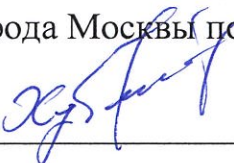


ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист
Департамента здравоохранения
города Москвы по трансплантологии


_____ М.Ш. Хубутя

_____ 2020 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения №4



**Принципы обследования пациентов
перед трансплантацией печени**

Методические рекомендации № 17

Москва 2020

Организация-разработчик:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»;

Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы (НИИОЗММ ДЗМ)»

Составители:

- М.Ш. Хубутия Президент НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, главный внештатный специалист Департамента здравоохранения города Москвы по трансплантологии, академик РАН д.м.н., профессор
- М.С. Новрузбеков научный руководитель Московского городского центра трансплантации печени НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, д.м.н.
- Б.И. Яремин врач-хирург Московского городского центра трансплантации печени НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, к.м.н., доцент
- С.В. Журавель заведующий научным отделением анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, д.м.н., профессор
- В.А. Гуляев ведущий научный сотрудник НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, д.м.н.
- В.Е. Сюткин ведущий научный сотрудник НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, д.м.н., профессор
- О.Д. Олисов старший научный сотрудник НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, к.м.н.

К.Н. Луцкн заведующий отделением Московского городского центра трансплантации печени НИИ СП имени Н.В. Склифосовского ДЗМ, к.м.н.

Ж.В. Пичевская Главный специалист организационно-методического отдела по трансплантологии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»

Рецензенты:

С.Э. Восканян Заместитель главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

А.В. Филин Заведующий отделением пересадки печени ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени акад. Б.В. Петровского», д.м.н.

Предназначение: Настоящее издание предназначено для врачей первичного звена здравоохранения, а также терапевтов, гастроэнтерологов, онкологов, хирургов, инфекционистов, осуществляющих первичный контакт с пациентами, у которых может обсуждаться выполнение операции трансплантации печени

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2020

© ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», 2020

© ГБУЗ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы (НИИОЗММ ДЗМ)»;

© Коллектив авторов, 2020

Содержание

1. Общие вопросы	5
1.1. Актуальность трансплантации печени	5
1.2. Мировая статистика трансплантации печени и показатели	5
1.3. Заболевания, при которых возможно возникновение показаний к трансплантации печени	7
2. Предоперационная оценка и ведение пациентов	8
2.1. Оценка наличия показаний к трансплантации печени и их ургентности	8
2.2. Расчет и интерпретация значения MELD	12
2.3. План полного обследования потенциального реципиента	16
2.4. Оценка противопоказаний к трансплантации печени	17
3. Порядок взаимодействия специалистов при выявлении показаний к трансплантации печени	22
4. Вакцинация	23
Список используемой литературы	25

1. Общие вопросы трансплантации печени

1.1. Актуальность трансплантации печени

Терапия больных в терминальной стадии сердечной, печеночной и почечной недостаточности остается до настоящего времени одной из самых острых и сложных проблем клинической медицины, и только благодаря трансплантации донорских органов таким пациентам может быть продлена жизнь и достигнута социальная реабилитация (Ерамишанцев А.К. и соавт. (1995), Merion R.M. и соавт. (2005), Хубутия М.Ш. (2008)). За последние 4 десятилетия одностепенная выживаемость реципиентов с пересаженными органами достигла 90%. (Markmann J.F. и соавт. (1999), Merion R.M. и соавт. (2005), Silberhumer G.R. и соавт. (2007), Northup P.G. и соавт. (2007), Englesbe M.J. и соавт. (2010), Biggins S.W. и соавт. (2014), Zarrinpar A. и соавт. (2015)). Улучшение результатов пересадки печени можно связать с более тщательным отбором реципиентов, усовершенствованием хирургической техники и методов реабилитации в послеоперационном периоде (Belghiti J. и соавт. (2001), Olthoff K.M. и соавт. (2010), Новрузбеков М.С., 2018). Развитие программы трансплантации печени за последние 20 лет в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского позволило получить определённый опыт в части хирургической техники - как при проведении гепатэктомии, так и реконструктивной хирургии на сосудах печени и желчных путей, а также в вопросах диагностики ранних и поздних осложнений.

1.2. Мировая статистика трансплантации печени и показатели доступности помощи

В соответствии с данными OPTN/SRTR Annual Data Report в мире ежегодно выполняется порядка 33000 трансплантации печени, причем это количество увеличивается каждый год на 10%. В листах ожидания трансплантации печени состоит примерно в два раза больше пациентов, чем выполняется, это количество также отмечает тенденцию к приросту на 10% ежегодно. Среднее время ожидания трансплантации печени в мире составляет 3,6 года, в листах ожидания центров трансплантации США составляет 11,3 месяцев. В течение 3х лет трансплантация выполняется 86% пациентов из листа ожидания.

В нашей стране в 2019 году в листах ожидания 31 центра трансплантации печени находилось 1900 человек. Выполнено 584 трансплантации печени, из

которых 347 в Москве и Московской области. Коллективом Московского городского центра трансплантации печени НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского выполнено 103 трансплантации печени от живых и посмертных доноров. В листе ожидания трансплантации печени за это время состояло 211 человек.

В качестве тенденций в современной трансплантации печени следует отметить следующие:

- Снижается доля пациентов с HCV-инфекцией, что связано с успехами противовирусной терапии.
- Нарастает количество пациентов с алкогольной болезнью печени, неалкогольным стеатогепатозом и первичными опухолями печени
- Многолетняя работа по уравниванию шансов на выполнение трансплантации печени пациентам с гепатоцеллюлярной карциномой и без нее приводит к успехам – шансы почти выравнены.

