

Поздняя дисфункция трансплантата печени: определение, факторы риска и исходы

Ю.О. Малиновская[✉], К.Ю. Кокина, О.В. Сумцова, А.О. Григорьевская, Я.Г. Мойсюк

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

[✉]Автор, ответственный за переписку: Юлия Олеговна Малиновская, канд. мед. наук,
научный сотрудник отдела трансплантологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, yumalinovskaya@gmail.com

Аннотация

Введение. Нарушение функции пересаженной печени в отдаленные сроки нередко приводит к утрате трансплантатов и смерти реципиентов. Причины развития поздней дисфункции трансплантата и вариантов течения много, а ее общепринятое определение отсутствует. Это препятствует ее своевременной диагностике, анализу распространенности, а также затрудняет сравнение результатов работы программ трансплантации.

Цель. Определить клиническое и прогностическое значение поздней дисфункции трансплантата печени.

Материал и методы. В исследование включено 103 случая трансплантации трупной печени от доноров с диагнозом смерти мозга 100 реципиентам, из них 36% были мужчинами, возраст на момент пересадки 48 лет (40;56) (18–68), оценка по MELD 17 (14;21)(7–41). Срок наблюдения – 52 месяца (20;77)(8–180). Случаи утраты трансплантата, произошедшие ранее 3 месяцев, в исследование включены не были.

Определение поздней дисфункции трансплантата печени было сформулировано как нарушение работы пересаженной печени, которое проявляется хотя бы одним из трех нижеследующих признаков: манифестирует в срок более 3 месяцев после трансплантации: 1) повышение уровня в крови аминотрансфераз и (или) гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина; 2) нарушение синтетической функции (повышение международного нормализованного отношения, снижение содержания в крови антитромбина III, холинэстеразы); 3) осложнения цирроза печени (признаки портальной гипертензии, асцит, энцефалопатия). Диагностическим порогом отклонения лабораторных показателей были выбраны следующие границы: содержание в крови общего билирубина более 2 верхних границ нормы, уровень аланиновой или аспарагиновой аминотрансферазы – более 1,5 верхних границ нормы, гамма-глутамилтрансферазы или щелочной фосфатазы – более 1,5 верхних границ нормы, международное нормализованное отношение – более 1,6.

Результаты. Поздняя дисфункция диагностирована, по крайней мере, однократно, у 64% реципиентов. В различные сроки доля больных с поздней дисфункцией варьировала от 22% до 40%. Выявлена поздняя дисфункция вирусной (38%) и неясной этиологии (25%), дисфункция в результате билиарных осложнений (19%), иммунной природы (17%) и дисфункция в результате сосудистых осложнений (1%). В 75% (n=57) случаев поздняя дисфункция трансплантата печени носила обратимый характер, в 17% (n=13) – персистирующий, а в 8% (n=6) случаев – прогрессирующий; последний вариант дисфункции привел к утрате трансплантатов во всех наблюдаемых случаях.

Выявлено, что у реципиентов с поздней дисфункцией трансплантата печени частота ранней дисфункции трансплантата была выше на 33% (ОШ 4,7, 95% ДИ [1,8–12,3]; при формировании холедохоеюноанастомоза частота билиарного варианта дисфункции была выше в 3,1 раза (ОШ 3,9, 95% ДИ [1,1–13,9]; у пациентов с аутоиммунной и холестатической этиологией цирроза печени частота дисфункции иммунной этиологии была выше в 4,8 раза (ОШ 5,8, 95% ДИ [1,7–20,3]).

Заключение. Прогрессирующий характер течения поздней дисфункции трансплантата печени негативно влияет на результаты трансплантаций и поэтому должен рассматриваться как показание к ретрансплантации. При обратимом и персистирующем вариантах течения поздней дисфункции трансплантата печени прогноз благоприятный. Если этиология поздней дисфункции не установлена, стоит продолжать регулярное наблюдение с мониторингом фиброза и повторные попытки установления диагноза.

Ключевые слова: трансплантация печени, дисфункция трансплантата, отдаленные результаты

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Малиновская Ю.О., Кокина К.Ю., Сумцова О.В., Григорьевская А.О., Мойсюк Я.Г. Поздняя дисфункция трансплантата печени: определение, факторы риска и исходы. *Трансплантология*. 2024;16(2):163–177. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-2-163-177>

Late liver allograft dysfunction: definition, risk factors and outcomes

Yu.O. Malinovskaya✉, K.Yu. Kokina, O.V. Sumtsova, A.O. Grigorevskaya, Ya.G. Moysyuk

Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy,
61/2 Shchepkin St., Moscow 129110 Russia

✉Corresponding author: Yulia O. Malinovskaya, Research Associate of Transplantology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, yumalinskaya@gmail.com

Abstract

Introduction. Impaired liver transplant function in the long term often leads to graft loss and the recipient death. There are many causes for the development of a late liver allograft dysfunction and different types of its clinical presentation, but there is no generally accepted definition. This hinders its timely diagnosis, analysis of its prevalence, and also makes it difficult to compare the performance of transplantation programs.

Objective. To determine the clinical and prognostic value of late liver allograft dysfunction.

Material and methods. The study included 103 cases of cadaveric liver transplantation from donors diagnosed with brain death to 100 recipients, of whom 36% were men, aged 48 years old (40;56) (18–68) at the time of transplant, having MELD score 17 (14;21) (7–41). The follow-up period was 52 months (20;77) (8–180). The cases where the graft loss occurred earlier than 3 months were excluded.

The late liver allograft dysfunction was defined as a dysfunction of the transplanted liver, which was manifested by at least one of three following signs and occurred at more than 3 months after transplantation: 1) increased aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and/or gamma glutamyl transferase, alkaline phosphatase, bilirubin; 2) impaired synthetic function (increased international normalized ratio, decreased antithrombin III, cholinesterase); 3) liver cirrhosis complications (signs of portal hypertension, ascites, encephalopathy). The following limits were chosen as a diagnostic threshold for laboratory parameter abnormalities: more than 2 upper limits of normal for total bilirubin, more than 1.5 upper limits of normal for the levels of alanine or aspartate aminotransferases, more than 1.5 upper limits of normal for gamma-glutamyltransferase or alkaline phosphatase, more than 1.6 of normal for international normalized ratio.

Results. Late liver allograft dysfunction was diagnosed at least once in 64% of recipients. Through the postoperative course, the proportion of patients with late dysfunction varied from 22% to 40%. The etiology of late liver allograft dysfunction was viral (38%), unknown (25%), biliary (19%), immune (17%), and vascular (1%). Late liver allograft dysfunction was reversible in 75% of cases, persistent in 17%, progressive in 8% of cases. Progressive late liver allograft dysfunction led to a graft loss in all cases observed.

Recipients with late liver allograft dysfunction were found to have had a 33% higher incidence of early allograft dysfunction (OR 4.7, 95% CI [1.8–12.3]); the incidence of biliary dysfunction was 3.1 times higher with distant choledochojunostomy (OR 3.9, 95% CI [1.1–13.9]); in patients with autoimmune and cholestatic disease, the incidence of immune dysfunction was 4.8 times higher (OR 5.8, 95% CI [1.7–20.3]).

