие возможных морфологических и функциональных нарушений пересаженной печени затрудняет их своевременную диагностику. Более того, у многих пациентов серьезное повреждение ткани трансплантата может длительно протекать без клинических проявлений и отклонений лабораторных параметров.

В статье приводится обзор и обобщение имеющихся данных о распространенности, структуре, факторах риска и прогностическом значении различных вариантов патологии печеночных трансплантатов, определяемых при гистологическом исследовании в отдаленные сроки после пересадки.

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 проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Сушков А.И., Восканян Ю.В., Веселкова А.Ю. Патология трансплантата печени в отдаленном посттрансплантационном периоде. *Трансплантология*. 2023;15(3):359–375. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-359-375>

Liver allograft pathology in the late post-transplant period

S.E. Voskanyan¹, V.E. Syutkin^{1,2}, A.I. Sushkov^{✉1}, Yu.V. Voskanyan¹, A.Yu. Veselkova¹

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

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

✉Corresponding author: Alexander I. Sushkov, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of New Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, sushkov.transpl@gmail.com

Abstract

Annually increasing quantity of liver transplants and the growing population of long-survived recipients determine the relevance of late allograft dysfunction study. Variety of morphological and functional disorders of the transplanted liver complicates their timely diagnostics. Moreover, in some patients, serious graft damage may proceed for a long time without clinical manifestations and laboratory abnormalities.

The review summarizes the structure, prevalence, risk factors and prognostic value of different liver allograft pathology determined by histological examination in the long term after transplantation.

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

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest
FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Voskanyan SE, Syutkin VE, Sushkov AI, Voskanyan YuV, Veselkova AY. Liver allograft pathology in the late post-transplant period. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2023;15(3):359–375. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-3-359-375>

АБП – алкогольная болезнь печени
АИГ – аутоиммунный гепатит
АМА – антимитохондриальные антитела
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
ДСА+ – донор-специфические антитела
ИМТ – индекс массы тела
ИПГ – идиопатический посттрансплантационный гепатит
МАЖБТ – метаболически-ассоциированная жировая болезнь трансплантата
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ООА – отторжение, опосредованное антителами

ПБХ – первичный билиарный холангит
ПППД – противовирусный препарат прямого действия
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
ПТМС – посттрансплантационный метаболический синдром
ре-ТП – ретрансплантация печени
РТПДВ – реципиенты трансплантата печени, полученного в детском возрасте
ТП – трансплантация печени
ТЭ – транзитная эластография
ФПП – функциональные печеночные пробы
ХО – хроническое отторжение
ЦП – цирроз печени

Введение

Трансплантация печени (ТП) является единственным радикальным способом лечения больных с терминальными стадиями диффузных заболеваний печени и фульминантной печеночной недостаточностью. В настоящее время 10-летняя выживаемость взрослых реципиентов в большинстве стран достигает 70% [1, 2]. Несмотря на несомненные успехи трансплантологии в последние десятилетия, риск умереть в возрасте моложе 75 лет среди реципиентов трансплантированной печени, переживших первый год после трансплантации, в 5,8 раза превышает

таковой по сравнению с общей популяцией [3]. Структура заболеваемости и смертности реципиентов печени значительно изменилась за три последних десятилетия. Эти изменения вызваны достижениями в лечении вирусных гепатитов В и С, а также с увеличением доли пациентов, нуждающихся в ТП из-за терминальных стадий жировой болезни печени в условиях эпидемии ожирения [4].

Смертность в отдаленном посттрансплантационном периоде может быть связана как с патологией трансплантата, так и внепеченочными причинами (инфекции, сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность, злока-

чественные новообразования). Обычно патология трансплантата клинически проявляется эпизодами так называемой «поздней дисфункции трансплантата».

С клинической точки зрения дисфункция трансплантата является следствием возвратных (recurrent) или появившихся вновь (de novo) болезней трансплантата, отторжения или «идиопатического хронического воспаления». С гистологической точки зрения можно выделить несколько вариантов патологии трансплантата, таких как жировая болезнь (стеатоз, стеатогепатит), хронический гепатит, потеря желчных протоков вследствие иммунного или ишемического повреждения, и, как результат, – фиброз и цирроз трансплантата. Все эти процессы могут протекать как с увеличением активности ферментов печени и содержания билирубина, так и с нормальными или субнормальными значениями функциональных печеночных проб (ФПП).

В конце прошлого века в клинической трансплантологии получили широкое распространение так называемые протокольные биопсии трансплантата. На основании регулярных гистологических исследований, проводившихся с определенной периодичностью, изучалось естественное течение посттрансплантационного периода, ответ на терапию отторжения, проводилась ранняя диагностика возврата болезни в трансплантате. Опыт, накопленный в ходе этих исследований, позволил прийти к нескольким заключениям.

Серьезные гистологические изменения в трансплантатах, полученных реципиентами за много лет до исследования, могут не сопровождаться клиническими проявлениями дисфункции трансплантата и/или отклонениями функциональных печеночных тестов. При протокольных биопсиях печени, выполненных на фоне нормальных печеночных проб через несколько лет после ТП, могут быть обнаружены латентно текущие заболевания, такие как возврат аутоиммунных болезней, прогрессирующий фиброз, хроническое отторжение или неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Раннее выявление повреждения трансплантата позволяет лучше контролировать адекватность иммуносупрессивной терапии, избегая ее избыточности или недостаточности, что приводит к увеличению выживаемости трансплантатов и реципиентов. Были описаны такие латентно текущие процессы, как идиопатический посттрансплантационный гепатит (ИПГ), узловая регенеративная гиперплазия, периси-

нусоидальный фиброз, дилатация синусоидов, гранулематоз и пелиоз трансплантата.

Цель. Обобщить имеющиеся литературные данные о патологии трансплантата печени в отдаленном посттрансплантационном периоде у реципиентов с нормальными и измененными функциональными печеночными пробами.

Жировая болезнь трансплантата

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее быстрорастущим показателем к ТП во всем мире и обещает стать главным показателем в ближайшем будущем. На момент написания настоящего обзора проблема НАЖБП, как причины цирроза печени (ЦП) в России менее актуальна, чем в странах Европы и Северной Америки. Лидирующими причинами, приводящими к ТП, продолжают оставаться терминальные стадии вирусных гепатитов и гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). Тем не менее, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) является ведущей причиной развития ГЦР без цирроза печени, и, таким образом, приводит к увеличению пула потенциальных реципиентов.

Реципиенты печени (независимо от причины ТП) предрасположены к развитию посттрансплантационного метаболического синдрома (ПТМС) и метаболически-ассоциированной жировой болезни трансплантата (МАЖБТ). Предполагается, что основной механизм развития МАЖБТ связан с резистентностью к инсулину. К факторам риска ПТМС и МАЖБТ относят ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, злоупотребление алкоголем и стеатоз донорского органа [5, 6]. Из-за побочных эффектов иммуносупрессивных препаратов (ингибиторы кальциневрина, глюкокортикостероиды), а также сопутствующих компонентов ПТМС, реципиенты трансплантата подвергаются риску развития НАЖБП/МАЖБТ de novo [6]. Те реципиенты, которые были оперированы по поводу НАЖБП, особенно подвержены риску возврата заболевания [7].

Имеется ряд сообщений, согласно которым частота НАЖБП трансплантата (как возвратной, так и вновь возникшей) велика. К сожалению, истинный масштаб этой проблемы остается неуточненным. Большинство существующих данных получены на основании одноцентровых ретроспективных исследований с различными критериями включения и исключения и различными временными рамками для оценки результатов [6, 8–10]. Биопсия печени остается «золотым стан-

дартом» диагностики. Так, группа исследователей из Клиники Мейо (Рочестер, США; 2019) проанализировала исходы 588 ТП, проведенных в 1999–2006 гг. [11]. Через 10 лет наблюдения стеатоз трансплантата развился у 78% реципиентов, трансплантированных по поводу НАЖБП и у 45% по несвязанным с НАЖБП причинам. В другом исследовании среди реципиентов с возвратной НАЖБП, диагностированной на основании неинвазивных методов, при гистологическом исследовании, выполненном через 3–5 лет после ТП от живого донора, у 35% выявлен НАСГ, сопровождающийся фиброзом 1–2-й степени [12].