Выживаемость пациентов после трансплантации печени показывает отличные результаты. Показатели ранней и отдалённой выживаемости пациентов после трансплантации печени в Московском городском центре трансплантации печени приведены на рисунке 1.

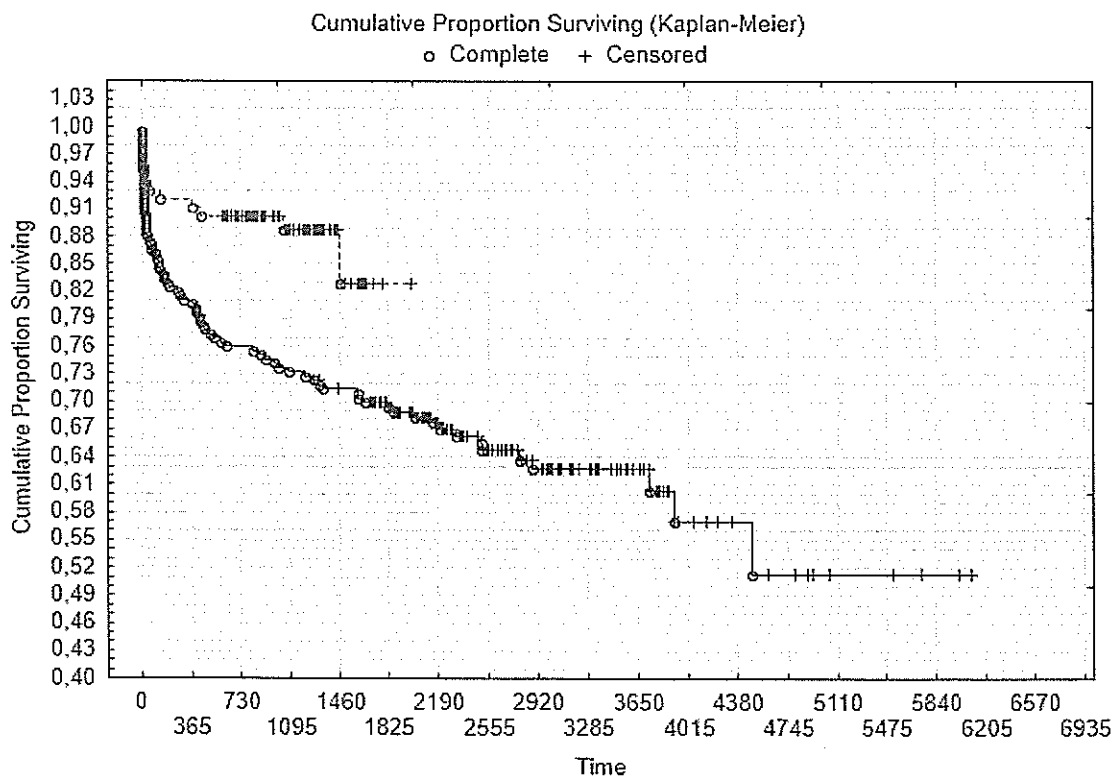


Рисунок 1. Кумулятивная (o) и цензурированная (+) выживаемость пациентов после трансплантации печени, дни после трансплантации. Синим –

результаты работы центра в первые годы, красным – результат работы центра в течение 2016-2020 гг)

1.3. Заболевания, при которых возможно возникновение показаний к трансплантации печени

Показания к трансплантации печени могут возникнуть как остро, так и у пациента, страдающего хроническим заболеванием.

Остро показания к трансплантации печени возникают при фульминантной печёночной недостаточности любой этиологии, первично нефункционирующем трансплантате печени, тромбозе артерии трансплантата печени, острой фазе синдрома Бадда-Киари, острой декомпенсации болезни Вильсона-Коновалова, несовместимой с жизнью травмы печени.

Хронические показания различной степени urgency возникают при необратимой печёночной недостаточности, развившейся на фоне терминальной стадии болезней печени различной этиологии:

- хронических вирусных гепатитов;
- аутоиммунных заболеваний печени;
- алкоголь-обусловленной болезни печени;
- наследственных/метаболических болезней печени (наследственный гем'ахроматоз, недостаточность α -1-антитрипсина, болезнь Вильсона-Коновалова, неалкогольного сте'атогепатита, тирозинемии, гликогеназа 4 типа, неонатального гемохроматоза, амилоидоза, гипероксалурии, дефекта цикла мочевины, наследственных нарушений обмена аминокислот);
- холестатических болезнях печени: первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, билиарная атрезия, синдром Алажиля, прогрессирующий семейный внутрпеченочный холестаза, кистозный фиброз, синдром исчезновения желчных протоков;
- опухолях: гепатоцеллюлярный рак, холангиоцеллюлярный рак, эпителиоидная гемангиоэндотелиома, гепатобластома, метастазы эндокринной опухоли;
- поликистозе печени;
- сосудистых заболеваниях: синдром Бадда-Киари, вено-окклюзионной болезни, болезни Рандю-Ослера;
- фульминантной печеночной недостаточности;
- отмирании или отторжении трансплантата печени.

Процентное соотношение указанных нозологических форм меняется со временем. На рисунке 2 приведены тренды в процентном соотношении нозологических форм пациентов в листе ожидания трансплантации печени в США. В настоящее время происходит снижение количества пациентов с хроническими вирусными гепатитами С, что связано с успехами противовирусной терапии. Рост числа пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (HCC), в некоторых центрах достигающих 25% от общей численности пациентов в листах ожидания, свидетельствует о более полном выявлении этого заболевания на ранних стадиях.