Conclusion. The progressive nature of late liver allograft dysfunction negatively affects the results of transplantation and therefore should be considered as an indication for retransplantation. Reversible and persistent variants of late liver allograft dysfunction have favorable prognosis. If the etiology of late dysfunction is not established, the regular surveillance with monitoring for fibrosis and repeated attempts to clarify the diagnosis should be continued.

Keywords: liver transplantation, dysfunction, long term outcomes

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Malinovskaya YuO, Kokina KYu, Sumtsova OV, Grigorevskaya AO, Moysyuk YaG. 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>

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза
АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза
ВГН – верхняя граница нормы
ГГТ – глутаминовая транспептидаза
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
МНО – международное нормализованное соотношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ – отношение шансов
ПВТ – противовирусная терапия

ПДТ – поздняя дисфункция трансплантата печени
ПППД – препараты прямого противовирусного действия
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РДТ – ранняя дисфункция трансплантата печени
ТП – трансплантация печени
УВО – устойчивый вирусологический ответ
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩФ – щелочная фосфатаза
EAD – early allograft dysfunction
HLA – human leukocyte antigens
MELD – Model for End-stage Liver Disease
NS5A – nonstructural protein 5A

Введение

Тяжелая или резистентная к терапии дисфункция трансплантата печени может потребовать выполнения повторной пересадки, что и происходит в 5–10% случаев и снижает выживаемость реципиентов, в том числе и в отдаленные сроки [1–3]. Сохранение нормально функционирующего трансплантата печени позволяет не только улучшить результаты, но и способствует увеличению количества доступных органов для других нуждающихся в пересадке пациентов.

Позднюю дисфункцию трансплантата печени (ПДТ) выявляют при наличии лабораторных признаков цитолиза и (или) холестаза, при этом чаще всего изменения в анализах наблюдаются без каких-либо симптомов, и только при тяжелом течении и на продвинутой стадии дисфункции присоединяются признаки печеночно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии, печеночной энцефалопатии и т.д. [4, 5].

Поздняя дисфункция трансплантата печени может быть обусловлена множеством причин: иммунологическими, вирусными, сосудистыми и билиарными осложнениями, возвратом исходного заболевания, лекарственной токсичностью, стеатогепатитом и другими [6–10]. При этом общепринятое определение ПДТ отсутствует, критерии диагностики варьируют, а пороги изменений лабораторных показателей, при превышении которых необходимо дальнейшее обследование, определяются локальными протоколами [4, 11]. Все это в сочетании с многообразием причин и вариантов естественного течения ПДТ затрудняет своевременную диагностику и негативно влияет на эффективность лечебных мер. Поэтому требуется уточнение определения и диагностических критериев ПДТ, анализ ее общей частоты, особенностей клинического течения и частоты ее вариантов, выявление факторов риска и оценка влияния ПДТ на исходы трансплантаций.

Материал и методы

В исследование включено 103 случая трансплантации трупной печени 100 реципиентам, наблюдавшимся амбулаторно в отделении хирургии и трансплантации печени ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в период с марта 2016 г. по март 2020 г. Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета.

Критерии включения:

- трансплантация печени от посмертного донора,
- известные лабораторные и анамнестические данные периоперационного периода,
- срок наблюдения более 3 месяцев.

Критерии исключения:

- утрата трансплантата в раннем послеоперационном периоде (до 3 месяцев),
- возраст пациента менее 18 лет на момент трансплантации.

Длительность наблюдения варьировала от 8 месяцев до 15 лет, медиана составила 52 месяца (4 года 4 месяца), интерквартильный размах – от 20 до 77 месяцев.

У 4 пациентов было включено 7 наблюдений: 3 ретрансплантации состоялись в отдаленном послеоперационном периоде, 1 – в раннем, и в этом случае наблюдение после первой трансплантации включено не было, так как срок функционирования трансплантата составил менее 3 месяцев.

Мы сформулировали определение поздней дисфункции трансплантата печени как нарушение функции пересаженной печени, которое проявляется хотя бы одним из 3 нижеследующих признаков и манифестирует на сроке более 3 месяцев после трансплантации:

- повышение уровня в крови аланиновой аминотрансферазы (АЛТ), аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) («цитоллиз») и (или) глутаминовой транспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина («холестаз»);
- нарушение синтетической функции (повышение международного нормализованного соотношения (МНО), снижение содержания в крови антитромбина III, холинэстеразы);
- осложнения цирроза печени (признаки портальной гипертензии, асцит, энцефалопатия).

Диагностическим порогом отклонения лабораторных показателей от нормы были выбраны следующие границы:

- содержание в крови общего билирубина – более 2 верхних границ нормы (ВГН);
- уровень АСТ или АЛТ – более 1,5 ВГН;
- уровень ГГТ или ЩФ – более 1,5 ВГН;
- увеличение МНО – более 1,6.

Позднюю дисфункцию трансплантата печени выявляли по результатам клинического осмотра и лабораторных анализов: биохимического (определение содержания общего и прямого билирубина, уровня в ней АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, альбумина, общего белка) и значения коагулограммы

(протромбин, МНО). При отклонении результатов этих исследований от нормы проводилось дополнительное обследование: определение HCV RNA, HBV DNA и CMV DNA методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) качественно, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастом, определение уровня в крови антител к HLA, а также биопсия трансплантата.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Совокупности количественных показателей описаны при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1;Q3) и значений минимума и максимума (min-max). Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ). Оценку функции выживаемости пациентов проводили по методу Каплана-Мейера.

Результаты

Параметры реципиентов, доноров и операций представлены в табл. 1. Все органы получены от доноров с диагнозом смерти мозга.

Модификация иммуносупрессивной терапии

Характеристика иммуносупрессивной терапии представлена в табл. 2 и на рис. 1. Выбор начальной схемы осуществлялся на основании факторов риска осложнений: иммунологических или, напротив, онкологических и инфекционных.

Как видно из табл. 2, в представленных случаях преобладала трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия либо назначался только такролимус.

Все пациенты, имевшие аутоиммунную или холестатическую природу заболевания (33 реципиента), получали на старте многокомпонентную терапию, из них при выписке 29 реципиентов (88%) принимали 3 компонента, 2 пациента (6%) – такролимус и микофенолаты, еще 2 пациента (6%) – такролимус и стероиды.