Недавно был опубликован метаанализ, охватывавший 17 ретроспективных исследований, включавших 2378 пациентов. В 7 исследованиях оценивалась частота возврата НАЖБП/НАСГ, в 3 – частота возникновения НАЖБП/НАСГ de novo и в 7 исследованиях оценивались оба варианта НАЖБП. Частота возврата НАЖБП к 1-му и 3-му годам и через 5 и более лет составляла 59%, 57% и 82% соответственно; частота НАЖБП de novo – 67%, 40% и 78%. Частота возврата НАСГ к 1-му и 3-му годам и через 5 и более лет составляла 53%, 57%, и 38%; частота развития НАСГ de novo – 13%, 16% и 17%. Наиболее значимыми факторами риска развития стеатоза и стеатогепатита трансплантата являлись индекс массы тела (ИМТ) и гиперлипидемия [13]. Оба этих фактора относятся к числу модифицируемых. Клиницистам следует сосредоточиться на коррекции массы тела и дислипидемии, которые нередко встречаются у реципиентов печени. Несмотря на заметные различия в критериях включения и исключения и продолжительности наблюдения в различных исследованиях, возврат как НАЖБП, так и НАСГ наблюдался более чем у половины всех реципиентов, начиная с первого года после ТП. Особую озабоченность вызывает тот факт, что частота развития НАЖБП de novo после ТП также была чрезвычайно высокой: 5-летняя заболеваемость составила 78%.

В другом метаанализе изучалась только НАЖБП, развившаяся de novo [14]. Анализ охватывал 12 исследований, включавших 2166 человек. Во всех случаях диагноз основывался на гистологическом исследовании ткани печени. Частота развития НАЖБП de novo составила 26% (95% ДИ [20;31]), а НАСГ – только 2% (95% ДИ [0;3]). Наибольшая частота НАЖБП de novo была выявлена у реципиентов, перенесших ТП по поводу алкогольного цирроза (37%) и криптогенного цирроза (35%), а также у реципиентов,

принимавших такролимус (26%). При этом риски развития НАЖБП у реципиентов, принимавших такролимус и циклоспорин, были сопоставимы.

Доля больных с криптогенным циррозом среди пациентов, ожидающих ТП, по-прежнему достаточно велика [1, 2]. Криптогенный цирроз, по-видимому, большей частью является недиагностированным алкогольным циррозом, исходом аутоиммунного гепатита и «выгоревшего» НАСГ [15]. Этиологическая структура криптогенного цирроза остается неуточненной. В случае выявления патологии трансплантата, не связанной с приобретенными инфекциями, ишемией или недостаточностью иммуносупрессии, можно косвенно судить о возврате какой именно болезни идет речь.

Несмотря на значительное число реципиентов, включенных в метаанализы, авторы подчеркивают их низкую доказательную силу из-за высокой неоднородности исследований. Отсутствуют единые критерии диагностики НАЖБП, НАСГ, выраженности жирового гепатоза и его характеристик (крупнокапельный, мелкокапельный).

Исследователи из Франции изучили влияние гистологических признаков повреждения трансплантата печени на качество жизни реципиентов через 10 лет после ТП. Обследованы 72 реципиента. Фиброз трансплантата был обнаружен у 38 (53%) из них, причем у 9 (13%) был выявлен выраженный фиброз (F3) или цирроз трансплантата. Стеатоз обнаружен у трети реципиентов, преимущественно крупнокапельный, с поражением, в среднем, $19 \pm 17\%$ паренхимы трансплантата, и был связан с худшим показателем качества жизни по нескольким оценкам опросника. У реципиентов с признаками стеатоза трансплантата наблюдалась более высокая частота фиброза, чем у реципиентов без признаков жировой болезни трансплантата [16].

Стеатоз и стеатогепатит чаще встречаются у реципиентов, которые возвращаются к злоупотреблению алкоголем, по сравнению с реципиентами, отказавшимися от алкоголя после ТП [17–20]. Тем не менее, стеатоз и стеатогепатит не являются специфическими признаками употребления алкоголя; у реципиентов, не употребляющих алкоголь, их наличие может быть связано с ПТМС, а не с нераспознанной алкогольной интоксикацией. В любом случае признаки стеатоза трансплантата печени или стеатогепатита, выявленные при гистологическом исследовании, должны настораживать врача в плане более тща-

тельного поиска возврата к злоупотреблению алкоголем.

Хронический гепатит

Хронический гепатит в пересаженной печени является таким же типическим патологическим процессом, как и жировая болезнь. Его причинами могут являться вирусные и иммуно-опосредованные (ауто- и аллоиммунные) заболевания. Отсутствие адекватной профилактики инфекции HBV после ТП может приводить к реактивации вируса в донорской печени на фоне иммуносупрессивной терапии [21]. До недавнего времени важной причиной развития различных патологических процессов в трансплантате печени являлся гепатит С, вносящий весомый вклад в структуру патологии трансплантата и смертность реципиентов. С введением в рутинную клиническую практику противовирусных препаратов прямым действием (ПППД) доля больных с возвратным гепатитом С после ТП неуклонно снижается за счет эрадикации инфекции на предоперационной стадии. А те немногочисленные случаи возвратного гепатита С, которые по-прежнему наблюдаются у реципиентов печени, обычно излечиваются в раннем посттрансплантационном периоде. Тем не менее, влияние на состояние трансплантата (особенно выраженность фиброза) длительно сохранявшейся инфекции HCV, у реципиентов, которые были оперированы в эпоху до широкого внедрения в рутинную практику ПППД, изучено недостаточно. В ряде случаев на фоне иммуносупрессивной терапии при инфицировании HCV образование антител замедленно. Дифференциальная диагностика дисфункции трансплантата в различные сроки после ТП должна включать обязательное определение РНК HCV [22]. Наиболее сложной диагностической проблемой среди хронических вирусных гепатитов трансплантированной печени является хронический гепатит Е [23]. Отсутствие коммерческих тест-систем для определения генома HEV в крови и тканях не позволяет проводить рутинное выявление вируса у реципиентов печени с клинической и гистологической картиной хронического гепатита. Специфические гистологические признаки этой инфекции отсутствуют.

ИППГ является обобщающим термином для необъяснимого иными причинами портального и/или лобулярного воспаления в трансплантате печени. К главным признакам ИППГ относят преимущественно мононуклеарные (лимфоциты, гистиоциты и плазматические клетки) порталь-

ные воспалительные инфильтраты, без повреждения желчных протоков или портального венулита. Эти изменения могут сопровождаться межуточным или внутридольковым воспалением с точечными или сливными некрозами различной степени выраженности [24].

Хотя термин «идиопатический» подразумевает, что причина не уточнена, появляется все больше данных, позволяющих предположить, что многие случаи ИППГ представляют собой иммунную реакцию. У большинства реципиентов с ИППГ выявляются ауто- и/или алло-антитела, которые взаимодействуют с гепатоцитами и/или холангиоцитами донора. Более чем у четверти реципиентов, у которых имеется выраженное портальное воспаление, в крови присутствуют антинуклеарные антитела и/или антитела к гладкой мускулатуре [25]. В анамнезе у этих реципиентов имеют место эпизоды клеточного отторжения; признаки острого или хронического отторжения могут быть выявлены при тщательном гистологическом исследовании. Кроме того, у тех реципиентов, которые получают поддерживающие дозы глюкокортикостероидов, воспаление и фиброз менее выражены, что позволяет предположить, что ИППГ может представлять собой хроническое вялотекущее отторжение, протекающее под маской гепатита [26–28].

Промежуточный итог в дискуссии о причинах развития ИППГ подвела рабочая группа экспертов Banff, опубликовавшая в 2016 году согласованное мнение по итогам работы XI, XII и XIII конференций, посвященных обсуждению отторжения, опосредованного антителами (ООА) [28]. «Большинство случаев ИППГ в настоящее время классифицируются как позднее Т-клеточное отторжение и/или хроническое ООА у пациентов, у которых имеются донор-специфические антитела (ДСА+)». Важно отметить, что экспертное сообщество ввело некоторое единообразие в терминологию, используемую для описания процессов, связанных с отторжением трансплантата печени (таблица).