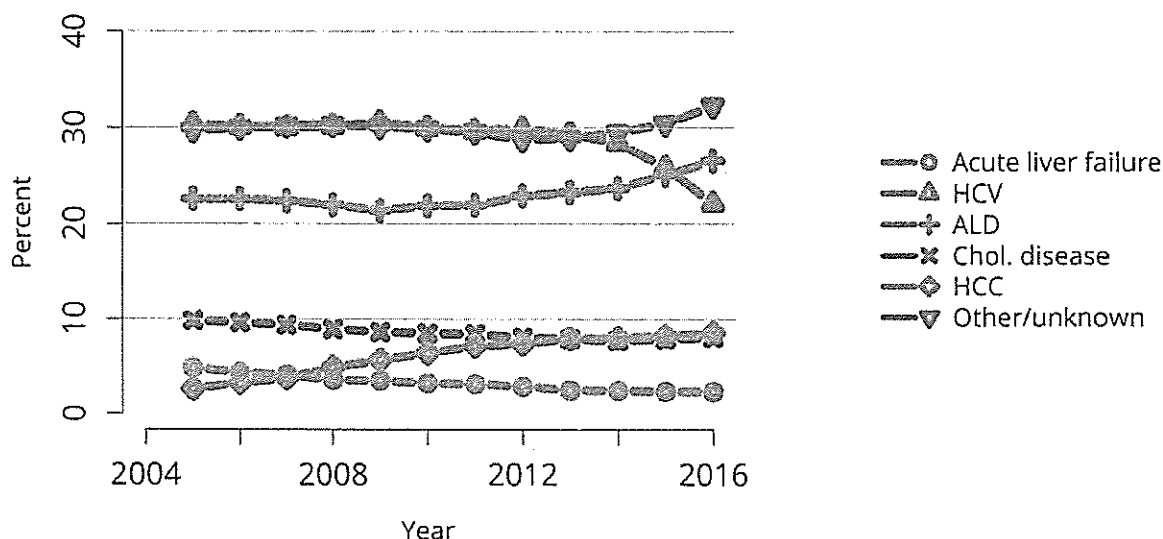


Рис 2. Изменение распределения пациентов в листах ожидания трансплантации печени по нозологическим формам [1].

В настоящее время в листе ожидания трансплантации печени ЦТП НИИ СП находятся пациенты с алкогольной болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом (составляют 28%-65%), 15% пациенты с циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита В, 15% - с гепатитом С, с альвеококкозом 2%. Пациенты с гепатоцеллюлярным раком составляют 17%.

2. Предоперационная оценка и ведение пациентов

2.1 Оценка наличия показаний к трансплантации печени и их ургентности

Трансплантация печени показана при острой и хронической печеночной недостаточности, когда консервативная терапия оказывается неэффективной.

Ургентные показания к трансплантации печени, определяемые политиками UNOS, и отнесенные к классу 1^A составляют следующие состояния.

1. Фульминантная печеночная недостаточность с прогнозом длительности жизни пациента менее 7 дней, которая определяется как острейшая печеночная недостаточность любой этиологии (лекарственного, механического (травма печени), аутоиммунного повреждения), начавшаяся как печеночная энцефалопатия и сформировавшаяся в течение 14 недель с момента появления первых признаков заболевания печени. Принципиально важным является отсутствие каких-либо хронических заболеваний печени в анамнезе до формирования фульминантной печеночной недостаточности. Для соответствия критериям «статуса 1А» пациент должен находиться в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии и иметь как минимум один из трех нижеследующих критериев: искусственная вентиляция легких, вено-венозная гемофильтрация или вено-венозный гемодиализ, международное нормализованное отношение > 2.0 ;

2. Первично-нефункционирующий печеночный трансплантат в первые 7 суток после выполнения трансплантации, когда значение аспартатаминотрансферазы (АсАТ) эквивалентно или более 3000 Ед/л в сочетании как минимум с одним из нижеследующих критериев: международное нормализованное отношение более или эквивалентно 2,5, рН артериальной крови менее или эквивалентно 7,30, рН венозной крови менее или эквивалентно 7,25, лактат более или эквивалентен 4 ммоль/л.;

3. Тромбоз печеночной артерии трансплантата, развившийся в первые 7 суток после трансплантации, когда значение аспартатаминотрансферазы (АсАТ) эквивалентно или более 3000 Ед/л в сочетании как минимум с одним из нижеследующих критериев: международное нормализованное отношение более или эквивалентно 2.5, рН артериальной крови менее или эквивалентно 7,30, рН венозной крови менее или эквивалентно 7,25, лактат более или эквивалентен 4 ммоль/л.;

4. Заболевание Вильсона-Коновалова в стадии острой декомпенсации;

5. Хронические окклюзионные формы синдрома Бадда-Киари;

6. Несовместимая с жизнью травма печени;

7. Острая печеночная недостаточность, развившаяся на фоне хронической (ACLF-синдром).

При наличии таких состояний консультация трансплантолога должна быть организована незамедлительно.

Диагноз цирроза печени не является экстренным или срочным показанием к трансплантации печени. Определенное количество пациентов с циррозом печени, не осложненным асцитом, кровотечением из варикозно расширенных

вен, печеночно-клеточной недостаточностью, имеет приемлемую выживаемость. Показания к трансплантации печени per se возникают при наличии следующих состояний (AASLD Practice Guidelines):

- Осложнения цирроза печени – асцит, хроническая кровопотеря вследствие кровотечений из порто-кавальных шунтов, рак печени, кровотечения из варикозно расширенных вен, печеночно-клеточная недостаточность;
- Обусловленные поражением печени системные метаболические нарушения: дефицит α_1 -антитрипсина, семейный амилоидоз, болезнь накопления гликогена, гемохроматоз, первичная оксалурия, исход болезни Вильсона-Коновалова;
- Системные осложнения хронических болезней печени – гепатопульмональный синдром, портопальмональная гипертензия;
- Цирроз и тяжёлая дисфункция (отмирание и отторжение) трансплантата печени.