Таблица 1. Параметры пациентов, доноров и операционные характеристики

Table 1. Recipient and donor characteristics, and surgery features

Характеристики реципиентов	Значение
Количество трансплантаций	103
Из них повторных трансплантаций, %	4 (4%)
Количество реципиентов	100
Возраст на момент ТП, лет	48 (40;56) (18–68)
Мужской пол, %	37 (36%)
ИМТ на момент ТП, кг/м ²	24 (21;27) (15–37)
Оценка по MELD, баллов	17 (14;21) (7–41)
Показания к трансплантации	
Цирроз печени вирусной этиологии	33 (32%)
Цирроз печени в исходе холестатических заболеваний	25 (25%)
Цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита	8 (8%)
Цирроз печени алкогольной этиологии	10 (10%)
Цирроз печени другой и неясной этиологии	6 (6%)
Гепатоцеллюлярный рак	12 (12%)
Другие заболевания (генетические, врожденные аномалии, поликистоз, альвеококкоз)	5 (6%)
Цирроз трансплантата	3
Ранний тромбоз артерии трансплантата	1
Характеристики доноров	
Причина смерти донора	
Черепно-мозговая травма	49 (48%)
ОНМК	49 (48%)
Другие и неизвестные	5 (4%)
Возраст доноров, лет	41 (33;50) (18–63)
Мужской пол	81 (79%)
Характеристики операций	
Холодовая ишемия, часов	6,6 (5,5;8,2) (0,9–12,7)
Тепловая ишемия, минут	40 (31;50) (15–81)
Длительность операции, часов	8 (7;9,2) (3–14,3)
Варианты билиарной реконструкции	
Холедохохоледохоанастомоз	84 (82%)
Холедохоеюноанастомоз с петлей кишки по Ру	14 (14%)
Неизвестно	5 (5%)

Примечания: ТП – трансплантация печени, ИМТ – индекс массы тела, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

С течением времени режимы иммуносупрессивной терапии менялись (рис. 1). Из 60 реципиентов, получавших многокомпонентную схему,

у 40 (67%) произведена отмена по крайней мере 1 компонента. Добавление препаратов к первоначальной схеме производилось реже: в 19 случаях (18%).

Таблица 2. Частота использования различных схем начальной поддерживающей иммуносупрессивной терапии

Table 2. Frequency of using various initial maintenance immunosuppressive therapy regimens

Иммуносупрессивная терапия	Доля
Трехкомпонентная схема	41 (41%)
Двухкомпонентная схема	17 (17%)
Такролимус+метилпреднизолон	6 (6%)
Такролимус+микофенолаты	9 (9%)
Такролимус+эверолимус	2 (2%)
Монотерапия такролимусом	44 (43%)

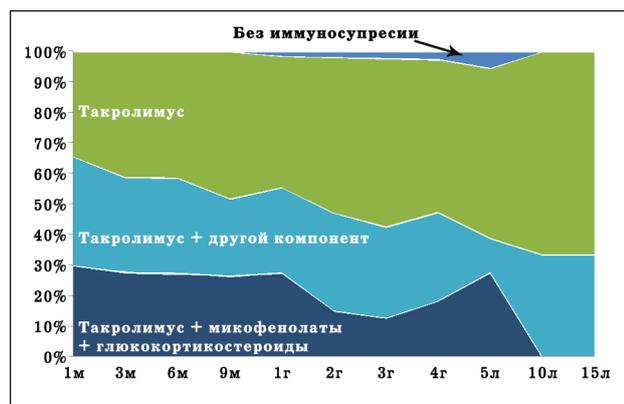


Рис. 1. Динамика изменения схем иммуносупрессивной терапии у реципиентов печени с первого дня ее назначения

Fig. 1. Dynamics of adjusting the immunosuppressive therapy regimens in liver recipients from the first day of its administration

В дополнение к данным представленным на рис. 1, следует отметить, что наиболее часто отмене подвергались препараты микофенолатов по причинам развития инфекции (в основном гепатита В и С), панцитопении или планоно при низких рисках отторжения: в 27 случаях из 51 их назначения (53%). Шести пациентам микофенолаты были возвращены: в 2 случаях после диагностики острого отторжения, в 2 случаях – ПДТ неясной этиологии, в остальных – на фоне удовлетворительной функции трансплантата после купирования нежелательных явлений. В 2 случаях микофенолаты были заменены на азатиоприн для лечения аутоиммунного гепатита.

Метилпреднизолон был отменен в 16 случаях назначения (33%) из 48. В одном из этих случаев трехкомпонентная схема была возвращена после лечения острого отторжения, а в остальных глюкокортикостероиды более не назначались.

У 13 пациентов (13% от всех случаев) из 44, изначально получавших монотерапию такролимусом, добавлен эверолимус для более безопасного снижения дозы такролимуса на фоне ухудшения почечной функции или развития онкологических заболеваний. Из них 3 пациентам, получавшим эверолимус, препарат был отменен из-за панцитопении, остальные продолжали получать эверолимус в сочетании с такролимусом.

Один пациент самостоятельно отменил иммуносупрессивную терапию (такролимус с эверолимусом) после того, как был диагностирован рецидив гепатоцеллюлярного рака.

К 5 годам после трансплантации доля пациентов, находящихся на трехкомпонентной терапии, снизилась, доля пациентов, получающих такролимус в сочетании с другим иммунодепрессантом, осталась прежней, а доля реципиентов, находящихся на монотерапии, увеличилась. Однако несмотря на общую тенденцию к уменьшению объема иммуносупрессивной терапии с течением времени, не всем пациентам возможно проведение такого маневра. В ряде случаев ПДТ (отторжение, вирусный гепатит, возврат аутоиммунного заболевания) требуется индивидуальная модификация иммуносупрессии в рамках лечебных мер для нормализации функции трансплантата.

Частота и этиологические варианты поздней дисфункции трансплантата

При анализе 103 наблюдений отдаленного периода после трансплантации печени в 66 наблюдениях (64%, 95% доверительный интервал (ДИ) [54–73]) диагностировано 76 случаев ПДТ, из них в 8 наблюдениях выявлено 2 эпизода ПДТ разных этиологий. У одной из пациенток ПДТ диагностирована трижды: гепатит В, стриктура желчного протока и ПДТ иммунной этиологии.

Распределение этиологии ПДТ изображено на рис. 2. Как видно на рис. 2, преобладают ПДТ вирусной и билиарной этиологии. Сосудистое осложнение было представлено случаем тромбоза воротной вены. Возврат первичного билиарного цирроза, лекарственный гепатит, алкогольная болезнь и стеатогепатит в нашей серии наблюдений не были диагностированы.

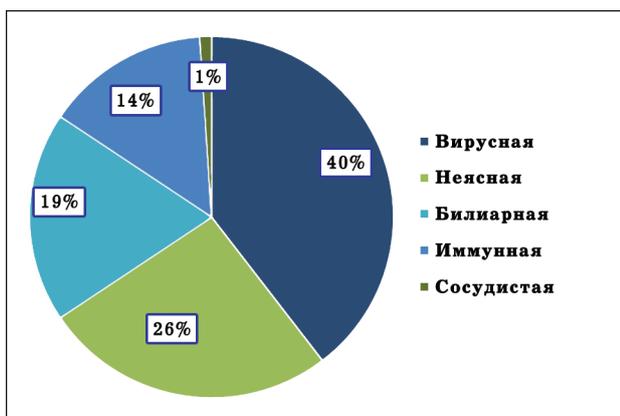


Рис. 2. Структура этиологии поздней дисфункции трансплантата

Fig. 2. Etiology of the late liver allograft dysfunction

Следует отметить, что часть пациентов были прооперированы до внедрения в клиническую практику препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для лечения гепатита С, поэтому ПДТ вирусной этиологии за счет 15 случаев гепатита С заняла лидирующую позицию.

В зависимости от срока наблюдения после ТП доля больных с ПДТ варьировала от 22 до 40% без тенденции к снижению. Максимальная частота ПДТ наблюдалась в срок 1–2 года после трансплантации, в основном за счет ПДТ вирусной этиологии, которая составила 71% от всех ПДТ на этом сроке. Частота билиарных осложнений оказалась максимальной в срок 3–6 месяцев, частота ПДТ иммунной этиологии колебалась примерно на одном уровне, а частота ПДТ неясной этиологии возрастала с увеличением срока после операции (рис. 3, табл. 3).