Многие авторы отмечали связь между ДСА против донорских HLA и прогрессирующим фиброзом, приводящим к дисфункции трансплантата и его потере [30–33]. Исследователи из Германии недавно опубликовали результаты анализа, в который были включены все пациенты, обратившиеся после ТП, выполненной с 1989 по 2016 год. Исследования антител к HLA реципиента и донора (ДСА) были проведены у 291 и 271 реципиентов соответственно. Авторы

установили, что наличие антител к HLA и ДСА коррелировали с гистологическими признаками воспаления (ОШ: 4,43; 95% ДИ [1,67;12,6]; $p=0,0035$), активностью аминотрансфераз, но не с выраженностью фиброза трансплантата [34]. Напротив, итальянским исследователям не удалось подтвердить наличие связи между ДСА и воспалением или фиброзом трансплантата печени при ретроспективном анализе 134 биоптатов печени, полученных от 94 реципиентов. Частота выявления ДСА зависела от времени, прошедшего с момента ТП. В сроки от 1 до 3 лет ДСА выявлялись у 1 реципиента (7%), от 4 до 9 лет – у 5 реципиентов (36%); более 10 лет – у 8 реципиентов (57%) [35].

Таблица. Обновленная терминология [29]

Table. Updated terminology [29]

Устаревшая терминология	Новая (предпочтительная) терминология
Гуморальное отторжение	Отторжение, опосредованное антителами
(Острое) клеточное отторжение	Отторжение, опосредованное Т-клетками
Аутоиммунный гепатит de novo	
Плазмоцитарное (плазмоклеточное) отторжение	Плазмоклеточный гепатит

Исследователи из Киото (Япония) проанализировали результаты протокольных биопсий трансплантатов печени через 5–20 лет после ТП у реципиентов трансплантата печени, полученного в детском возрасте (РТПДВ) [36]. Авторы обнаружили существенную корреляцию между ДСА и фиброзом 3-й и 4-й стадии. При этом степень воспаления в предшествующей биопсии у реципиентов с ДСА была значительно выше, чем без ДСА. В то же время исследования, проведенные в клинике Мейо (США) показали, что воспаление у пациентов с ДСА не отличается по степени выраженности от такового у пациентов без ДСА [37], а аллореактивность Т-клеток у реципиентов печени снижена, независимо от наличия у них ДСА [37]. Наконец, M. Vij et al. (2022) опубликовали подробный обзор, посвященный ИПГ и фиброзу трансплантата как следствию вялотекущего ООА [24].

Имеются сообщения противоположного характера. Так, группа исследователей из Барселоны недавно опубликовала результаты анализа биопсий и транскриптомного профиля ткани печени, полученного у взрослых реципи-

ентов, наблюдавшихся после ТП более 10 лет. Из исследования были исключены реципиенты с возвратом заболевания печени, билиарными или сосудистыми осложнениями, хроническим отторжением и отклонениями ФПП. Наиболее часто наблюдаемым патологическим паттерном было портальное воспаление с разной степенью фиброза, присутствующее в 67% биоптатов. При этом профиль экспрессии генов ткани печени у большей части этих пациентов напоминал профиль отторжения, опосредованного Т-клетками. В образцах с наиболее высоким уровнем экспрессии генов, связанных с отторжением, при дальнейшем наблюдении развивалось прогрессирующее повреждение печени. Тот факт, что генные модули, коррелирующие с портальным воспалением и активностью межклеточного гепатита, были характерны для транскриптома отторжения, опосредованного Т-клетками печени, может свидетельствовать против существенной роли ООА в развитии ИПГ. Большинство пациентов, включенных в это исследование, получали очень низкие дозы иммуносупрессивной терапии [25]. Эта публикация ставит вопрос о месте неспецифических и клинически часто игнорируемых гистологических находок как признаков субклинического отторжения, по сути нового заболевания отдаленного посттрансплантационного периода. Признание субклинического отторжения распространенным и клинически значимым состоянием заставляет пересмотреть отношение к адекватности современной иммуносупрессивной терапии.

G. Mells et al. (2009) ретроспективно проанализировали результаты протокольных биопсий, выполненных взрослым реципиентам с нормальными показателями ФПП [38]. Авторы сравнили частоту развития хронического гепатита у реципиентов, перенесших ТП по поводу алкогольной болезни печени (АБП) с одной стороны (60 человек), и аутоиммунного гепатита (АИГ; 28 человек) или первичного билиарного холангита (ПБХ; 147 человек) – с другой. Медиана наблюдения после ТП составила 2–3 года. Идиопатический посттрансплантационный гепатит наблюдался 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 хронический гепатит одинаково часто развивался у реципиентов, перенесших ТП по поводу иммуноопосредованных заболеваний (АИГ и ПБХ), и у реципиентов, перенесших ТП

по поводу неиммуноопосредованного заболевания (АБП). В этой когорте пациентов с нормальными ФПП нормальная или почти нормальная гистология печени была зарегистрирована в 30%, 29% и 24% случаев АБП, АИГ и ПБХ соответственно.

Возврат АИГ после ТП наблюдается у 17–42% пациентов [39, 40]. Аутоантитела в крови реципиента обычно длительно сохраняются после ТП. Гистологическая картина АИГ имеет сходство с острым клеточным отторжением; лечение обоих заболеваний подразумевает усиление иммуносупрессии. До появления современных ПППД возврат АИГ являлся третьей по частоте причиной потери трансплантата (после рецидива гепатита С и первичного склерозирующего холангита (ПСХ)) среди всех возвратных болезней печени [41]. При этом продолжительность течения болезни до потери трансплантата была существенно короче, чем при других возвратных заболеваниях (медиана 525 дней). Возврат АИГ у реципиентов, перенесших ретрансплантацию печени (ре-ТП), наблюдался в 50–67% случаев [42].

Возврат к злоупотреблению алкоголем у реципиентов печени, трансплантированных по поводу алкогольной болезни печени, приводит к снижению выживаемости трансплантатов и реципиентов. Возврат к употреблению алкоголя встречается у 10–42% реципиентов [43]. Недавно проведенное исследование у реципиентов с дисфункцией трансплантата на фоне возврата к употреблению больших количеств алкоголя выявило, что алкогольный гепатит обуславливал клиническую картину только у 50% из них. В остальных случаях имело место острое или хроническое отторжение, связанное с низкой приверженностью к приему иммуносупрессивных препаратов [44].

Очевидна необходимость уточнения этиологии выявленных гистологических аномалий, особенно у реципиентов с клинически бессимптомным течением и хорошей функцией трансплантата. Можно предполагать, что большинство случаев посттрансплантационного хронического гепатита, исключая вирусные причины, имеют в основе иммунную патологию (возвратный или *de novo* АИГ, позднее отторжение с атипичными признаками), усиление иммуносупрессии может быть оправдано. Необходимы дальнейшие исследования для определения роли иммуносупрессии в лечении хронического гепатита трансплантата.

Фиброз трансплантата

Фиброз трансплантата представляет собой избыточное накопление белков внеклеточного

матрикса (включая коллаген) в пересаженной печени вследствие активации звездчатых клеток и портальных фибробластов в ответ на хроническое повреждение (инфекционные агенты, алкоголь, ксенобиотики, ауто- или аллоиммунное воспаление или нарушение оттока желчи). Прогрессирующий фиброз трансплантата может привести к циррозу трансплантата и его потере.

В последние годы широкое применение в рутинной клинической практике получили неинвазивные способы оценки фиброза печени, которые включают ряд показателей, основанных на определении биомаркеров в крови, а также инструментальную (ультразвуковую или магнитно-резонансную) оценку плотности печени – эластографию [45]. Основной проблемой применения этих методов является необходимость валидации каждого из них в большой популяции больных, которым проведено адекватное гистологическое исследование ткани печени (в идеале – с морфометрией, или, по крайней мере, полуколичественной оценкой фиброза по одной из принятых шкал). Высокие результаты измерения плотности печени могут быть обусловлены не только фиброзом, но также стеатозом, воспалительной инфильтрацией, холестазом, застоем крови в синусоидах [46].

Наиболее изученным и относительно хорошо валидированным методом эластографии является эластография сдвиговой волной (транзистентная эластография (ТЭ)) [47]. Данный метод позволяет разграничить больных с минимальным и выраженным фиброзом (циррозом) печени, но хуже применим для точного определения стадии фиброза по одной из общепринятых полуколичественных шкал. Но даже в рамках наиболее изученной нозологии – гепатита С, результаты ТЭ существенно отличаются у иммунокомпетентных пациентов и реципиентов печеночного трансплантата [48].