Для оценки показаний к трансплантации печени и определения приоритета пациентов в листе ожидания используются математические методы, которые позволяют прогнозировать выживаемость пациентов в листе ожидания. Показатель Child-Pugh в настоящее время с данной целью используется реже, так как заменен системой MELD, но для удобства быстрого подсчета баллов и направления к трансплантологу эта система очень удобна и должна использоваться в дополнение к расчёту MELD. MELD – математическая модель, основанная на значениях сывороточного креатинина, билирубина и международного нормализованного отношения (МНО), к которым позднее был добавлен уровень натрия в сыворотке, а также ряд исключений. MELD представляет собой непрерывную шкалу от 6 до 40, которая соответствует трехмесячной выживаемости от 90 до 7%. Значение MELD менее 15 соответствует клинической ситуации, когда риск трансплантации печени от посмертного донора превышает её преимущества.

В соответствии с O'Leary JG, Lere R, Davis GL. [3] процесс оценки кандидатов на трансплантацию включает следующие этапы (таблица 1).

Таблица 1. Этапы оценки кандидатов перед трансплантацией печени

Социальная реабилитация пациента	Возможности пациента обеспечить необходимые для трансплантации и после нее требования
Гистологическая оценка	Тяжесть заболевания, прогноз, возможности лечения
Хирургическая оценка	Необходимость и техническая возможность операции, проходимость магистральных сосудов, возможности использования живых родственных доноров, необходимости сочетанной трансплантации
Лабораторные исследования	Гепато-синтетическая функция, почечная функция, серология, инфекции, опухолевые маркеры, группа крови,
Кардиологическая оценка	Осмотр кардиолога, ЭХО-кардиография, в случае наличия факторов риска (гиперлипидемия, гипертензия, диабет, курение, возраст) – неинвазивный стресс-тест
Визуализационные исследования	Ультразвуковое исследование с доплерографией воротной вены, трехфазная компьютерная томография или МРТ с гадолинием для исключения наличия опухоли
Общая оценка	Рентгенография грудной клетки, цитология шейки матки у женщин (мазок по Папаниколау), маммография, колоноскопия
Стоматологическая оценка	Консультация стоматолога для выявления кариеса, полостей, абсцессов корней зубов. Необходимо согласовать удаление зубов, если оно показано
Анестезиологическая оценка	Особое внимание необходимо обратить при наличии необычно большого оперативного риска – портوپульмональной гипертензии, гипертрофической кардиомиопатии, предшествующих осложнений наркоза
Психиатрическая оценка	Необходима в случае лекарственной зависимости, психических заболеваний, проблем с поведением
Социальная оценка	Оценить социальные проблемы семьи пациента
Питательная оценка	Оценить статус питания пациента
Инфекционная оценка	Оценить наличие хронических инфекций – туберкулеза, CMV-инфекции у ранее трансплантированных пациентов

После взвешенной оценки состояния реципиента по этим критериям необходимо выполнить ряд исследований.

2.2 Расчет и интерпретация значения MELD

С 27 февраля 2002 года значение MELD используется для аллокации донорских органов в листах ожидания трансплантации печени в США и большинстве стран мира. Основным принцип аллокации – наиболее тяжёлые пациенты, имеющие худший прогноз, идут на трансплантацию в первую очередь. Критерий MELD первоначально разработан в Клинике Мейо группой исследователей Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD [5] как модель предсказания выживаемости после трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS) при рефрактерных кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода или рефрактерных асцитах. Модель изначально была названа Mayo End-stage Liver Disease Score. В модель внесены ряд вычислительных поправок. Так, установлен верхний предел уровня креатинина в 4 мг/дл, верхний предел значения MELD в 40, нижний предел всех значений в 1 (во избежание появления отрицательных значений). Этиология поражения печени была удалена из модели как малозначимая. Различными авторами в модель MELD вносились различные предложения, направленные на повышение её предиктивной значимости (таблица 2).

Таблица 2. Модификации, предложенные в модель MELD

Вариант индекса	Формула расчёта	Пояснения
MELD	$(0.957 \cdot \ln(\text{креатинин}) + 0.378 \cdot \ln(\text{билирубин}) + 1.120 \cdot \ln(\text{МНО}) + 0.643) \cdot 10$	<p>* Значение округляется до ближайшей целой.</p> <p>+ Все значения параметров в этой формуле приведены в единицах США (креатинин и билирубин в мг/дл, Na в мЭк/л). Если значения билирубина, креатинина или МНО <1.0, используется значение 1.0. Креатинин устанавливается в 4.0, если его значение >4.0 или в течение недели было ≥2 сеансов гемодиализа или в течение недели постоянная вено-венозная гемодиализация (CVVHD) проводилась</p>

		24 часа. Если значение больше 40, оно приравнивается к 40.
MESO Index	$\left(\frac{MELD}{\text{Натрий}}\right) \times 10$	
MELD Na	$MELD - \text{натрий} - [0,025 \times MELD \times (140 - \text{натрий})] + 140$	Значения Na вне диапазона 125-140 округляются до ближайших значений.
UKELD	$1,485 \times \ln(\text{креатинин}) + 3,13 \times \ln(\text{билирубин}) + 5,395 \times \ln(\text{MHO}) - 81,565 \times \ln(\text{натрий}) + 435$	Значения в единицах СИ. При уровне креатинина 1–400 мкмоль/л и натрия 112–150 ммоль/л. При значениях вне этих диапазонов, они округляются. Билирубин менее 1.0 мкмоль/л устанавливается в 1. MHO так же.
iMELD	$MELD + \text{возраст} \times 0,3 - 0,7 \times \text{натрий} + 100$	
MELD в соответствии с политикой UNOS 9.1.2D от января 2016	$MELD_i = 10 \times$ Если значение $MELD_i > 11$, дополнительно выполняется вычисление: $MELD = MELD_i + 1,32 \times (137 - \text{натрий}) - [0,033 \times MELD_i \times (137 - \text{натрий})]$	Если Na < 125 ммоль/л, используется 125. Если Na > 137 ммоль/л, используется 137.