Поздняя дисфункция трансплантата вирусной этиологии

Поздняя дисфункция вирусной этиологии встретилась в 29 наблюдениях (38%) из 76. Причинами были гепатит С и В.

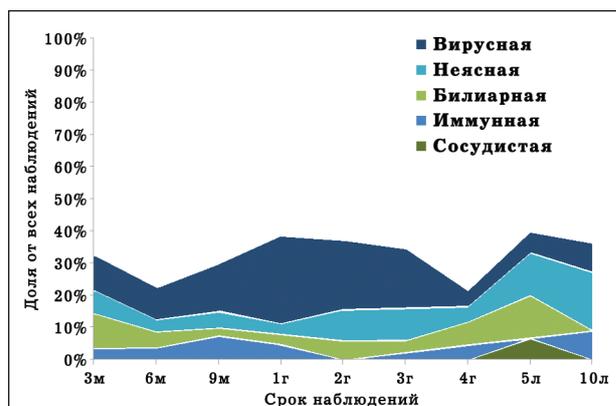


Рис. 3. Частота поздней дисфункции трансплантата и ее вариантов в зависимости от срока, прошедшего после трансплантации печени

Fig. 3. Incidence of a late liver allograft dysfunction and its variants with regard to the time period elapsed after liver transplantation

Вирус гепатита С

Поздняя дисфункция HCV-этиологии диагностирована в 15 случаях, еще в 2 случаях гепатит С протекал без признаков цитолиза. Несмотря на 97% рецидивов HCV-инфекции в трансплантате (у одной пациентки после пересадки произошел спонтанный клиренс вируса), случаев продвинутого фиброза, тяжелой дисфункции с печеночно-клеточной недостаточностью и фиброзирующего холестатического гепатита С не наблюдалось. Ни один трансплантат в исследуемой группе не был утрачен из-за гепатита С.

Противовирусную терапию получили 17 пациентов (табл. 4).

В дополнение к представленным в табл. 4 данным следует отметить, что три пациента были успешно пролечены интерферонами, остальные находились под наблюдением и регулярным мониторингом стадии фиброза, ожидали появления ПППД и получили ПВТ, как только они стали доступны. Только один пациент не ответил на лечение (12-недельный курс софосбувира с даклатасвиром). У всех реципиентов, достигших авиремии, наблюдали биохимический ответ и нормализацию функции трансплантата.

Таблица 3. Частота поздней дисфункции трансплантата на разных сроках после трансплантации печени

Table 3. Late allograft dysfunction incidence at different time periods after liver transplantation

Срок после ТП	3–6 мес.	6–9 мес.	9–12 мес.	1–2 года	2–3 года	3–4 года	4–5 лет	5–10 лет	10–15 лет
Количество наблюдений в анализе, n	83	81	80	62	51	49	41	15	11
Частота ПДТ, %	33%	22%	30%	39%	37%	35%	22%	40%	36%
(95% ДИ)	[23–44]	[13–32]	[20–41]	[27–52]	[24–52]	[22–50]	[11–38]	[16–68]	[11–69]

Таблица 4. Характеристики пациентов с гепатитом С после трансплантации, которым проводили противовирусную терапию

Table 4. Characteristics of patients with hepatitis C after transplantation who received antiviral therapy

Параметр	n, (%)
Количество пациентов	17
«Наивные» пациенты	10 (59)%
Фиброз F3-4 по METAVIR	0%
1-й генотип	14 (82)%
Пегилированный интерферон с рибавирином	3 (18)%
Омбитасвир+дасабувир+ паритапревир с ритонавиром	7 (41)%
Софосбувир+ингибиторы NS5A	7 (41)%
Добавление рибавирина	9 (53)%
Длительность лечения	
12 недель	10 (59)%
24 недели	6 (35)%
48 недель	1 (6)%
УВО	16 (94)%
Оценка по MELD на момент начала лечения	10 (9;12)(9–15)
Оценка по MELD через 24 недели после окончания лечения	9 (9;10)(8–15)

Примечания: ПВТ – противовирусная терапия, УВО – устойчивый вирусологический ответ, MELD – Model for End-stage Liver Disease

Вирус гепатита В

В исследуемой группе 19 пациентов были прооперированы с положительным HBsAg, из них 10 имели ко-инфекцию HDV и 3 – HCV. Профилактику рецидива гепатита В проводили с применением аналогов нуклеоз(т)идов, без антиВ-иммуноглобулина.

Поздняя дисфункция HBV-этиологии была диагностирована в 14 случаях, из них 10 пациентов получили HBV-инфекцию после пересадки de novo, у остальных произошел рецидив гепатита В. Все пациенты с рецидивом имели ко-инфекцию: три – HDV, один – HCV, причем реактивация HBV-инфекции произошла во время курса противовирусной терапии гепатита С, несмотря на применение энтекавира. Все пациенты получили лечение аналогами нуклеоз(т)идов (тенофовир, энтекавир или их сочетание) с эффектом: достижение авиремии HBV и HDV и нормализация активности трансаминаз. Ни одного случая утраты трансплантата из-за гепатита В или D не произошло.

Таким образом, все случаи ПДТ вирусной этиологии отнесены к обратимым благодаря проведению эффективной противовирусной терапии.

Поздняя дисфункция трансплантата печени в результате билиарных осложнений

Билиарные осложнения диагностированы в 14 случаях ПДТ из 76 на амбулаторном этапе послеоперационного наблюдения, что составило 19%. Среди них выявлены 4 случая стриктур холедохохоледохоанастомоза, 3 случая – биломы, по одному случаю кинкинга, билиарного сладжа, папиллостеноза и холангита с абсцессами. Эти состояния разрешены пункционно, эндоскопически или хирургически.

В 3 случаях стриктуры желчных протоков были множественными, в двух из них это было проявлением вторичного (бактериального) холангита, а в третьем – возврата ПСХ. Признаков тромбоза печеночной артерии ни в одном из случаев не отмечено. Все 3 случая привели к формированию вторичного билиарного цирроза и ретрансплантациям, которые были выполнены на сроках 1,7 года, 5,5 года и 7 лет. Таким образом, частота утраты трансплантата при множественных стриктурах составила 100% (нижняя граница ДИ – 30).

Длительность холодовой ишемии, включая ее превышение более 8 часов и длительность тепловой ишемии не оказали статистически значимого влияния на вероятность развития билиарных осложнений (для каждого параметра $p > 0,05$).

У пациентов с ПСХ частота формирования холедохоеюноанастомоза была статистически значимо выше: 66% против 11% ($p < 0,001$, ОШ 17,4 95% ДИ [2,8–107]). При холедохоеюностомии частота развития билиарного варианта дисфункции была статистически значимо выше – 28% (95% ДИ [10–54]) против 9% (95% ДИ [4–17]) при билиобилиарной реконструкции ($p = 0,04$, ОШ 3,9 95% ДИ [1,1–13,9]).