Биопсия остается «золотым стандартом» в диагностике фиброза трансплантата печени. Имеется значительное число публикаций, посвященных изучению выраженности фиброза трансплантата, основанных на результатах протокольных биопсий. В настоящее время многие центры отказались от выполнения протокольных биопсий в отсутствие клинических и лабораторных признаков дисфункции трансплантата. Кроме того, значительное число исследований выполнено у РТПДВ. Это связано с несколькими причинами. Во-первых, продолжительность жизни РТПДВ выше, чем взрослых реципиентов. Имеются рабо-

ты, в которых оценивается 25-летний катамнез РТПДВ [49]. Во-вторых, в этой группе больных чаще выполняется минимизация иммуносупрессии вплоть до полной ее отмены. Кроме того, показаниями к ТП в детстве в основном являются болезни, которые не рецидивируют после ТП. Нам представляется особенно важным изучить с клинической и гистологической точки зрения отдаленные исходы ТП, выполненные взрослым больным.

Подробный обзор исследований, посвященных изучению взаимосвязи ИПГ и фиброза трансплантата у РТПДВ, проведен D. Kelly et al. (2016). В 12 исследованиях, опубликованных с 2005 по 2014 год проанализировано от 24 до 164 протокольных биопсий, выполненных в сроки от 1 года до 10 лет с момента ТП [50]. Так, Н.М. Evans et al. (2006) изучили 164 биопсии, выполненные 158 РТПДВ, через 1, 5 и 10 лет после ТП. Частота ИПГ составила 22%, 43% и 64% через 1, 5 и 10 лет соответственно. Частота и тяжесть фиброза также увеличивались со временем: у 52%, 81% и 91% реципиентов выявлялся фиброз через 1, 5 и 10 лет соответственно. Через 10 лет с момента ТП у 50% реципиентов выявлялся мостовидный фиброз или цирроз печени. Исследователями была выявлена существенная взаимосвязь между хроническим гепатитом и фиброзом трансплантата [51].

Исследования авторов из США и Финляндии также выявляют корреляцию между степенью воспаления и тяжестью фиброза трансплантата у РТПДВ [52, 53]. Связь между ИПГ и прогрессирующим фиброзом была продемонстрирована во многих исследованиях. Интересны дизайн и результаты исследования ученых из Бельгии, которые изучали временную связь воспаления и фиброза, на основании последовательных биопсий трансплантата (всего 5 биопсий за 10 лет). Авторы показали, что главным предиктором фиброза трансплантата является портальное воспаление, наблюдаемое в предыдущей биопсии. Причем тяжесть воспаления коррелировала с риском развития фиброза в последующей биопсии [54]. Более того, авторы выявили генетическую предрасположенность к развитию фиброза трансплантата. Они показали, что аллель HLA-DRB1*03/04 и ДСА класса II ассоциированы с портальным фиброзом. Портальные тракты являются иммунологически активными зонами с высокой концентрацией звездчатых клеток, которые в условиях воспаления обладают профиброгенными свойствами, а в состоянии

покоя – фибринолитическими. Авторы предположили, что фиброз, вызванный воспалением, которое опосредуется ДСА, ограничен портальными трактами.

Напротив, по результатам исследования R. Scheenstra et al. (2009) фиброз трансплантата у РТПДВ не был связан ни с воспалительными изменениями, характерными для хронического гепатита, ни с признаками отторжения. Частота выявления портального фиброза через 1, 3, 5 и 10 лет после ТП составила 31%, 48%, 65% и 69% соответственно. При этом в большинстве случаев у реципиентов с фиброзом печени сохранялись нормальные или близкие к норме показатели ФПП. Частота выявления тяжелого фиброза увеличивалась с 10% через 5 лет до 29% через 10 лет. Напротив, портальный фиброз трансплантата оказался ассоциирован с такими факторами, как длительное время холодной ишемии, ранний возраст на момент ТП, высокое соотношение возраста донора и реципиента и использование трансплантатов доли/сегмента печени [55]. Существуют и другие исследования, в которых связь между хроническим гепатитом и портальным фиброзом не была подтверждена.

В последующие после публикации обзора D. Kelly et al. годы (с 2016 по 2022) был выполнен ряд аналогичных исследований. Исследователи из Польши проанализировали результаты 61 протокольной биопсии печени у 61 РТПДВ через 9–17 лет (медиана 12 лет) после ТП. Различные патоморфологические отклонения были обнаружены более чем у половины реципиентов, причем в большинстве случаев – на фоне нормальных лабораторных показателей. Фиброз трансплантата (3 и более баллов по шкале Ishak) выявлен у 17 реципиентов, причем у 7 из них (11,5%) имел место тяжелый фиброз (Ishak 5–6) [56]. Авторы не обнаружили никаких отклонений в 26 биоптатах (42,6%). Ни у одного из реципиентов не было признаков острого или хронического отторжения. В 23 образцах (37,7%) имели место неспецифические лимфоидные инфильтраты.

Недавно исследователи из Великобритании опубликовали результаты гистологического исследования 460 удаленных трансплантатов печени у 276 взрослых и 118 детей, которым проводилась ре-ТП с 1987 по 2014 год. Особый интерес представляет анализ подгруппы реципиентов, которым ре-ТП проведена в отдаленные (более 10 лет после ТП) сроки. У взрослых реципиентов наиболее частой причиной, приведшей к ре-ТП, был возврат первоначального

заболевания печени (54%), за которым следовали ИПГ (19%) и тромбоз печеночной артерии (15%). У РТПДВ основными причинами ре-ТП в отдаленные сроки были ИПГ (40%); осложнения со стороны желчевыводящих путей (20%) и хроническое отторжение (15%). По продолжительности течения с момента ТП до ре-ТП ИПГ занимал первое место у РТПДВ (10,8 года) и второе – у взрослых (8,7 года) после рецидива аутоиммунного заболевания печени. Среди возвратных заболеваний печени главной причиной являлся гепатит С. В связи с успехами в лечении гепатита С ИПГ станет основным показанием к поздней ре-ТП не только у РТПДВ, но и у взрослых [57].

У реципиентов трансплантата печени можно выделить три основных варианта фиброза трансплантата: портальный, синусоидальный и перивенулярный (центролобулярный). Патогенез и клиническое значение этих форм фиброза изучены недостаточно. Возможно, большая выраженность перивенулярного и синусоидального фиброза у реципиентов печени в отдаленном посттрансплантационном периоде по сравнению с иммунокомпетентными больными хроническими заболеваниями печени обуславливает более высокие показатели ТЭ при одинаковых оценках METAVIR.

Общепринятые системы оценки стадии фиброза собственной печени позволяют корректно оценить только портальный фиброз, но не другие варианты фиброза трансплантата [58–60]. Это потребовало разработки и валидации отдельной шкалы оценки выраженности фиброза в трансплантационной печени. В 2012 году бельгийские ученые предложили шкалу (LAF), в которой по отдельности (от 0 до 3 баллов) оценивались выраженность фиброза портальных трактов, фиброза синусоидов и фиброза вокруг центральных вен. На основании этих оценок рассчитывался суммарный показатель фиброза трансплантата (0–9 баллов) [61]. Оценка LAF показала хорошую воспроизводимость при повторных исследованиях одним и разными экспертами, а также более высокую корреляцию с количественным определением фиброза при морфометрии, чем показатели фиброза METAVIR или Ishak. Результаты последующих исследований той же группы ученых подтвердили, что LAF может быть полезным инструментом при оценке динамики прогрессирования фиброза в серийных биопсиях трансплантата печени [62]. К сожалению, применимость LAF изучена только в популяции РТПДВ (хотя и в отдаленные – до 20 лет – сроки после ТП). Мы

полагаем необходимым изучить применимость LAF во взрослой популяции реципиентов печени.

Если в развитии портального фиброза можно предполагать роль хронического гепатита (ИПГ или возврат болезни печени в трансплантате), либо факторов, ассоциированных с трансплантацией [55], то причины развития перивенулярного и синусоидального фиброза еще менее изучены.