Таким образом, существует большое количество модификаций MELD. Использование врачом произвольного калькулятора MELD, найденного в сети Интернет, без оглядки на качество данных, может быть причиной неверной

оценки выживаемости пациента и его позиции в листе ожидания. Ни одна существующих моделей, разумеется, не обладает абсолютной прогностической значимостью, все они имеют примерный характер. Важно не сколько использование наиболее математически точной системы прогнозирования, сколько одной единственной, общей для всех пациентов. В МГЦТП НИИ СП имени Н.В. Склифосовского для практической работы используется калькулятор MELD по версии политики UNOS 9.1.2D от января 2016.

Для вычисления значения MELD у пациента, являющегося вероятным кандидатом на трансплантацию печени, необходимы следующие шаги.

1. Оценка применимости и правильности исходных данных. Калькулятор MELD может применяться только у пациентов старше 12 лет. Лабораторные исследования, используемые для расчёта MELD, должны быть относительно недавно выполнены (срок давности не более 48 часов). Если у пациента, которому выполняется расчёт, имеется цирроз печени, он должен быть обследован на предмет наличия гепатоцеллюлярного рака (определение уровня α -фетопротейна и компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием). В противном случае расчёт MELD считать достоверным нельзя.

2. Оценка наличия исключительных факторов. Существуют факторы, наличие которых модифицирует значение MELD. При положительном ответе на любой из приведённых ниже вопросов исходное значение MELD устанавливается в 22:

- Имеется ли у пациента гепатоцеллюлярная карцинома, соответствующая критериям пригодности к трансплантации?
- Имеется ли у пациента гепатопульмональный синдром с $PaO_2 < 60$ mmHg при дыхании обычным воздухом?
- Имеется ли у пациента портопульмональная гипертензия, со средним давлением в лёгочной артерии (mPAP) > 25 mmHg в покое, но < 35 mmHg на фоне терапии?
- Имеется ли у пациента тромбоз печёночной артерии на 7–14 дни после трансплантации печени?
- Имеется ли у пациента семейная амилоидная полинейропатия, диагностированная идентификацией мутации гена транстиретина (TTR) и подтверждением отложения амилоида?
- Имеется ли у пациента кистозный фиброз с ОФВ1 (объём форсированного выдоха в 1 секунду) $< 40\%$?
- Имеется ли у пациента холангиокарцинома ворот печени?

При положительном ответе на приведённый ниже вопрос исходное значение MELD устанавливается в 28:

- Имеется ли у пациента первичная оксалурия с доказанным дефицитом аланиновой гликоксилат-аминотрансферазы (сочетанная пересадка «почка-печень»)?

При наличии исключительных факторов каждые 3 месяца значение MELD должно повышаться на 10%. При наличии гепатоцеллюлярного рака вне общепризнанных критериев операбельности, когда центр трансплантации принимает решение об их включении, MELD рассчитывается по стандартным формулам, приведенным ниже.

3. Пересчёт исходных показателей. Так как исходная формула разрабатывалась в США, потребуется пересчёт значений СИ в принятую в США метрическую систему. Уровень креатинина пересчитывается в мг/дл путём деления на 88.45, уровень билирубина – на 17.1. Если полученные значения билирубина, креатинина или МНО <1.0, используется значение 1.0. Креатинин устанавливается в 4.0, если его значение >4.0 или в течение недели было ≥2 сеансов гемодиализа или в течение недели постоянная вено-венозная гемодиализация (CVVHD) проводилась 24 часа.

4. Вычисление начального значения MELD ($MELD_i$)

Производится расчёт по формуле

$$MELD_i = (0.957 \times \ln(\text{креатинин}) + 0.378 \times \ln(\text{билирубин}) + 1.120 \times \ln(\text{МНО}) + 0.643) \times 10$$

5. Вычисление окончательного значения MELD. Если $MELD_i > 11$, проводится дополнительный расчёт по формуле

$$MELD = MELD_i + 1,32 \times (137 - \text{натрий}) - [0,033 \times MELD_i \times (137 - \text{натрий})]$$

Если $MELD_i \leq 11$, значение MELD приравнивается к $MELD_i$.

Значение MELD округляется. В случае, если оно больше 40, его значение устанавливается в 40.



Получить доступ к калькулятору MELD, используемому в НИИ СП им Н.В. Склифосовского возможно по ссылке <http://transpl.moscow/calc/meld.html> или приведённому QR-коду.

6. Интерпретация полученных результатов и выдача результатов. Если полученное значение MELD больше 6, это означает наличие декомпенсированной печеночной недостаточности, которая может оказывать влияние на летальность пациента. Значение MELD больше 10 определяет

необходимость проконсультировать пациента у гепатолога или трансплантолога. Значение более 15 определяет показания к включению пациента в лист ожидания трансплантации печени. В литературе приводится таблица корреляции величины MELD и прогнозируемой трехмесячной летальности пациента, однако с учётом последних данных о его неточности и неэтичности в целом предоставления такой информации пациенту, включение этих данных в заключение нецелесообразно. При указании MELD пациента необходимо уточнить дату.