Поздняя дисфункция иммунной этиологии

Отторжение и аутоиммунный гепатит после трансплантации были объединены в одну категорию ПДТ иммунной этиологии, учитывая сложность дифференциальной диагностики этих состояний у реципиентов печени. Диагноз ПДТ иммунной этиологии устанавливали при наличии патоморфологических признаков аутоиммунного гепатита или отторжения в сочетании с лабораторно-клиническим ответом на усиление иммуносупрессивной терапии, и (или) проведение пульс-

терапии глюкокортикостероидными гормонами, или назначение терапии аутоиммунного гепатита.

Поздняя дисфункция иммунной этиологии наблюдалась в 13 случаях (17%) из 76. Типичное острое отторжение с повышением активности трансаминаз до 10–20 норм было диагностировано и подтверждено морфологически в 5 случаях. В 4 случаях течение отторжения характеризовалось неяркой клинической картиной в виде периодического повышения данного показателя до 2–3 норм, а при морфологическом исследовании выявлены признаки хронического отторжения или гепатита низкой степени активности. В 4 случаях установлен диагноз аутоиммунного или плазмноклеточного гепатита пересаженной печени.

В числе случаев ПДТ иммунной этиологии наблюдались эпизоды тяжелой дисфункции с выраженным холестазом и печеночно-клеточной недостаточностью: у 2 пациенток с острым отторжением и у 1 пациента с аутоиммунным гепатитом. При остром отторжении проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, что позволило добиться положительной клинико-лабораторной динамики, однако последующее хроническое отторжение с дуктопенией и прогрессирующим фиброзом стало показанием к включению этого пациента в лист ожидания повторной пересадки. Пациенту с аутоиммунным гепатитом после неэффективной пульс-терапии назначен азатиоприн, что привело к ремиссии. У 3 пациентов из 13 выявлен фиброз трансплантата F3–4 по данным эластометрии и F2–3 по METAVIR при биопсии.

У пациентов с аутоиммунными и холестатическими заболеваниями печени частота ПДТ иммунной этиологии составила 24% (95% ДИ [12–41]), что статистически значимо выше частоты этого осложнения – 5% (95% ДИ [1–13]) у других реципиентов, $p=0,003$. Вероятность развития ПДТ иммунной этиологии в данной когорте оказалась выше в 4,8 раза, ОШ 5,8 (95% ДИ [1,7–20,3]).

При выписке 88% реципиентов с аутоиммунными и холестатическими заболеваниями принимали такролимус с микофенолатами и стероидами, остальные получали такролимус в сочетании с одним из этих иммунодепрессантов. Более чем у половины из них (19 из 33, 57%) производилась отмена микофенолатов, но это статистически значимо не повлияло на частоту ПДТ иммунной этиологии в этой подгруппе, а также на развитие отторжения в раннем послеоперационном пери-

оде и эпизоды снижения концентрации такролимуса до менее чем 5 нг/мл ($p>0,05$).

Поздняя дисфункция трансплантата неясной этиологии

Пациентам, у которых причина дисфункции осталась невыясненной, несмотря на проведенное обследование, устанавливали диагноз ПДТ неясной этиологии, что составило 19 случаев (25% ПДТ). В 9 случаях (47%) дисфункция самостоятельно разрешилась, в 1 привела к ретрансплантации, а в 9 случаях сохранялась. Из них 3 пациента имели кардиометаболические факторы метаболически-ассоциированной жировой болезни печени, но отказались от биопсии, что не позволило подтвердить данный диагноз. В остальных 6 случаях персистирующей неясной ПДТ при морфологическом исследовании биоптата специфических признаков определенной патологии не было выявлено; этим пациентам необходим мониторинг стадии фиброза и повторные попытки установления диагноза.

В одном случае дисфункция трансплантата была заподозрена на основании клинических проявлений в виде печеночной энцефалопатии при удовлетворительной белоксинтетической функции и отсутствии повышения трансаминаз. При обследовании выявлено повышение жесткости печени, многочисленные портокавальные шунты в брюшной полости. Причину развития цирроза установить не удалось. Пациентка была включена в лист ожидания, выполнена ретрансплантация на сроке наблюдения 12 лет. Таким образом, частота утраты трансплантата при ПДТ неясной этиологии составила 5% (95% ДИ [0,1–26]).

Аутоиммунная и холестатическая этиология основного заболевания, наличие РДТ, режим начальной иммуносупрессии и отмена ее компонентов не повлияли на частоту развития ПДТ неясной этиологии ($p>0,05$).

Поздняя дисфункция трансплантата в результате сосудистых осложнений

Сосудистое осложнение на поздних сроках наблюдения зарегистрировано в 1 случае – выявлен тромбоз воротной вены. Клиническое течение характеризовалось выраженным асцитом, варикозным расширением вен пищевода, потребовавшим лигирования, однако в результате ангиокоагулянтной терапии тромбоз удалось разрешить консервативно.

Варианты течения поздней дисфункции трансплантата

При разделении ПДТ по признаку обратимости выявлено, что в 75% (57 случаев из 76) (95% ДИ [64–84]) ПДТ имела обратимый характер. К ним относятся все случаи вирусной и большая часть случаев билиарной и иммунной ПДТ (рис. 4). Повышение оценки по MELD более 15 баллов, отражающее тяжесть острого состояния, встретилось в 8 случаях обратимой ПДТ, после эффективной терапии функция трансплантата восстановилась, а оценка по MELD при этом снизилась до 7–8 баллов.



Рис. 4. Варианты клинического течения поздней дисфункции трансплантата и их структура
Fig. 4. Variants of the late allograft dysfunction clinical course and their structure

В 13 случаях (17%, 95% ДИ [9–27]) ПДТ имела персистирующее течение с постоянными или периодически возникающими изменениями в анализах. Из них при иммунной дисфункции усиление иммуносупрессивной терапии не привело к нормализации активности трансаминаз, а при билиарной дисфункции сохранялись рецидивирующие холангиты. В остальных случаях наблюдалась ПДТ неясной этиологии. Этим пациентам будет проводиться мониторинг стадии фиброза и повторные попытки установления диагноза.

Прогрессирующее течение наблюдали в 6 (8%, 95% ДИ [3–16]) случаях ПДТ с формированием тяжелого фиброза трансплантата. Во всех наблюдениях, кроме случая неясной ПДТ, отмечалось повышение показателя по MELD до более 15. Из них в 3 случаях показанием к ретрансплантации был билиарный цирроз на фоне множественных стриктур желчных протоков, при этом успешно выполнены все 3 ретрансплантации. В одном случае ПДТ была диагностирована клинически на стадии цирроза пересаженной печени при развитии печеночной энцефалопатии, по поводу

чего проведена ретрансплантация. Две пациентки с прогрессирующей ПДТ иммунной этиологии, приведшей к формированию цирроза, на момент окончания исследования продолжают наблюдаться в листе ожидания.

Таким образом, показания к ретрансплантации по поводу ПДТ установлены в 6 случаях из 103 наблюдений, все они относились к ПДТ прогрессирующего течения. В 4 случаях на момент окончания исследования выполнены успешные ретрансплантации. Частота утраты трансплантатов в связи с ПДТ составила 6% (95% ДИ [2–13]).

Смертельный исход наступил в 2 случаях из-за причин, не связанных с функцией пересаженной печени. Частота смертельных исходов составила 2% (95% ДИ [0,2–6,8]).