V. Fouquet et al. (2005) обнаружили перивенулярный фиброз у 22% реципиентов с нормальной функцией трансплантата, получавших иммуносупрессивную терапию, через 10 лет после ТП [63]. Практически идентичные результаты через много лет опубликовали M. Markiewicz-Kijewska et al. (2021), которые обнаружили перивенулярный фиброз у 21,3% РТПДВ [56]. H. Egawa et al. (2012) предполагают, что данные изменения могут быть связаны со слишком низкой иммуносупрессией или ее полной отменой в отдаленные сроки после ТП у РТПДВ [64]. S. Varma et al. (2016) прицельно изучали распределение фиброза в трансплантате печени у РТПДВ. Авторы обнаружили, что ТП от посмертного донора является единственным предрасполагающим фактором к центральному фиброзу. Воспаление в дольках, в отличие от портальных трактов, не являлось ни предиктором фиброза, ни ассоциировалось с ДСА II класса, а скорее ассоциировано с антителами, не направленными против комплекса HLA [54]. Связь между наличием синусоидального фиброза и аутоантителами через 10 лет после ТП подтверждается исследователями из Кореи [65].

M. Pinon et al. (2022) ретроспективно проанализировали 134 биоптата от 94 РТПДВ [35]. Фиброз трансплантата оценивали по шкале LAF [61]. Фиброз был обнаружен в 87% случаев (30% легкой степени, 45% умеренной и 12% тяжелой степени), в большинстве случаев (80%) – в портальных трактах. Было выявлено нарастание степени фиброза между группами реципиентов, которым биопсия проведена через 1–3 года и через 4–6 лет после ТП. Воспаление наблюдалось у 44% реципиентов, в 90% случаев в портальных трактах. Портальный фиброз был связан с портальным воспалением в группе 1–3 лет. В то же время синусоидальный фиброз коррелировал с низким уровнем иммуносупрессии и наличием ДСА.

C. Venturi et al. (2014) предположили, что раннее развитие фиброза может быть связано с продолжающимся повреждением трансплантата. Авторы отметили корреляцию между портальным фиброзом и длительным временем ишемии,

трансплантатом от посмертного донора и перенесенным лимфопролиферативным заболеванием. В своем исследовании они также выделили осложнения со стороны желчевыводящих путей как фактор риска развития синусоидального фиброза, в то время как сосудистые осложнения, наличие аутоантител и высокий уровень гамма-глобулина были связаны с центролобулярным фиброзом [62].

Авторы выдвинули гипотезу о трех периодах эволюции фиброза трансплантата у РТПДВ: ранняя фаза в первые 2 года ассоциирована с накоплением фиброза, второй период (3–7 лет), когда как иммуносупрессия, так и фиброз печени остаются стабильными, и третий период, начиная с 7 лет после трансплантации, когда обычно происходит снижение иммуносупрессии, и фиброз трансплантата вновь начинает медленно нарастать или остается прежним при нормальной функции печени [62].

Исследователи из Великобритании изучили патологию трансплантата у 60 клинически бессимптомных РТПДВ, получающих низкие дозы иммуносупрессивных препаратов. В 14 (23%) случаях были найдены признаки острого или раннего хронического отторжения, и иммуносупрессия была увеличена. Фиброз был найден у 36% РТПДВ через 5 или более лет после ТП [66].

При обсуждении описанных выше результатов возникает вопрос, всегда ли оправдана попытка минимизации иммуносупрессии? И не может ли чрезмерная минимизация или полная отмена иммуносупрессии послужить триггером развития фиброза трансплантата? Обычно в отдаленные сроки после ТП показатели ФПП нормальны и не являются удовлетворительными маркерами вялотекущего отторжения и прогрессирования фиброза трансплантата. Патогенез и отдаленные последствия латентного фиброза у реципиентов печени по-прежнему нуждаются в уточнении. Более того, остается не уточненным, являются ли ИПГ и посттрансплантационный фиброз двумя различными формами заболевания или ИПГ может со временем прогрессировать с развитием фиброза трансплантата печени?

Цирроз трансплантата

Наиболее тяжелой формой хронической дисфункции трансплантата является цирроз трансплантата. Интересны результаты исследования M. Seyam et al. (2007), основанные на ретроспективном анализе 1287 взрослых реципиентов печени, переживших первый год после

ТП. Цирроз трансплантата развивался в 48 случаев (3,7%). При этом в 29 случаях он был связан с возвратом болезни трансплантата, у 9 – с развитием уточненной болезни трансплантата *de novo*. В оставшихся 10 случаях (21%) причину цирроза трансплантата установить не удалось. В предшествующих биоптатах имелись признаки хронического гепатита. Неудивительно, что частота такого «криптогенного» цирроза трансплантата была значительно выше у реципиентов, перенесших ТП по поводу фульминантного серонегативного гепатита (6%), чем у реципиентов, перенесших ТП по поводу других заболеваний (0,3%). Хронический гепатит является наиболее частым фоновым патологическим процессом в тех случаях, когда причина ЦП остается неуточненной [67].

Исследователи из Франции наблюдали тяжелые формы возврата к злоупотреблению алкоголем у 73 (20%) из 369 реципиентов печени, оперированных по поводу АБП и переживших 1 год после ТП. Результаты гистологического исследования трансплантата были доступны у 56 реципиентов. Алкогольный цирроз трансплантата сформировался у 18 из них (32%) в среднем через 6 лет после ТП. Кумулятивный риск тяжелого фиброза (F4) составил 15% через 3 года, 32% – через 5 лет, и 54% – через 10 лет после возобновления злоупотребления алкоголем [68]. Аналогичные результаты сообщает другая группа французских исследователей. Из 712 реципиентов, трансплантированных по поводу АБП, у 128 (18%) наблюдался возврат к употреблению больших доз алкоголя. У 41 из них (32%) через 5 лет после ТП и через 4 года после возобновления алкогольной интоксикации развивался алкогольный цирроз трансплантата [69].

Синдром исчезающих желчных протоков

Иногда при гистологическом исследовании трансплантата печени желчные протоки обнаруживаются не в каждом портальном тракте. Такая гистологическая картина получила название «синдром исчезающих желчных протоков». Если протоки отсутствуют более чем в половине портальных трактов, принято говорить о дуктопении. Наиболее частыми причинами исчезновения желчных протоков являются хроническое отторжение (ХО) и ишемическая холангиопатия.

Основным механизмом повреждения и утраты желчных протоков при отторжении является прямая иммунологическая деструкция билиарного эпителия. Гистологическая картина клеточного отторжения характеризуется лимфоци-

тарной инвазией и дистрофическими изменениями в желчном эпителии. Явления холангиолита менее выражены при ХО. Культуры лимфоцитов, полученные из ткани трансплантата печени, подвергшейся отторжению, продемонстрировали цитотоксическую активность, направленную на антигены HLA донора. При ХО ишемические механизмы также играют роль. Непрямое ишемическое повреждение развивается в результате процесса хронической облитерирующей артериопатии, на которое указывает одновременное исчезновение желчных протоков и артерий в образцах трансплантатов печени [70]. Принято считать, что ХО является патологией первого года после ТП. В последние годы появились исследования, демонстрирующие возможность развития ХО в весьма отдаленные (до 25 лет) сроки после ТП [49]. В ранних работах, посвященных анализу протокольных биопсий печени, дуктопении выявлялась часто. Так, M. Sebag et al. (2003) сообщают о выявлении дуктопении через 5 лет после ТП – у 34%, а через 10 лет у 49% реципиентов. При этом у 80% обследованных отмечались нормальные ФПП [71]. Клиническое значение подобных находок нуждается в уточнении.

Ишемическая холангиопатия характеризуется множественными диффузными стриктурами крупных и мелких протоков, а также синдромом исчезающих желчных протоков вплоть до развития дуктопении. Ишемическая холангиопатия развивается в 3–17% случаев в отдаленном посттрансплантационном периоде как следствие патологических процессов в исходе тромбоза или стеноза печеночной артерии, перенесенных в раннем посттрансплантационном периоде. Обычно проявляется холестазом и холангитами. В патогенезе ишемической холангиопатии играют роль такие кофакторы, как длительное время холодовой и тепловой ишемии, трансплантация от донора с небьющимся сердцем [72].