2.3 План полного обследования потенциального реципиента

Документы

- ✓ направление на консультацию из учреждения здравоохранения по месту жительства (ОМС)
- ✓ качественная читаемая ксерокопия паспорта (разворот с фотографией, разворот с пропиской, разворот с 19 страницей), полиса ОМС (с двух сторон), СНИЛС
- ✓ копии всех предшествующих выписок, заключений и данных исследования
- ✓ данные КТ, МРТ в электронном виде (DICOM)

Лабораторные данные

- ✓ развернутый общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов
- ✓ биохимический анализ крови (как минимум, альбумин, общий белок, мочевины, креатинин, натрий, калий, билирубин общий, свободный и связанный, холестерин общий, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, калий, натрий, железо)
- ✓ онкомаркеры: α -фетопротеин, СА 19-9, СА 125, РЭА
- ✓ коагулограмма (протромбин, МНО)
- ✓ скрининговое обследование на наличие трансмиссивных инфекций (HBsAg, анти HCV, реакция на сифилис, Ag/Ab ВИЧ)
- ✓ ПЦР к ВИЧ количественно, количество Т-лимфоцитов при наличии ВИЧ-инфекции
- ✓ ПЦР к HBV, HCV, HDV количественно при наличии соответствующего вирусного гепатита
- ✓ обследование на наличие туберкулеза: квантифероновый тест или T. Spot TB тест при наличии туберкулеза в анамнезе или эпидемиологического риска

Инструментальные исследования

- ✓ ультразвуковое исследование: обзорное УЗИ органов брюшной полости, УЗИ плевральных полостей, УЗИ почек, доплерография гепатобилиарной зоны

(обязательная оценка воротной вены на предмет тромбоза), УЗДГ вен нижних конечностей

- ✓ фиброгастродуоденоскопия (обязательная оценка наличия варикозно расширенных вен пищевода, показаний к эндоскопическому лигированию, тест на *Helicobacter pylori*)
- ✓ фиброколоноскопия (оптимально выполнение под седацией), с биопсией всех подозрительных образований
- ✓ МСКТ органов брюшной полости с контрастным усилением, артериальная, венозная, портальная, панкреатическая (паренхиматозная) фазы, обязательное предоставление файлов DICOM
- ✓ МСКТ органов грудной клетки для пациентов со злокачественными новообразованиями, обязательное предоставление файлов DICOM
- ✓ скинтиграфия костей скелета для пациентов со злокачественными новообразованиями в режиме whole body
- ✓ денситометрия для пациентов с билиарной патологией
- ✓ спирография (функция внешнего дыхания)
- ✓ ЭХО-кардиография
- ✓ ЭКГ – на ленте с расшифровкой

Консультации специалистов

- ✓ анестезиолога
- ✓ гинеколога женщинам старше 30 лет с взятием мазков (иг-с-г, на онкоцитологию)
- ✓ стоматолога (санация очагов хронической инфекции)
- ✓ ЛОР-врача (санация очагов хронической инфекции)

2.4 Оценка противопоказаний к трансплантации печени

2.4.1 «Абсолютные» противопоказания

Оценка противопоказаний к трансплантации печени всегда является ещё более ответственным процессом, чем оценка показаний. Мы предлагаем минимизировать перечень абсолютных противопоказаний — в большинстве случаев процесс принятия решения является более сложным и требует более детальной оценки, чем оценка просто наличия нозологических форм. К более или менее явным «абсолютным» противопоказаниям к трансплантации печени, при наличии которых трансплантация печени не должна выполняться,

- Тяжелая декомпенсированная патология сердечно-сосудистой системы или легких
- Продолжающаяся зависимость от приема алкоголя или наркотиков
- Гепатоцеллюлярная карцинома с метастатическим распространением
- Активные инфекционные процессы, не поддающиеся терапии (бактериальный эндокардит без успеха от проводимой терапии, ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа, активный туберкулез с невозможностью излечения)
- Анатомические аномалии, технически не позволяющие выполнить трансплантацию печени (всегда подлежит оценке хирургом-трансплантологом).
- Внутривенная холангиокарцинома
- Фульминантная печеночная недостаточность с внутричерепным давлением >50 mm Hg или АД <40 mm Hg???
- Шкала ком Глазго 3 балла и менее
- Гемангиосаркома
- Систематическое нарушение приверженности терапии
- Асоциальный образ жизни

2.4.2 Обсуждение относительных противопоказаний

Ожирение.

Распространенность ожирения в популяции нарастает, в том числе и среди кандидатов на трансплантацию печени. Риски в этой категории больных связаны с метаболическим синдромом и плохими исходами – нарушениями толерантности к глюкозе, раневыми осложнениями. Однозначно, тяжелое ожирение (индекс массы тела 40) ассоциируется с худшими исходами.

Ишемическая болезнь сердца.

При обследовании пациента с ИБС необходимо оценить степень поражения коронарных артерий. Выполнение неинвазивной КТ – коронарографии может иметь значение у пациентов с данными за наличие ИБС. Как ни парадоксально, при осложненном циррозе печени течение ИБС зачастую имеет благоприятный характер, так как у этой категории пациентов менее распространена артериальная гипертензия и в силу дисфункции печени реже встречается гиперхолестеринемия. Следует иметь в виду, что при выполнении стресс-теста пациенты с циррозом и асцитом не всегда могут выполнить тест с физической

нагрузкой. В качестве альтернативы может проводиться фармакологический стресс-тест с аденозином, дипиридамолом или добутамином. Вопрос вызывает тактика лечения найденных проявлений ИБС. При обнаружении значительного стеноза коронарной артерии (> 70% стеноза) возникают показания к хирургической реваскуляризации, однако преимущества у пациентов без клинической картины стенокардии не доказаны. При выборе стентов для коронарного стентирования предпочтение необходимо отдавать стентам с лекарственным покрытием для того, чтобы избежать последующей двойной антитромбоцитарной терапии.