Стадия фиброза и степень стеатоза

При проведении протокольной эластометрии у реципиентов получены значения жесткости печени более 15 кПа в 2 случаях (2%), в 24 случаях (23%) – от 7 до 15 кПа, в 66 случаях (64%) результат измерений составил менее 7кПа, в 4 случаях валидных измерений получено не было, а в 10 наблюдениях исследование не выполнено.

Жесткость паренхимы печени у пациентов с удовлетворительной функцией составила 6,5 кПа (6,0;7,2)(3,2–10,8), у реципиентов с текущей ПДТ – 7,6 кПа (6,0;9,2)(4,0–15,8), а у тех, у кого она была купирована до проведения исследования, – 6,2 кПа (5,6;6,4)(4,0–22). Выявлено, что у пациентов с текущей ПДТ жесткость печени оказалась статистически значимо выше, чем у пациентов без ПДТ и у тех, у кого она была в анамнезе (p=0,03). Жесткость печени между пациентами без ПДТ и с ПДТ, купированной до проведения эластометрии (p=0,05), статистически значимо не различалась (рис. 5).

В одном из случаев выявления повышенной жесткости печени (15,8 кПа) результат эластометрии соответствовал биопсии – F3 по METAVIR. В другом случае пациент от биопсии отказался.

Биопсии печени проводили по показаниям – для уточнения этиологии ПДТ. По результатам 32 проведенных за период амбулаторного наблюдения биопсий печени кроме вышеупомянутого случая фиброза 3-й стадии ни у одного пациента не выявлен продвинутый фиброз. У 6 пациентов выявлен стеатоз пересаженной печени: в 2 случаях стеатоз отмечался менее чем в 33% гепатоцитов, в одном – более чем в 33% клеток, но менее чем в 66%, в 3 случаях стеатоз присутствовал

более чем в 66% клеток печени. Из этих 6 пациентов у 4 диагностирована ПДТ вирусной этиологии (HCV, HBV), у одной пациентки признаков дисфункции не было, и еще у одной пациентки отмечались признаки ПДТ, но на фоне выраженного стеатоза (более 66%) признаки стеатогепатита отсутствовали, что, впрочем, не позволяет отвергнуть стеатогепатит как причину ПДТ, так как биопсия печени имеет свои диагностические ограничения.

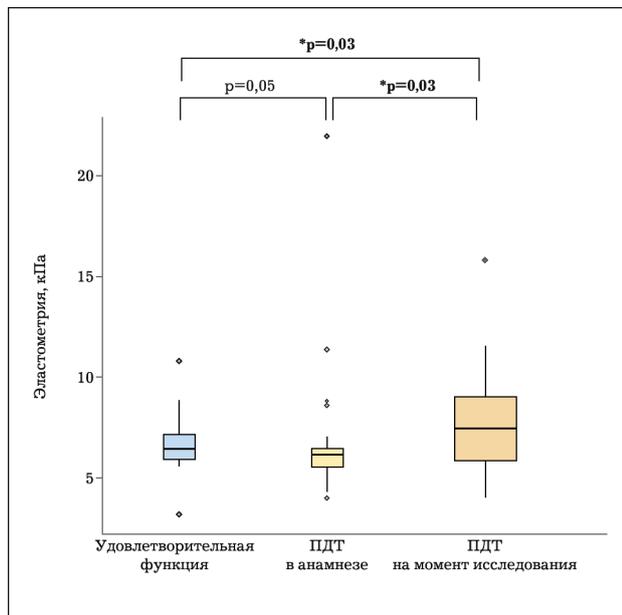


Рис. 5. Сравнение результатов эластометрии
Fig. 5. Comparison of elastometry results

Выживаемость трансплантатов

В расчет выживаемости трансплантатов не включены случаи утрат трансплантатов, произошедшие в раннем послеоперационном периоде согласно критериям включения и исключения. Использована кумулятивная конечная точка: утратой трансплантата считалась ретрансплантация, включение реципиента в лист ожидания или смерть реципиента. Частота утраты трансплантата составила 3% (95% ДИ [0,07–14]). В группе ПДТ утрачено 7 трансплантатов, 11% (95% ДИ [4–21]): в 2 случаях – пациенты включены в лист ожидания, в 4 – проведены ретрансплантации, в 1 случае произошла смерть пациента с функционирующим трансплантатом. В группе удовлетворительной функции зарегистрирована одна смерть реципиента с функционирующим трансплантатом. Статистически значимой разницы выживаемости между группами с ПДТ и без

нее, рассчитанной методом log-rank, получено не было ($p>0,05$) (рис. 6, табл. 5).

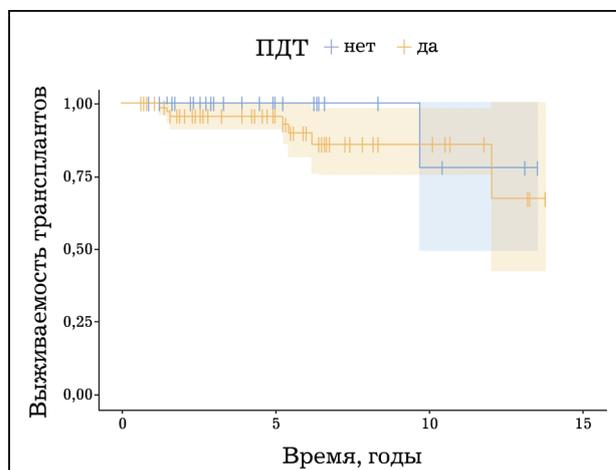


Рис. 6. Выживаемость трансплантатов печени у пациентов с поздней дисфункцией трансплантата и его удовлетворительной функцией

Fig. 6. Liver graft survival in patients with late allograft dysfunction and his satisfactory function

Таблица 5. Выживаемость трансплантатов (использована кумулятивная точка: включение в лист ожидания, ретрансплантация, смерть реципиента)

Table 5. Graft survival (cumulative time point was used: inclusion on the waiting list, retransplantation, recipient death)

Выживаемость трансплантатов	1 год	5 лет	10 лет
Общая выживаемость	100%	97%	81%
ПДТ	100%	95%	84%
Удовлетворительная функция	100%	100%	75%

Факторы риска

поздней дисфункции трансплантата печени

Выявлено, что частота РДТ у реципиентов с ПДТ статистически значимо выше (в 2,7 раза) $p=0,001$ (ОШ 4,7, 95% ДИ [1,8–12,3]), чем у реципиентов с удовлетворительной функцией трансплантата (табл. 6).

Как видно из табл. 6, только развитие РДТ статистически значимо повлияло на частоту возникновения ПДТ. Остальные факторы риска, известные из литературы и приведенные там же, как следует из полученных нами данных, не оказали статистически значимого влияния на частоту всех ПДТ.