Другой группой болезней, при которой может наблюдаться синдром исчезающих желчных протоков, являются возвратные ПБХ и ПСХ в трансплантате. Недавно мы опубликовали результаты собственного исследования, посвященного возврату аутоиммунных заболеваний после ТП [73]. Мы наблюдали возврат ПБХ в 10%, а ПСХ – в 17% случаев. Согласно литературным источникам, возврат ПСХ наблюдается у 50% реципиентов печени в течение 5 лет с момента ТП и может привести к потере трансплантата у 25% в течение 5 лет. Возврат ПСХ ассоциируется с почти

5-кратным увеличением риска смерти с 1-, 5- и 10-летней выживаемостью трансплантатов 98%, 84% и 56% соответственно по сравнению с 95%, 88% и 72% у пациентов, у которых не развился ПСХ в трансплантате [74]. Диагностика возврата ПСХ основывается главным образом на радиологических признаках. Гистологическое исследование ткани печени имеет вспомогательное значение.

Частота развития возврата ПБХ после ТП составляет от 21 до 37% через 10 лет и примерно 40% через 15 лет [75]. Для диагностики возвратного ПБХ трансплантата гистологическое исследование ткани печени играет более важную роль. К гистологическим признакам возврата ПБХ относятся: лимфоплазмочитарный инфильтрат в портальных трактах; лимфоидные скопления; эпителиоидные гранулемы; повреждение желчных протоков [76].

Антимитохондриальные антитела (АМА) являются малоинформативным маркером возврата ПБХ. Содержание АМА остается повышенным после ТП у большинства реципиентов. Напротив, было показано, что при возврате ПБХ содержание общего IgM повышено по сравнению с пациентами без рецидива. Этот лабораторный показатель может использоваться для отбора реципиентов, которым показана диагностическая биопсия печени [75]. Недавно авторы из Финляндии опубликовали результаты протокольных биопсий, выполненных клинически здоровым реципиентам печени, ранее страдавшим ПБХ или ПСХ. Нормальная гистология трансплантата без каких-либо отклонений была зарегистрирована в 12% биоптатов от реципиентов с ПБХ (14/117) и в 26% от реципиентов с ПСХ (34/133). Возврат заболевания был диагностирован у 15% (18/117) пациентов с ПБХ и у 3% (4/133) пациентов с ПСХ. Хронический гепатит присутствовал у 14% (16/117) пациентов с ПБХ и у 7% (10/133) пациентов с ПСХ. Стеатогепатит был обнаружен только у 2/133 пациентов с ПСХ. Синдром исчезающих желчных протоков присутствовал в 1% (1/117) биопсий у реципиентов после ПБХ и 2% (2/133) биопсий после ПСХ [77].

Ряд авторов сообщает о случаях потери трансплантата и смерти реципиентов от развития терминального цирроза трансплантата. P. Manousou et al. (2010) сообщают среднее время с момента рецидива ПБХ до декомпенсации 6,7 года [78]. I.A. Rowe et al. (2008) отметили, что среднее время до потери трансплантата, вызванное возвратом ПБХ, составляет 7,8 года. Тем не менее, автора-

ми не было обнаружено существенной разницы в выживаемости между пациентами с возвратом и без возврата ПБХ [41]. Мы наблюдали возврат ПБХ у 5 реципиентов, во всех 5 случаях имела место потеря трансплантата [73].

Заключение

Выявление патологии трансплантата у реципиентов печени в отдаленном посттрансплантационном периоде имеет важное клиническое значение как при наличии дисфункции трансплантата, так и при нормальном течении посттрансплантационного периода. При этом ключевую роль играет гистологическое исследование ткани печени. Вспомогательное место занимают неинвазивные методы оценки фиброза, выявление ауто- и аллоантител. Согласно литературным данным, через 5 лет после трансплантации нормальная гистологическая картина выявляется не более чем у трети реципиентов. Наиболее частой причиной поздней дисфункции трансплантата у

взрослых является возврат исходного заболевания печени. У реципиентов, получивших трансплантат в детстве, основными причинами патологии трансплантата, приводящей к его утрате, являются идиопатический посттрансплантационный гепатит и фиброз печени. Идиопатический посттрансплантационный гепатит, и «идиопатический» фиброз трансплантата описаны и у реципиентов, которым трансплантация печени выполнена во взрослом возрасте. Причем локализация и распространение фиброза у реципиентов печени отличается от иммунокомпетентных больных хроническим гепатитом. К другим часто встречающимся находкам у реципиентов с нормальными показателями функциональных печеночных проб относят бессимптомное или малосимптомное уменьшение числа желчных протоков, признаки жировой болезни трансплантата. Этиопатогенетическая связь между всеми описанными изменениями и их прогностическое значение требуют изучения.

Список литературы/References

1. 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>
2. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, 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>
3. Åberg 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. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):11–20. PMID: 28930295 <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
5. Sprinzl MF, Weinmann A, Lohse N, Tönissen H, Koch S, Schattenberg J, et al. Metabolic syndrome and its association with fatty liver disease after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2013;26(1):67–74. PMID: 23126674 <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2012.01576.x>
6. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, Morard I, Guillaud O, Spahr L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: another story of "seed and soil". *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):613–620. PMID: 20040915 <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.717>
7. Laish I, Braun M, Mor E, Sulkes J, Harif Y, Ben Ari Z. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular events. *Liver Transpl.* 2011;17(1):15–22. PMID: 21254340 <https://doi.org/10.1002/lt.22198>
8. Malik SM, Devera ME, Fontes P, Shaikh O, Sasatomi E, Ahmad J. Recurrent disease following liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Transpl.* 2009;15(12):1843–1851. PMID: 19938117 <https://doi.org/10.1002/lt.21943>
9. Lim LG, Cheng CL, Wee A, Lim SG, Lee YM, Sutedja DS, et al. Prevalence and clinical associations of post-transplant fatty liver disease. *Liver Int.* 2007;27(1):76–80. PMID: 17241384 <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2006.01396.x>
10. Tejedor-Tejada J, Valenzuela EF, Muñoz RN, Gómez LH, García-Pajares F, Álvarez C, et al. De-novo non-alcoholic fatty liver disease at 5 years after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *Eur J Gastroen-*