Возраст

Возраст не является противопоказанием к трансплантации печени. У пациентов старше 70 лет при наличии коморбидных факторов выживаемость после трансплантации печени оказывается меньше. У пациентов этой возрастной группы требуется более детальная оценка наличия сопутствующей патологии.

Почечная недостаточность

У пациентов с хронической почечной недостаточностью необходимо рассчитывать скорость клубочковой фильтрации. При снижении её менее 60 мл/мин прогноз восстановления почечной функции в послеоперационном периоде ухудшается.

Курение табака

В связи с увеличением риска развития рака, курящим пациентам в листе трансплантации печени рекомендуется бороться с курением.

Латентный туберкулёз

При наличии латентного туберкулёза необходимо проведение противотуберкулёзной терапии. По рекомендациям AASLD оно может включать назначение изониазида в дозе 300 мг в день в сочетании с пиридоксином 50 мг в день в течение 6-9 месяцев, 3 месячный курс изониазидом и рифампицином в дозе 600 мг в сутки.

Тромбоз воротной вены

Необходима оценка распространенности тромбоза воротной вены и притоков по данным СКТ ангиографии, обязательная оценка трансплантологом для решения возможности технического выполнения трансплантации.

Проблемы с вакцинацией

В связи с повышенным риском инфекций после трансплантации и невозможностью адекватно вакцинировать пациента после трансплантации пациенты должны быть привиты от различных инфекций, если это не было сделано в срок. Необходимо вакцинировать пациентов листа ожидания от

пневмококковой инфекции, гриппа, дифтерии, коклюша и столбняка. Если необходима вакцинация живыми вакцинами (корь, краснуха, паротит, ветряная оспа), от вакцинации до момента трансплантации вируса должно пройти несколько недель. Женщинам в возрасте 9-26 лет показана вакцинация от вируса папилломы человека. Показана вакцинация всех пациентов в листе ожидания от гепатита В.

Питательный статус

Индекс массы тела менее 18 является относительным противопоказанием к трансплантации.

Остеопороз

Всем пациентам, особенно с холестатическими заболеваниями, необходима оценка на предмет остеопороза.

ВИЧ

ВИЧ-инфекция сама по себе не является противопоказанием к трансплантации печени. Выживаемость после трансплантации печени у ВИЧ-инфицированных соответствует таковой в общей популяции, кроме пациентов, коинфицированных HCV. Обычное требование к ВИЧ-инфицированным пациентам для включения в лист ожидания трансплантации печени – уровень CD4 Т-лимфоцитов более 200 /мкл, минимальная вирусная нагрузка, в том числе достигнутые в результате высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

Алкоголь

Отказ от употребления алкоголя в течение как минимум 6 месяцев является условием выполнения трансплантации. Проблема в том, что зачастую приходится полагаться на утверждения самого пациента, не всегда оказывающиеся достоверными. Необходимо беседовать с родственниками пациента для оценки объективности анамнеза. Справка из наркологического диспансера является формальным документом. Желательна работа пациента с клиническим психологом для оценки реальных мотивов пациента отказа от алкоголя.

Гепатит С

Гепатит С не является противопоказанием к выполнению трансплантации печени. Антивирусная терапия должна назначаться по возможности перед трансплантацией, однако может быть назначена и после нее.

Гепатит В

Гепатит В вне активности процесса не является противопоказанием к выполнению трансплантации печени. Необходимо проведение противовирусной

терапии до снижения вирусной нагрузки до порядка 10^2 - 10^3 . С учётом высокого риска реинфекции HBV в агепатическую фазу трансплантации печени пациентам необходимо введение иммуноглобулина против вируса гепатита В (HBIG). Вводят внутривенно во время операции после удаления печени и до трансплантации новой печени 10000 МЕ HBIG. После операции препарат вводят не менее 7 дней ежедневно в дозе 2000 МЕ. При длительной терапии в сыворотке крови должен поддерживаться уровень антител минимум 100 МЕ/л (ежемесячный контроль). Длительность терапии должна составлять минимально 6 месяцев.

Гепатоцеллюлярный рак

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) на фоне цирроза печени является одним из основных показаний к трансплантации печени. Чётких критериев, определяющих противопоказания к трансплантации при ГЦР, в настоящее время не разработано. Классическая работа Mazzaferro et al. [6] из Милана показала, что 4-х летняя выживаемость после трансплантации составляет 75%, а безрецидивная выживаемость 83%, если имеется один узел ГЦР менее 5 см или три узла не более 3 см каждый без метастатического поражения. Указанные критерии называют Миланскими, их часто используют в качестве средства оценки противопоказаний. Более детальный расчёт выживаемости пациентов с ГЦР до и после трансплантации реализован в проекте Metroticket (<http://www.hcc-olt-metroticket.org>) [7]. В нашем центре неоднократно выполнялись трансплантации печени по расширенным критериям (любой размер, любое количество при отсутствии внепечёночного распространения или в соответствии с критерием «до семи», при котором операция выполняется, когда сумма количества узлов в печени и размером наибольшего узла в см не превышает 7) с приемлемыми результатами. Оценку противопоказаний к трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке должен осуществлять центр трансплантации совместно с онкологом. Пациенты вне Миланских критериев по мнению AASLD не должны получать дополнительные баллы в системе MELD.

Холангиокарцинома

На ранних стадиях пациенты с неоперабельной холангиокарциномой могут подвергаться трансплантации печени вместе с неоадьювантной химиолучевой терапией. Одной из наиболее перспективных схем неоадьювантной терапии в этом случае представляет протокол Клиники Мейо – наружное облучение до 45 Гр с непрерывным инфузионным введением 5-фторурацила, последующее интрабилиарное облучение и пероральное введение капецитабина до времени

трансплантации. При условии проведения этого протокола и стадирующей лапаротомии 5-летняя выживаемость может достигать 73% [11].