Снижение концентрации такролимуса до уровня, меньшего 5 нг/мл, встретилось в 68 наблюдениях (66% случаев), но статистически значимо

Таблица 6. Факторы риска поздней дисфункции трансплантата
Table 6. Risk factors for late allograft dysfunction

Характеристика	Все, n=103	ПДТ, n=66	Без ПДТ, n=37	p
Длительность холодовой ишемии, часы	6,6 (5,5;8,2) (0,9–12,7)	6,8 (5,5;8,3) (0,9–12,3)	6,3 (5,4;7,9) (2,0–12,7)	0,4
РДТ	41	34 (52%)	7 (19%)	0,001
Холедохоеюноанастомоз	14	9 (14%)	5 (14%)	1,0
Аутоиммунные и холестатические заболевания печени	33	23 (70%)	10 (27%)	0,5
Отторжение в раннем послеоперационном периоде	6	5 (8%)	1 (3%)	0,7
Монотерапия	44	26 (39%)	18 (49%)	0,4
Отмена компонентов иммуносупрессии	40	11 (%)	29 (%)	0,2
Добавление компонентов иммуносупрессии	19	14 (21%)	5 (14%)	0,4
Снижение концентрации такролимуса до менее чем 5 нг/мл	68	47 (71%)	21 (57%)	0,1
Доля визитов по отношению к плану	0,79 [0,69;0,91] (0,12–1,93)	0,84 [0,73;0,94] (0,32–1,93)	0,75 [0,61;0,96] (0,12–1,17)	0,3

Примечания: ПДТ – поздняя дисфункция трансплантата, РДТ – ранняя дисфункция трансплантата

не повлияло на частоту ПДТ. Пятнадцать (22%) из них составили реципиенты, получавшие эверолимус в сочетании с такролимусом, концентрация которого поддерживалась в диапазоне от 3 до 5 нг/мл (92% случаев применения схемы с эверолимусом). В остальных 53 случаях было зафиксировано непреднамеренное снижение концентрации такролимуса до уровня, меньшего 5 нг/мл. Следует отметить, что подобное снижение концентрации отмечалось эпизодически, чаще всего однократно, и при выявлении этого отклонения лечащим врачом немедленно производилась коррекция дозы такролимуса.

При оценке комплаентности рассчитывалась доля визитов как отношение фактически осуществленных приемов к запланированному числу визитов. Установлено, что большинство реципиентов придерживается заданного расписания, и количество визитов не отличается у пациентов с ПДТ и без нее.

Обсуждение

Отсутствие общепринятого определения нарушения функции трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде и границ изменений лабораторных параметров, превышение которых требует обследования, ухудшает диагностику и затрудняет проведение научных исследований при этом состоянии. Поэтому был предложен термин «поздняя дисфункция трансплантата» и сформулировано ее определение. Отсечка в 3 месяца после ТП выбрана, чтобы исключить интерференцию с ранними осложнениями: РДТ,

тромбозом печеночной артерии, исход которых чаще всего известен к этому сроку.

ПДТ часто бывает бессимптомной и выявляется при плановом лабораторном контроле, благодаря которому в подавляющем большинстве случаев удается обнаружить ее до развития отрицательных последствий, диагностировать причину и провести лечение, о чем свидетельствуют данные литературы и проведенного исследования [4, 5].

Границы лабораторных показателей для диагностики ПДТ были выбраны на основании изучения публикаций [4, 11]. Клинические признаки поражения печени также включены в определение ПДТ, поскольку после ТП могут сохраняться признаки портальной гипертензии, выявляемые при УЗИ, и при сформированном компенсированном циррозе, в отсутствие продолжающегося воспаления, может не быть биохимических отклонений, как наблюдалось в одном случае, включенном в исследование.

Выявление признаков дисфункции трансплантата является показанием к систематическому поиску ее причин, включающему изучение анамнеза реципиента, характеристик донора, особенностей операции, анализ хирургических осложнений, получаемого лечения, иммуносупрессивной терапии, а также приверженности пациента к лечению и рекомендациям. Лабораторно-инструментальное обследование при ПДТ включает в себя клинический и биохимический анализ крови, в том числе коагулограмму, определение концентрации ингибиторов кальциневрина, а также вирусологическое обследование (идентификация вирусов гепатита В, С, А, Е, цитомегало-

вируса, вируса Эпштейна–Барр), УЗИ с доплерометрией кровотока по печеночной артерии и венам, а если этого недостаточно, то КТ, МРХПГ и биопсию [4, 5, 7, 12, 13]. Применение этих методов позволило диагностировать причину ПДТ в 75% случаев.

Несмотря на постоянный скрининг дисфункции, при ведении реципиентов представляется целесообразным учитывать факторы риска ПДТ и срок после пересадки. Уязвимыми группами пациентов в отношении развития ПДТ являются пациенты с аутоиммунными и холестатическими заболеваниями, еуностомией, виремией HCV на момент трансплантации, ко-инфекцией HBV+HDV или HBV+HCV, а также пациенты, не имеющие защитного титра antiHBs и перенесшие РДТ. Что касается сроков, в первые 6 месяцев после трансплантации следует мониторировать развитие билиарных осложнений и вирусного гепатита, а после 2 лет среди причин ПДТ может быть рассмотрен стеатогепатит. Настороженность в отношении иммунного типа ПДТ должна сохраняться в любые сроки, особенно в отношении пациентов с аутоиммунными и холестатическими заболеваниями печени.

Несмотря на то что оценка комплаентности по доле визитов пациентов по отношению к плану не выявила различий между группами с ПДТ и без нее, в клинической практике мы наблюдаем закономерность ухудшения результатов у пациентов, пропускающих большое количество назначенных приемов, что требует продолжения изучения.

Случаи, где этиологию ПДТ выяснить не удалось, являются предметом особого интереса. В исследуемой группе около половины из них (47%) разрешилась самостоятельно без вмешательств терапии. Причинами могли быть лекарственная токсичность, алкогольное повреждение, аллоиммунная реакция, принимая во внимание уникальные для печени множественные механизмы борьбы с иммунологической агрессией, или другие факторы. В 3 случаях персистирующей неясной ПДТ были основания подозревать стеатогепатит, но, учитывая отказ пациентов от биопсии, подтвердить этот диагноз не удалось. Во всех случаях сохраняющейся ПДТ неясной этиологии необходимо предпринимать повторные попытки установления диагноза и мониторировать стадию фиброза.

Наиболее опасным вариантом течения ПДТ является прогрессирующий. К нему относились случаи множественных стриктур желчных протоков и хронического отторжения. В этих случаях

прогноз был неблагоприятным, так как не существует эффективного лечения данных осложнений: в исследуемой группе все случаи прогрессирующего течения привели к циррозу печени и утрате трансплантата. На основании этого был сделан вывод о том, что прогрессирующее течение дисфункции трансплантата и отсутствие перспектив лечения являются показанием для включения пациента в лист ожидания ретрансплантации. Учитывая высокий риск повторного хирургического вмешательства и неопределенный срок ожидания, ПДТ прогрессирующего течения стоит рассматривать как достаточное показание к ретрансплантации, которую стоит выполнять до развития тяжелой печеночно-клеточной недостаточности, поскольку декомпенсация функции трансплантата и высокий показатель при оценке по MELD негативно влияют на выживаемость пациентов в период ожидания и после ретрансплантации [3, 14].