- terol Hepatol.* 2021;33(3):399–406. PMID: 32317584 <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001736>
11. Narayanan P, Mara K, Izzy M, Dierkhising R, Heimbach J, Allen AM, et al. Recurrent or de novo allograft steatosis and long-term outcomes after liver transplantation. *Transplantation.* 2019;103(1):e14–e21. PMID: 29994981 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002317>
12. Choudhary NS, Saraf N, Dhampalwar S, Mishra S, Gautam D, Lipi L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in living donor liver transplant recipients: a histology-based study. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(5):1328–1332. PMID: 36157151 <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.04.012>
13. Saeed N, Glass L, Sharma P, Shannon C, Sonnenday CJ, Tincopa MA. Incidence and risks for nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis post-liver transplant: systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2019;103(11):e345–e354. PMID: 31415032 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002916>
14. Losurdo G, Castellana A, Rendina M, Carparelli S, Leandro G, Di Leo A. Systematic review with meta-analysis: de novo non-alcoholic fatty liver disease in liver-transplanted patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(6):704–714. PMID: 29359341 <https://doi.org/10.1111/apt.14521>
15. Duseja A, Nanda M, Das A, Das R, Bhansali A, Chawla Y. Prevalence of obesity, diabetes mellitus and hyperlipidaemia in patients with cryptogenic liver cirrhosis. *Trop Gastroenterol.* 2004;25(1):15–17. PMID: 15303464
16. Karam V, Sebah M, Rifai K, Yilmaz F, Bhangui P, Danet C, et al. Quality of life 10 years after liver transplantation: the impact of graft histology. *World J Transplant.* 2016;6(4):703–711. PMID: 28058221 <https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i4.703>
17. Pageaux GP, Bismuth M, Perney P, Costes V, Jaber S, Possoz P, et al. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: does it matter? *J Hepatol.* 2003;38(5):629–634. PMID: 12713874 [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(03\)00088-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(03)00088-6)
18. DiMartini A, Dew MA, Day N, Fitzgerald MG, Jones BL, deVera ME, et al. Trajectories of alcohol consumption following liver transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(10):2305–2312. PMID: 20726963 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03232.x>
19. Rice JP, Eickhoff J, Agni R, Ghufra A, Brahmabhatt R, Lucey MR. Abusive drinking after liver transplantation is associated with allograft loss and advanced allograft fibrosis. *Liver Transpl.* 2013;19(12):1377–1386. PMID: 24115392 <https://doi.org/10.1002/lt.23762>
20. Burra P, Mioni D, Cecchetto A, Cillo U, Zanusi G, Fagioli S, et al. Histological features after liver transplantation in alcoholic cirrhotics. *J Hepatol.* 2001;34(5):716–722. PMID: 11434618 [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)00002-2](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00002-2)
21. Никогосова А.Д., Умрик Д.В., Цирульников О.М. HBV-инфекция de novo у пациентов после трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2022;24(3):37–41. Nikogosova AD, Umrik DV, Tsurulnikova OM. De novo hepatitis B virus infection after liver transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2022;24(3):37–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-3-37-41>
22. Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Шабалин М.В., Артемьев А.И., Колышев И.Ю., Башков А.Н. и др. Серонегативный фиброзирующий холестатический гепатит С после ретрансплантации печени, проведенной по поводу нерезектабельных метастазов нейроэндокринного рака тонкой кишки. *Трансплантология.* 2020;12(4):319–331. Voskanyan SE, Syutkin VE, Shabalin MV, Artemyev AI, Kolyshchev IYu, Bashkov AN, et al. Seronegative fibrosing cholestatic hepatitis C after liver retransplantation for unresectable neuroendocrine tumor liver metastases. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2020;12(4):319–331. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2020-12-4-319-331>
23. van der Eijk AA, Pas SD, de Man RA. Hepatitis E virus: A potential threat for patients with liver disease and liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(2):143–150. PMID: 28624102 <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.03.006>
24. Vij M, Rammohan A, Rela M. Long-term liver allograft fibrosis: A review with emphasis on idiopathic post-transplant hepatitis and chronic antibody mediated rejection. *World J Hepatol.* 2022;14(8):1541–1549. PMID: 36157865 <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i8.1541>
25. Londoño MC, Souza LN, Lozano JJ, Miquel R, Abraldes JG, Llovet LP, et al. Molecular profiling of subclinical inflammatory lesions in long-term surviving adult liver transplant recipients. *J Hepatol.* 2018;69(3):626–634. PMID: 29709679 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.04.012>
26. Shaikh OS, Demetris AJ. Idiopathic posttransplantation hepatitis? *Liver Transpl.* 2007;13(7):943–946. PMID: 17600346 <https://doi.org/10.1002/lt.21202>
27. Neil DA, Hubscher SG. Current views on rejection pathology in liver transplantation. *Transpl Int.* 2010;23(10):971–983. PMID: 20723179 <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2010.01143.x>
28. Krasinskas AM, Demetris AJ, Poterucha JJ, Abraham SC. The prevalence and natural history of untreated isolated central perivenulitis in adult allograft livers. *Liver Transpl.* 2008;14(5):625–632. PMID: 18433038 <https://doi.org/10.1002/lt.21404>
29. Demetris AJ, Bellamy C, Hubscher SG, O'Leary J, Randhawa PS, Feng S, et al. 2016 Comprehensive update of the Banff working group on liver allograft pathology: introduction of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2016;16(10):2816–2835. PMID: 27273869 <https://doi.org/10.1111/ajt.13909>
30. Levitsky J, Kaneku H, Jie C, Walsh RC, Abecassis M, Tambur AR. Donor-specific HLA antibodies in living versus deceased donor liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2016;16(8):2437–2444. PMID: 26896194 <https://doi.org/10.1111/ajt.13757>
31. O'Leary JG, Kaneku H, Banuelos N, Jennings LW, Klintmalm GB, Terasaki PI. Impact of IgG3 subclass and C1q-fixing donor-specific HLA alloantibodies on rejection and survival in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2015;15(4):1003–1013. PMID: 25772599 <https://doi.org/10.1111/ajt.13153>
32. Kaneku H, O'Leary JG, Banuelos N, Jennings LW, Susskind BM, Klintmalm GB, et al. De novo donor-specific HLA antibodies decrease patient and graft survival in liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13(6):1541–1548. PMID: 23721554 <https://doi.org/10.1002/ajt.12212>
33. O'Leary JG, Klintmalm GB. Impact of donor-specific antibodies on results of liver transplantation. *Curr Opin Organ*

- Transplant.* 2013;18(3):279–284. PMID: 23591739 <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e3283614a10>
34. Gül-Klein S, Hegermann H, Röhle R, Schmelzle M, Tacke F, Schöning W, et al. Donor-specific antibodies against donor human leukocyte antigen are associated with graft inflammation but not with fibrosis long-term after liver transplantation: an analysis of protocol biopsies. *J Inflamm Res.* 2021;14:2697–2712. PMID: 34188517 <https://doi.org/10.2147/JIR.S307778>
35. Pinon M, Pizzol A, Chiadò C, David E, Chiusa L, Dell'Olio D, et al. Evaluation of graft fibrosis, inflammation, and donor-specific antibodies at protocol liver biopsies in pediatric liver transplant patients: a single-center experience. *Transplantation.* 2022;106(1):85–95. PMID: 33496554 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003649>
36. Miyagawa-Hayashino A, Yoshizawa A, Uchida Y, Egawa H, Yurugi K, Masuda S, et al. Progressive graft fibrosis and donor-specific human leukocyte antigen antibodies in pediatric late liver allografts. *Liver Transpl.* 2012;18(11):1333–1342. PMID: 22888064 <https://doi.org/10.1002/lt.23534>
37. Taner T, Heimbach JK, Rosen CB, Nyberg SL, Park WD, Stegall MD. Decreased chronic cellular and antibody-mediated injury in the kidney following simultaneous liver-kidney transplantation. *Kidney Int.* 2016;89(4):909–917. PMID: 26924059 <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.10.016>
38. Mells G, Mann C, Hübscher 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>
39. Montano-Loza AJ, Mason AL, Ma M, Bastiampillai RJ, Bain VG, Tandon P. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15(10):1254–1261. PMID: 19790153 <https://doi.org/10.1002/lt.21796>
40. Mottershead M, Neuberger J. Transplantation in autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2008;14(21):3388–3395. PMID: 18528936 <https://doi.org/10.3748/wjg.14.3388>
41. Rowe IA, Webb K, Gunson BK, Mehta N, Haque S, Neuberger J. The impact of disease recurrence on graft survival following liver transplantation: a single centre experience. *Transpl Int.* 2008;21(5):459–465. PMID: 18225996 <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2007.00628.x>
42. Visseren T, Darwish Murad S. Recurrence of primary sclerosing cholangitis, primary biliary cholangitis and autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(2):187–198. PMID: 28624107 <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.04.004>
43. Choudhary NS, Kumar N, Saigal S, Rai R, Saraf N, Soin AS. Liver transplantation for alcohol-related liver disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2016;6(1):47–53. PMID: 27194896 <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2016.02.001>
44. Choudhary NS, Saraf N, Dhampalwar S, Saigal S, Gautam D, Rastogi A, et al. Poor outcomes after recidivism in living donor liver transplantation for alcohol-related liver disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(1):37–42. PMID: 35068783 <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.04.005>
45. Goldschmidt I, Stieghorst H, Munteanu M, Poynard T, Schlue J, Streckenbach C, et al. The use of transient elastography and non-invasive serum markers of fibrosis in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2013;17(6):525–534. PMID: 23802661 <https://doi.org/10.1111/petr.12116>
46. Hagan M, Asrani SK, Talwalkar J. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(10):1251–1260. PMID: 26377444 <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1075391>
47. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(12):1705–1713. PMID: 14698338 <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmed-bio.2003.07.001>
48. Della-Guardia B, Evangelista AS, Felga GE, Marins LV, Salvalaggio PR, Almeida MD. Diagnostic accuracy of transient elastography for detecting liver fibrosis after liver transplantation: a specific cut-off value is really needed? *Dig Dis Sci.* 2017;62(1):264–272. PMID: 27785710 <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4349-1>
49. Ekong UD, Gupta NA, Urban R, Andrews WS. 20- to 25-year patient and graft survival following a single pediatric liver transplant-analysis of the United Network of Organ Sharing database: where to go from here. *Pediatr Transplant.* 2019;23(6):e13523. PMID: 31211487 <https://doi.org/10.1111/petr.13523>
50. Kelly D, Verkade HJ, Rajanayagam J, McKiernan P, Mazariegos G, Hübscher S. Late graft hepatitis and fibrosis in pediatric liver allograft recipients: current concepts and future developments. *Liver Transpl.* 2016;22(11):1593–1602. PMID: 27543906 <https://doi.org/10.1002/lt.24616>
51. Evans HM, Kelly DA, McKiernan PJ, Hübscher 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>
52. Ekong UD, Melin-Aldana H, Ses-hadri R, Lokar J, Harris D, Whittington PF, et al. Graft histology characteristics in long-term survivors of pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14(11):1582–1587. PMID: 18975292 <https://doi.org/10.1002/lt.21549>
53. Kosola S, Lampela H, Jalanko H, Mäkisalo H, Lohi J, Arola J, et al. Low-dose steroids associated with milder histological changes after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19(2):145–154. PMID: 23109058 <https://doi.org/10.1002/lt.23565>
54. Varma S, Ambrose J, Komuta M, Latinne D, Baldin P, Reding R, et al. Progressive fibrosis is driven by genetic predisposition, allo-immunity, and inflammation in pediatric liver transplant recipients. *EBioMedicine.* 2016;9:346–355. PMID: 27333038 <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.05.040>
55. Scheenstra R, Peeters PM, Verkade HJ, Gouw AS. Graft fibrosis after pediatric liver transplantation: ten years of follow-up. *Hepatology.* 2009;49(3):880–886. PMID: 19101912 <https://doi.org/10.1002/hep.22686>
56. Markiewicz-Kijewska M, Szymańska S, Pyzlak M, Kaliciński P, Teisseyre J, Kowalski A, et al. Liver histopathology in late protocol biopsies after pediatric liver transplantation. *Children (Basel).* 2021;8(8):671. PMID: 34438562 <https://doi.org/10.3390/children8080671>
57. Neves Souza L, de Martino RB, Sanchez-Fueyo A, Rela M, Dhawan A, O'Grady J, et al. Histopathology of 460 liver allografts removed at retransplantation: a shift in disease patterns over 27 years. *Clin Transplant.* 2018;32(4):e13227. PMID: 29478248 <https://doi.org/10.1111/ctr.13227>
58. 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)

59. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431–435. PMID: 7308988 <https://doi.org/10.1002/hep.1840010511>

60. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696–699. PMID: 7560864 [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(95\)80226-6](https://doi.org/10.1016/0168-8278(95)80226-6)

61. Venturi C, Sempoux C, Bueno J, Ferreres Pinas JC, Bourdeaux C, Abarca-Quinones J, 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>

62. Venturi C, Sempoux C, Quinones JA, Bourdeaux C, Hoyos SP, Sokal E, et al. Dynamics of allograft fibrosis in pediatric liver transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(7):1648–1656. PMID: 24934832 <https://doi.org/10.1111/ajt.12740>

63. Fouquet V, Alves A, Branchereau S, Grabar S, Debray D, Jacquemin E, et al. Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: a 10-year follow-up in a single center. *Liver Transpl*. 2005;11(2):152–160. PMID: 15666395 <https://doi.org/10.1002/lt.20358>

64. Egawa H, Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Teramukai S, Yoshizawa A, Ogawa K, et al. Non-inflammatory centrilobular sinusoidal fibrosis in pediatric liver transplant recipients under tacrolimus withdrawal. *Hepatol Res*. 2012;42(9):895–903. PMID: 22524409 <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2012.01003.x>

65. Rhu J, Ha SY, Lee S, Kim JM, Choi GS, Joh JW, et al. Risk factors of silent allograft fibrosis 10 years post-pediatric liver transplantation. *Sci Rep*. 2020;10(1):1833. PMID: 32019996 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58714-z>

66. Briem-Richter A, Ganschow R, Sornsakrin M, Brinkert F, Schirmer J, Schaefer H, et al. Liver allograft pathology in healthy pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2013;17(6):543–549. PMID: 23834615 <https://doi.org/10.1111/petr.12119>

67. Seyam M, Neuberger JM, Gunson BK, Hübscher SG. Cirrhosis after orthotopic liver transplantation in the absence of primary disease recurrence. *Liver Transpl*. 2007;13(7):966–974. PMID: 17370332 <https://doi.org/10.1002/lt.21060>

68. Erard-Poinsot D, Guillaud O, Hervieu V, Thimonier E, Vallin M, Chambon-Augoyard C, et al. Severe alcoholic relapse after liver transplantation: what consequences on the graft? A study based on liver biopsies analysis. *Liver Transpl*. 2016;22(6):773–784. PMID: 26929100 <https://doi.org/10.1002/lt.24425>

69. Dumortier J, Dharancy S, Cannesson A, Lassailly G, Rolland B, Pruvot FR, et al. Recurrent alcoholic cirrhosis in severe alcoholic relapse after liver transplantation: a frequent and serious complication. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(8):1160–1167. PMID: 26169514 <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.204>

70. Mourad MM, Algarni A, Liossis C, Bramhall SR. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6159–6169. PMID: 24876737 <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6159>

71. Sebah M, Rifai K, Féray 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>

72. Croome KP, Mathur AK, Aqel B, Yang L, Taner T, Heimbach JK, et al. Classification of distinct patterns of ischemic cholangiopathy follow-

ing DCD liver transplantation: distinct clinical courses and long-term outcomes from a Multicenter cohort. *Transplantation*. 2022;106(6):1206–1214. PMID: 34468429 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003928>

73. Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Олисов О.Д., Новрузбеков М.С. Возврат аутоиммунных болезней после трансплантации печени. *Трансплантология*. 2022;14(4):421–431. Syutkin VE, Salienko AA, Olisov OD, Novruzbekov MS. Relapse of autoimmune diseases after liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(4):421–431. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-421-431>

74. Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S, Allison M, Athale A, Creamer F, et al. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *J Hepatol*. 2015;63(5):1139–1146. PMID: 26186988 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.005>

75. Aguilar MT, Carey EJ. Current status of liver transplantation for primary biliary cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2018;22(3):613–624. PMID: 30259857 <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.011>

76. Neuberger J. Recurrent primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl*. 2003;9(6):539–546. PMID: 12783392 <https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50096>

77. Vannas M, Arola J, Nordin A, Isoniemi H. Value of posttransplant protocol biopsies in 2 biliary autoimmune liver diseases: a step toward personalized immunosuppressive treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(2):e28509. PMID: 35029206 <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028509>

78. Manousou P, Arvaniti V, Tsochatzis E, Isgro G, Jones K, Shirling G, et al. Primary biliary cirrhosis after liver transplantation: influence of immunosuppression and human leukocyte antigen locus disparity. *Liver Transpl*. 2010;16(1):64–73. PMID: 19866449 <https://doi.org/10.1002/lt.21960>

Информация об авторах

Сергей Эдуардович Восканян	<p>член-корреспондент РАН, проф., д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0001-5691-5398</p> <p>20% – разработка концепции исследования; анализ литературных данных, окончательное утверждение для публикации рукописи</p>
Владимир Евгеньевич Сюткин	<p>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</p> <p>50% – разработка концепции исследования, сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи</p>
Александр Игоревич Сушков	<p>канд. 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</p> <p>10% – анализ литературных данных, подготовка рукописи к публикации</p>
Юлия Владимировна Восканян	<p>врач-гастроэнтеролог поликлиники ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0003-2445-7382</p> <p>10% – сбор и анализ литературных данных</p>
Александра Юрьевна Веселкова	<p>врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-1135-7430</p> <p>10% – сбор и анализ литературных данных</p>

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>
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>
50%, development of the study concept, review of literature data, writing the text of the article

Alexander I. Sushkov

Cand. 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
10%, review of literature data, preparation of the manuscript for publication

Yuliya V. Voskanyan

Gastroenterologist of the Out-patient Department, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <https://orcid.org/0000-0003-2445-7382>
10%, obtaining the study material, review of literature data

Alexandra Yu. Veselkova

Pathologist of the Pathology Department, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, <https://orcid.org/0000-0002-1135-7430>
10%, obtaining the study material, review of literature data

Статья поступила в редакцию 13.03.2023;
одобрена после рецензирования 27.03.2023;
принята к публикации 28.06.2023

The article was received on March 13, 2023;
approved after reviewing March 27, 2023;
accepted for publication June 28, 2023