3. Порядок взаимодействия специалистов при выявлении показаний к трансплантации печени

1. Врач терапевт, гепатолог, инфекционист, онколог при выявлении у пациента показаний к трансплантации печени оценивает степень тяжести и срочности пациента.
2. При наличии экстренных показаний к трансплантации печени организует консультацию трансплантолога на месте или согласовывает о срочный перевод пациента в центр трансплантации печени.
3. Организует дополнительное обследование пациента по прилагаемому плану
4. Направляет пациента в центр трансплантации на консультацию
5. Трансплантолог оценивает полученные клинические данные, принимает мотивированное решение о наличии или отсутствии у пациента показаний и противопоказаний к трансплантации печени, при необходимости назначает дополнительные обследования.
6. При наличии у пациента злокачественного новообразования вопрос о дальнейшем его ведении решается совместно с онкологом, имеющим опыт в претрансплантационной оценке пациентов. По результатам консультации онколога принимается решение о назначении bridge-терапии (терапии моста, позволяющей пациенту достичь трансплантации печени без опухолевой прогрессии). Как правило, выполнение рутинной биопсии опухоли для верификации диагноза не является обязательным условием.
7. По итогам рассмотрения медицинской документации и результатам проведения очного медицинского осмотра пациента, врачебной комиссией центра трансплантации, в составе заведующего профильным хирургическим отделением, оказывающим медицинскую помощь по трансплантации, лечащего врача, врача-хирурга, врача-анестезиолога-реаниматолога, при необходимости – врачей других специальностей устанавливается необходимость и возможность выполнения трансплантации донорского органа пациенту.
8. Решение врачебной комиссии оформляется в виде протокола заседания врачебной комиссии с выводами о необходимости трансплантации донорского органа пациенту и включения его в лист ожидания или об отсутствии медицинских оснований к трансплантации донорского органа и невозможности включения пациента в лист ожидания

9. В случае положительного решения врачебной комиссии пациенту выдается медицинское заключение о необходимости трансплантации органов и(или) тканей человека по форме №057-т/у, утверждённой приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ 25.05.2007 №358.
10. В случае, если требуется дополнительное обследование пациента для оценки необходимости и возможности трансплантации донорского органа, пациенту могут быть выполнены необходимые лабораторно-инструментальные и иные обследования в центре трансплантации в амбулаторном или стационарном режиме.
11. Принимая решение о необходимости трансплантации донорского органа и включении пациента в лист ожидания, врачебная комиссия руководствуется как наличием показаний и отсутствием противопоказаний к трансплантации, так и соизмеримостью риска выполняемой трансплантации и предполагаемой продолжительностью жизни без нее с проведением комплексного лечения.
12. Пациенту назначается ежемесячное обследование - контроль ежемесячно общего анализа крови, биохимического анализа крови (альбумин, билирубин, мочевины, креатинин, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, калий, натрий), коагулограммы (АЧТВ, протромбин, МНО, фибриноген), общего анализа мочи. Пациенту с гепатоцеллюлярной карциномой каждые три месяца осуществляется контроль МСКТ органов брюшной полости с контрастным усилением, определение уровня альфа-фетопротеина.

4. Вакцинация

Если пациент вакцинировался ранее, он должен быть обследован на наличие у него поствакцинального иммунитета: анти-НВs (должны быть >100 МЕ/мл), анти-VZV (должны быть >10 МЕ/мл), антитела против кори (должны быть >0,18 МЕ/мл), краснухи (должны быть >0 МЕ/мл), паротита (должны быть >22 МЕ/мл), коклюша (должны быть 11 Отн Ед и более), дифтерии (должны быть в титре более 1:20). При отсутствии иммунитета или недостаточном количестве антител показана обязательная вакцинация против соответствующих инфекций.

Должен рассматриваться вопрос вакцинации от гриппа (любой инактивированной вакциной, не содержащей иммуномодуляторы), комплекса инфекций дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, НВ, от пневмококка, менингококка.



Трансплантация печени является эффективным способом лечения многих пациентов. Врач любой специальности должен приложить максимум усилий для того, чтобы сделать эту операцию более доступной все большему кругу пациентов.

Список используемой литературы

1. Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2018;18 Suppl 1:172–253. doi:10.1111/ajt.14559
2. https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1575/policynote_20151101.pdf
3. Evaluation for Liver Transplantation in Adults: Practice Guideline by the AASLD and the AST (Enhanced Navigation)
4. O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1764–1776. doi:10.1053/j.gastro.2008.02.028
5. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864–871. doi:10.1053/he.2000.5852
6. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):35–43. doi:10.1016/S1470-2045(08)70284-5
7. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154(1):128–139. doi:10.1053/j.gastro.2017.09.025
8. Organ Procurement And Transplantation Network Policies
9. Хубутя М.Ш., Андрейцева О.И., Журавель С.В., Гуляев В.А., Салиенко А.А., Чжао А.В. Методика формирования и ведения «листа ожидания» трансплантации печени. *Трансплантология*. 2009;(1):13-19. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2009-0-1-13-19>
10. Мойсюк Я.Г., Погребниченко И.В., Корнилов М.Н., Сушков А.И., Готье С.В. Трансплантация печени. 10-летняя ретроспектива. *Трансплантология*. 2015;(3):17-21.
11. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int*. 2010;23(7):692–697. doi:10.1111/j.1432-2277.2010.01108.x
12. Новрузбеков М.С., Яремин Б.И., ..., Селютин А.А. Клинический протокол выявления и обследования пациентов с показаниями к трансплантации печени в регионах. *Вестник медицинского института «Реавиз» (Реабилитация, врач и здоровье) №3(39)-2019.*