Заключение

В отдаленном послеоперационном периоде требуется регулярный мониторинг функции трансплантата печени с помощью лабораторных и инструментальных методов исследования, особенно при наличии аутоиммунных и холестатических заболеваний, холедохоеюноанастомоза, виремии, связанной с гепатитом С, на момент операции и ранней дисфункции трансплантата. При выявлении отклонений и клинических признаков дисфункции необходимо обследование для установления ее причины. Прогноз для жизни реципиента и сохранения трансплантата благоприятный, если диагностика и лечение его дисфункции успешны и уточняется в ходе динамического наблюдения, если она имеет персистирующий характер, и является неблагоприятным при прогрессирующем течении поздней дисфункции.

Выводы

1. Поздняя дисфункция трансплантата – это нарушение работы пересаженной печени, которое проявляется синдромом цитолиза и (или) холестаза и (или) нарушением синтетической функции и (или) осложнениями цирроза печени и появляется в срок более 3 месяцев после трансплантации. Позднюю дисфункцию трансплантата печени следует диагностировать при превышении уровня в крови билирубина более 2 верхних

границ нормы, аланиновой аминотрансферазы или аспарагиновой аминотрансферазы – более 1,5 верхних границ нормы, гамма-глутамил-трансферазы или щелочной фосфатазы – более 1,5, а международного нормализованного отношения – более 1,6 верхних границ нормы.

2. Поздняя дисфункция трансплантата печени диагностируется более чем у половины реципиентов в течение посттрансплантационного периода.

3. Наиболее часто встречается поздняя дисфункция трансплантата печени вирусной и неясной этиологии, затем поздняя дисфункция трансплантата печени в результате билиарных осложнений и поздняя дисфункция трансплантата печени иммунной природы. Поздняя дисфункция трансплантата печени в результате сосуди-

стых осложнений развивается редко. В 75% случаев поздняя дисфункция трансплантата печени носит обратимый характер, в 17% – персистирующий, а в 8% случаев – прогрессирующий.

4. Частота поздней дисфункции трансплантата печени в 2,7 раза выше у пациентов с его ранней дисфункцией, чем у реципиентов с его удовлетворительной начальной функцией (ОШ 4,7, 95% ДИ [1,8–12,3]), холедохоэноанастомозом в 3,1 раза (ОШ 3,9, 95% ДИ [1,1–13,9]); у пациентов с аутоиммунными и холестатическими заболеваниями значительно, в 4,8 раза, увеличивается частота билиарного варианта поздней дисфункции трансплантата печени (ОШ 5,8, 95% ДИ [1,7–20,3]), выше частота иммунного типа поздней дисфункции трансплантата печени.

Список литературы/References

1. 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>
2. Adam R, Karam V, Cailliez V, Grady JGO, 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. Kitchens WH, Yeh H, Markmann JF. Hepatic retransplant: what have we learned? *Clin Liver Dis*. 2014;18(3):731–751. PMID: 25017086 <https://doi.org/10.1016/j.cld.2014.05.010>
4. Fenkel JM, Halegoua-DeMarzio DL. Management of the liver transplant recipient: approach to allograft dysfunction. Review. *The Medical clinics of North America*. 2016;100(3):477–486. PMID: 27095640 <https://doi.org/10.1016/j.mena.2016.01.001>
5. Kok B, Dong V, Karvellas CJ. Graft dysfunction and management in liver transplantation. Review. *Critical care clinics*. 2019;35(1):117–133. PMID: 30447775 <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2018.08.002>
6. 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>
7. Odenwald MA, Roth HF, Reticker A, Segovia M, Pillai A. Evolving challenges with long-term care of liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2023;37(10):e15085. PMID: 37545440 <https://doi.org/10.1111/ctr.15085>
8. Ip S, Bhanji RA, Ebadi M, Mason AL, Montano-Loza AJ. De novo and recurrent liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020;46–47:101688. PMID: 33158472 <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101688>
9. Jothimani D, Venugopal R, Vij M, Rela M. Post liver transplant recurrent and de novo viral infections. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020;46–47:101689. PMID: 33158469 <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101689>
10. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DR, Burra P, Citterio F, De Geest S, et al. Practical recommendations for long-term management of modifiable risks in kidney and liver transplant recipients: a guidance report and clinical checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation*. 2017;101(4S Suppl 2):S1–S56. PMID: 28328734 <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001651>
11. Jadlowiec CC, Morgan PE, Nehra AK, Hathcock MA, Kremers WK, Heimbach JK, et al. Not all cellular rejections are the same: differences in early and late hepatic allograft rejection. *Liver Transpl*. 2019;25(3):425–435. PMID: 30615251 <https://doi.org/10.1002/lt.25411>
12. Neuberger J. An update on liver transplantation: a critical review. Review. *Journal of autoimmunity*. 2016;66:51–59. PMID: 26350881 <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.021>
13. Bhat M, Al-Busafi S, Deschenes M, Ghali P. Care of the liver transplant patient. *Can J Gastroenterol Hepatol*. Apr 2014;28(4):213–219. PMID: 24729996 <https://doi.org/10.1155/2014/453875>
14. Berumen J, Hemming A. Liver retransplantation: how much is too much? *Clin Liver Dis*. 2017;21(2):435–447. PMID: 28364823 <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.12.013>

Информация об авторах

<p>Юлия Олеговна Малиновская</p>	<p>канд. мед. наук, научный сотрудник отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0003-4580-278X, yumalinovskaya@gmail.com 50% – разработка дизайна исследования, набор пациентов, формирование базы данных, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи</p>
<p>Ксения Юрьевна Кокина</p>	<p>канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0003-4864-1483, kseniaur@yandex.ru 10% – набор пациентов, написание текста рукописи</p>
<p>Ольга Васильевна Сумцова</p>	<p>младший научный сотрудник отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0003-3440-6685, ovmoniki@gmail.com 10% – набор пациентов, формирование базы данных</p>
<p>Анна Олеговна Григорьевская</p>	<p>младший научный сотрудник отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0002-6225-5856, anna_gy@bk.ru 10% – набор пациентов в соответствии с дизайном исследования, формирование базы данных</p>
<p>Ян Геннадиевич Мойсюк</p>	<p>проф., д-р мед. наук, руководитель отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, https://orcid.org/0000-0002-0002-9183, moysyuktrans@list.ru 20% – разработка дизайна исследования, научное редактирование текста рукописи, руководство работой</p>

Information about the authors

Yulia O. Malinovskaya	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Transplantology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0003-4580-278X , yumalinovskaya@gmail.com 50%, development of the study design, collection of material, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article
Ksenia Yu. Kokina	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Transplantology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0003-4864-1483 , kseniaur@yandex.ru 10%, collection of material, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article
Olga V. Sumtsova	Junior Researcher of Transplantology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0003-3440-6685 , ovmoniki@gmail.com 10%, collection of material, review of publications on the topic of the article
Anna O. Grigorevskaya	Junior Researcher of Transplantology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0002-6225-5856 , anna_gy@bk.ru 10%, collection of material, analysis of the data obtained
Yan G. Moysyuk	Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Transplantology, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, https://orcid.org/0000-0002-0002-9183 , moysyuktrans@list.ru 20%, development of the study design, scientific editing of the text of the manuscript

Статья поступила в редакцию 12.12.2023;
одобрена после рецензирования 26.12.2023;
принята к публикации 27.03.2024

The article was received on December 12, 2023;
approved after reviewing December 26, 2023;
accepted for publication March 27, 2024